T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFİK PRESİSTOLİK DALGA İLE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Ferhat KANBAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Oğuzhan BİRDAL

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ferhat KANBAY	**Sınav tarihi:** 19 / 06 / 2023
Anabilim Dalı : Kardiyoloji	
Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan BİRDAL	
Tezin Konusu : " ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU İLE PRESİSTOLİK DALGA ARASINDAKİ İLİŞKİ"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Muhammed Hakan TAŞ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Hüseyin ŞENOCAK	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan BİRDAL	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ferhat KANBAY'ın ''Romatoid artrit tanılı hastalarda ekokardiyografik presistolik dalga ile subklinik sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki ilişki '' adlı çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 29.12.2022 tarih, 10 nolu toplantı 1 nolu karar ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 22.10.2022 tarih 13 sayılı oturum ve 65 nolu kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **iv**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **v**
KISALTMALAR ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Romatoid Artrit 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etyoloji 4
2.1.3.1. Genetik Faktörler 4
2.1.3.2. Hormonal Faktörler ve Cinsiyet 5
2.1.3.3. Diğer Etyolojik Faktörler 5
2.1.4. Patogenez-Patoloji 6
2.1.5. Romatoid Faktör 7
2.1.6. Klinik 8
2.1.6.1. Eklem Hastalığının Belirti ve Bulguları 8
2.1.6.2. Ekstraartiküler Bulgular 9
2.1.6.2.1. Kalp 9
2.1.7. Laboratuar Bulguları 12
2.1.8. Klinik Seyir ve Prognoz 12
2.1.9. Tanı 13
2.1.10. Tedavi 14
2.2. SV Diyastolik Fonksiyonlarının TTE ile Saptanması 15
2.2.1. Diyastolün evreleri 15
2.2.1.1. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVRT) 16
2.2.1.2. Erken Diyastolik Doluş (EDD) 16

2.2.1.3. Yavaş Doluş Evresi (Diyastaz Evresi) 17
2.2.1.4. Atriyal Kontraksiyon 17
2.2.2. TTE ile Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi 17
2.2.2.1. Pik E velositesi 17
2.2.2.2. Pik A velositesi 18
2.2.2.3. Mitral A süresi 18
2.2.2.4. Mitral İçe Akım E/A oranı 18
2.2.2.5. Mitral E velositesi yavaşlama zamanı 18
2.2.2.6. Akım Hızlarında Valsalva ile Değişimler 18
2.2.2.7. Doku Doppler e' 19
2.2.2.8. Mitral E/e' oranı 19
2.2.2.9. Triküspit Regürjitan Velositesi (TRV) 20
2.2.2.10. Sol Atriyum hacim indeksi (LAVİ) 20
2.2.2.11. Diyastolik Disfonksiyonların Derecelendirilmesi 21
2.3. Miyokardiyal Performans İndeksi (Tei İndeksi) 22
2.3.1. MPİ'nin (Tei indeksinin) Hesaplanması 23
2.4. Presistolik Dalga (PSD) 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama 26
3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri 27
3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri 27
3.4. Genel değerlendirme ve ölçümler 27
3.5. Laboratuvar ölçümleri 28
3.6. İstatistiksel Yöntem 28
4. BULGULAR 29
4.1. Genel Özellikler 29
4.2. Ekokardiyografik veriler 30
4.3. Laboratuvar ölçümleri 34
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 43
7. KAYNAKLAR 44

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1987 Amerikan Romatoloji Cemiyetinin (ACR) klasifikasyon kriterleri 13

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit klasifikasyon kriterleri 14

Tablo 3. Diyastolik disfonksiyon evreleri 21

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik verileri 29

Tablo 5. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri 31

Tablo 6. PSD ve değişkenler arasındaki korelasyon analizi 34

Tablo 7. Hastaların laboratuvar ölçümleri 35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnflamasyonun ve eklem hasarının patofizyolojisi 7

Şekil 2. Kuğu boynu ve düğme iliği deformitesi 9

Şekil 3. Diyastolün evreleri 16

Şekil 4. Mitral içe akım boyunca E, A dalga hızları ve lateral anulustan TDI Doppler incelemesi 19

Şekil 5. Triküspit yetmezlik jet velositesi 20

Şekil 6. LAVİ'nin hesaplanmasında yararlanılan TTE görüntüleri 20

Şekil 7. ESC/ACA diyastolik disfonksiyon değerlendirme algoritmas 22

Şekil 8. TDI Doppler ile Sm, Em ve Am dalgaları, IVCT, IVRT ve ET gösterilmiştir. 23

Şekil 9. Mitral kapak ve sol ventrikül çıkış yolu akım doppleri 24

Şekil 10. Presistolik dalga 25

Şekil 11. Gruplar arasındaki ortalama DAS-28 SEDİM SKORU değerlerinin karşılaştırılması..... 30

Şekil 12. Gruplar arasındaki ortalama mitral E/A oranı değerlerinin karşılaştırılması 31

Şekil 13. Gruplar arasındaki ortalama LAVİ (m/m2) değerlerinin karşılaştırılması 32

Şekil 14. Gruplar arasındaki ortalama MPİ değerlerinin karşılaştırılması 32

Şekil 15. Mitral E/A Oranı ve PSD velositesi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği..... 33

Şekil 16. MPİ ve PSD velositesi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği 33

Şekil 17. LAVİ (m/m2) oranı PSD velositesi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği..... 34

KISALTMALAR

RA	:	Romatoid Artrit
KY	:	Kalp yetersizliği
SV	:	Sol ventrikül
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
PSD	:	Presistolik Dalga
MACE	:	Majör Olumsuz Kardiyak Olay
MPİ	:	Miyokardiyal Performans İndeksi
PKOS	:	Polikistik Over Sendromu
LVD	:	Sol Ventrikül Disfonksiyonu
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
HLA	:	Human Lökosit Antijen
CCP	:	Siklik Sitrüline Peptid
OKS	:	Oral Kontraseptif
TGF-β	:	Transforme Edici Büyüme Faktör Beta
IL	:	İnterlökin
AFP	:	Alfa Fetoprotein
TH	:	Yardımcı T Hücreleri
CRH	:	Kortikotropin Salgılatan Hormon
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
EBV	:	Ebstein-Barr virüsü
CSF	:	Koloni Stimüle Edici Faktör
RF	:	Romatoid Faktör
TCR	:	T Hücre Reseptörü
APC	:	Antijen Sunan Hücre
PIP	:	Proksimal İnterfalangeal
MCP	:	Metakarpofalangeal
DIP	:	Distal İnterfalangeal
LAP	:	Lenfadenopati
NHL	:	Non-Hogkin Lenfoma
NSAİİ	:	Non-Steroid Antiinflamatuar İlaç
CRP	:	C Reaktif Protein
HF	:	Kalp Yetersizliği
DAS	:	Hastalık Aktivite Skoru
HAQ	:	Sağlık Değerlendirme Anketi
ESR	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ACR	:	Amerikan Romatoloji Derneği
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus

TBC	:	Tüberküloz
DMARD	:	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
A4B	:	Apikal Dört Boşluk
SA	:	Sol Atriyum
SV	:	Sol Ventrikül
EF	:	Ejeksiyon Fraksiyonu
TDI	:	Doku Doppler Görüntüleme
A2B	:	Apikal İki Boşluk
LAVİ	:	Sol Atriyum Hacim İndeksi
MPİ	:	Miyokardiyal Performans İndeksi
IVRT	:	İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
IVCT	:	İzovolümetrik Kasılma Zamanı
ET	:	Ejeksiyon Zamanı
KMP	:	Kardiyomiyopati
PHT	:	Pulmoner Hipertansiyon
AF	:	Atriyal Fibrilasyon
DM	:	Diyabetes Mellitus
HT	:	Hipertansiyon
SVÇY	:	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
PSD	:	Presistolik Dalga
DEF-KY	:	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KEF-KY	:	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
EDEC	:	E dalga Deselerasyon Zamanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Ednan BAYRAM, Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. Muhammet Hakan TAŞ, Doç. Dr. Yavuzer KOZA, Doç. Dr. Gökhan CEYHUN'a ve eğitimimin yanında tez hazırlama sürecimin bütün aşamalarında yardım ve desteğini eksik etmeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BİRDAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin çeşitli aşamalarında yardım ve katkılarından dolayı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinden Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Uzm. Dr. Zeynep TÜZÜNOĞLU, Uzm. Dr. Mestan ŞAHİN, Dr. Neslihan ERDOĞAN KEÇECİ 'ye, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Uğur AKSU' ya , Erzurum Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinden Uzm. Dr. İbrahim SARAÇ, Uzm. Dr. Emrah AKSAKAL'a ve çalışma arkadaşlarım Dr. Onur Furkan AKGÜN, Dr. Emrah İlkay VARINCA, Dr. Fatma CEBECİ 'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Bütün yaşamım ve eğitim boyunca yanımda olan, bu günlere gelmemde bana her konuda destek olan değerli annem Latife TAŞKIRAN'a ve bir o kadar emeği olan canım teyzem SAFİYE ELTURAN ve biricik dayım ÖZGÜR TAŞKIRAN'a sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ferhat KANBAY

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFİK PRESİSTOLİK DALGA İLE SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Çalışmamızda 2022 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran, Romaoid artrit (RA) tanısı ile takip edilen hastalarda miyokardiyal performans indeksi (MPİ) ve doku doppler incelemesi ile tespit ettiğimiz subklinik sol ventrikül (SV) disfonksiyonu ile presistolik dalga (PSD) arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Metot: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine 2022 yılında başvuran 18-79 yaş arası RA tanılı 102 hasta dahil edildi. Hastalara 2D ekokardiyografi, doppler ve doku doppler yapıldı. Hastalar demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları, SV sistolik fonksiyonları, SV diyastolik fonksiyon parametreleri, MPİ, PSD açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: RA hastalarında PSD pozitif hasta grubunda MPİ ile PSD velositesi arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.34). PSD negatif hasta grubunda E/A oranı, E tepe hızı, TR velotistesi (TRV) ve LAVİ PSD pozitif gruba göre daha yüksek istatiksel anlamlı fark görülmüştür (p=0.001, p=0.014, p=0.046, p=0.004). PSD pozitif hasta grubunda istatiksel anlamlı olarak kadın cinsiyet hakimiyeti vardı (p=0.045). Yine PSD pozitif hasta grubu istatiksel anlamlı olarak daha yaşlı idi (p=0.025).

Sonuç: RA tanılı hastalarda kardiyovasküler olayların erken tanınmasının ve tedaviye erken başlanmasının mortalite üzerine olumlu yönde etki edeceği açıktır. Çünkü RA hastalarında mortalitenin en önemli sebeplerinden biri kardiyovasküler olaylardır. Çalışmamızda RA hastalarında MPİ 'yi PSD pozif ve PSD negatif gruplar arasında karşılaştırdık. RA hastalarında MPİ ile PSD velositesi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Hastaların çoğunun RA için tedavi altında olması diyastolik ve sistolik ekokardiyografik parametreleri olumlu yönde değiştirmiş olabilir. Bu sonuçlar bize RA'da immünosüpresif ve antiinflamatuar tedavinin asemptomatik hastalarda sistolik ve diastolik disfonksiyon parametrelerinin olumlu yönde düzeltebileceğini, kalp yetersizliği insidansının bu tedavilerle azalabileceğini ve RA hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi azaltabileceğini düşündürtmüştür.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, asemptomatik sol ventrikül diskfonksiyonu, presistolik dalga, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal performans indeksi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ECHOCARDIOGRAPHIC PRESISTOLIC WAVE AND SUBCLİNİC LEFT VENTRICLE DYSFUNCTİON İN PATIENTS DIAGNOSED OF RHEUMATOİD ARTHRİTİS

Objective: In our study, we aimed to examine the relationship between subclinical LV dysfunction, which we detected by MPİ and tissue Doppler examination, and PSW in patients with RA who applied to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital Physical Therapy and Rehabilitation Clinic in 2022.

Method: 102 patients with RA between the ages of 18-79 who applied to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital Physical Therapy and Rehabilitation Clinic in 2022 were included in the study. 2D echocardiography, doppler and tissue doppler were performed on the patients. Patients were compared in terms of demographic and clinical data, laboratory results, left ventricular systolic functions, left ventricular diastolic function parameters, myocardial performance index, and presystolic wave.

Results: No statistically significant correlation was found between MPİ and presystolic wave velocity in the PSW positive patient group in RA patients (p=0.34). A statistically significant difference was observed in the PSW negative group compared to the E/A ratio, E peak velocity, TRV velocity (TRV) and LAVI PSW positive group (p=0.001, p=0.014, p=0.046, p=0.004). There was a statistically significant female predominance in the PSW positive patient group (p=0.045). Again, the PSW positive patient group was statistically significantly older (p=0.025).

Conclusion: It is clear that early recognition of cardiovascular events and early initiation of treatment in patients with RA will have a positive effect on mortality. One of the most important causes of mortality in RA patients is cardiovascular events. In our study, we compared MPİ between PSW positive and PSW negative groups in RA patients. We did not find a significant relationship between MPİ and PSW velocity in RA patients. The fact that most of the patients were under treatment for RA may have changed the diastolic and systolic echocardiographic parameters positively. These results made us think that immunosuppressive and anti-inflammatory therapy in RA could improve systolic and diastolic dysfunction parameters in asymptomatic patients, the incidence of heart failure could be reduced with these treatments, and cardiovascular mortality in RA patients could be reduced.

Keywords: Rheumatoid arthritis, asymptomatic left ventricular dysfunction, presystolic wave, diastolic dysfunction, myocardial performance index

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), esas olarak sinovyal eklemleri tutan, etiyolojisi bilinmeyen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kıkırdak ve kemiğin aşınmasına bağlı olarak eklemlerde tahribat meydana gelir. Ayrıca kronik vakalarda birçok eklem dışı tutulum da mevcuttur. RA, miyokardit, perikardit ve sol ventrikül (SV) disfonksiyonu yapabilmektedir ve kardiyovasküler tutulum RA'nın en önemli mortalite sebeplerindendir. RA'lı hastalarda kalp yetersizliği (KY) insidansı 2 kat artmaktadır. RA'da KY'den sorumlu etyopatogenetik mekanizmalar arasında iskemik kalp hastalığı, inflamatuar mediatörler, antiromatizmal ilaç tedavisi ve amiloidoz yer alır (1). RA'lı hastalarda subklinik SV disfonksiyonu ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (2, 3).

Hastalığın gidişatı sırasında kalp tutulumu mortalite sebeplerinden biridir. Kardiyak tutulum çok sık görülür ve bu hastalarda ölümlerin %35-50'sinden kardiyovasküler hastalıkların (KVH) neden olduğu birçok çalışmada saptanmıştır. İnflamasyonla giden bir hastalık olan RA'da serozit, valvüler inflamasyon, vaskülit, nodül, amiloidozis ve fibrozisin etkisiyle kardiyak yapıların tutulumu meydana gelmektedir. Kardiyak tutulum olarak en sık perikardit izlenir. Konstrüktif perikardit kronik olarak ortaya çıkabilir. KY'ne nodüler granülomatözis veya yaygın fibrozisin miyokard tutulumu sebep olabilir. Kalp kapakçık yetersizliği endokardit, nodül veya vaskülit sebebiyle gelişebilir, kalbin ileti ve uyarı sistemi bozuklukları (ileti sisteminde fibrozis gelişmesi) ve koroner arter hastalığı (KAH) izlenebilir. RA'da Kardiyak etkilenim çoğunlukla semptom vermez. KY, SV sistolik fonksiyonundaki ve SV diyastolik fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olarak gelişir ve bu fonksiyonlardaki değişiklik uzun süre asemptomatik devam edebilir. Bu sebeplerden dolayı erkenden tanı koymak amacıyla elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE), doku doppler (TDI) ekokardiyografiden faydalanılması sistolik ve bilhassa diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde son derece önem arz eder. Ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon parametrelerinin ölçülmesinde ve analiz edilmesinde ve ilaveten TDI ekokardiyografi ile miyokard hareket velositelerinin ölçülmesi total bir kardiyak disfonksiyon ortaya çıkmadan erken dönemde ve bölgesel anormallikleri tespit etmede daha duyarlı görülmektedir.

TTE sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan hastaların tanısında ve uzun dönem takibinde güvenilir, tekrarlanabilir ve pratik, invaziv olmayan bir yöntem olarak kabul görmüştür (4). SV çıkış yolunun doppler değerlendirmesindeki parametrelerden biri de presistolik dalgadır (PSD) (5). PSD sıklıkla SV çıkış yolunun doppler incelemesinde geç diyastolik dönemde görülür (6). PSD'nin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte en olası mekanizmanın SV sertliği ve bozulmuş kompliyansı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda PSD'nin birçok patolojik durumla ilişkili olduğu saptanmıştır. PSD'nin varlığının ve hızının, subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi için yararlı bir faktör olan karotis intima medya kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca, asemptomatik hastalarda PSD yokluğunun artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu ve PSD hızının belirgin bir şekilde daha düşük olduğu hastalarda SV sistolik fonksiyonlarının bozulduğu bulunmuştur(8). Yapılmış bir başka çalışmada ise PSD'nin ekokardiyografi yapılan hastaların yaklaşık 2/3'ünde mevcut olduğu, normal ve düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan hasta gruplarında benzer prevalansa sahip olduğu, PSD'nin varlığının ve hızının, atriyal kontraksiyon ölçümleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve olmamasının ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda daha yüksek majör advers kardiyak olay (MACE) oranlarını öngördürdüğü bulunmuştur (8).

SV disfonksiyonunu tanımlamak için farklı ekokardiyografik yöntemler mevcuttur. İlk olarak Tei ve arkadaşları tarafından tarif edilen miyokardiyal performans indeksi (MPİ), hem SV diyastolik fonksiyonların hem de sistolik fonksiyonların önemli bir göstergesidir. Miyokard enfarktüsü, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve KY gibi hastalıklarda araştırılan MPİ'nin artmasının morbidite ve mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu bulunmuştur (9). Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda PSD prevalansı %50'nin üzerinde bulunmuş olup PSD'nin, MPİ ile önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda PSD'nin varlığı, PKOS'lu kadınlarda bağımsız olarak subklinik SV disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (10). Bu çalışmada romatoloji polikliniği tarafından RA tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda MPİ ve doku dopler incelemesi ile tespit ettiğimiz subklinik SV disfonksiyonu ile PSD arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

RA, nedeni bilinmeyen periferik, simetrik ve birden çok eklemi etkileyen kronik inflamatuar bir hastalıktır. İnflamatuar artritin kronik seyri eklem harabiyeti ve fiziksel yetersizlik ile sonuçlanır. RA bilinen inflamatuar artritin en yaygın şeklidir.

RA, sadece eklemleri tutan bir hastalık değil sistemik bir hastalıktır. Ayrıca hastaların yaşam kalitesini önemli düzeyde etkiler. Hastalığın başlangıcında tamamı ile eklem şikâyet ve bulguları ile seyrederken ilerleyen dönemlerde yorgunluk, subkutan nodüller, pulmoner tutulum, çeşitli kardiyak tutulum, periferik nöropati, vasküler inflamasyon, hematolojik anormallikler gibi ekstra- artiküler tutulumları olabilir (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

RA, her yaşta ortaya çıkabilir. 25-55 yaş grubunda insidansı artar, daha sonra giderek azalır. İleri yaşlarda cinsiyetler arasındaki fark azalır. Dünya genelinde RA %0,5-1 oranında görülmektedir. Türkiye'de, RA insidansının tahminen %0,5-1,5 arasında olduğu yapılan birkaç araştırmada gösterilmiştir (12). Bazı çalışmalarda da Afrika ve Asya'da %0,2-0,4 iken Amerikan yerlilerinde %7 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Kadınlarda RA erkeklerden 2-3 kat, diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi fazla görülmektedir.

Afrika'da ve Latin Amerika'da yaşayan kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 6-8 kat daha fazladır. Kadınlarda mevcut olan daha yüksek oran dikkatle değerlendirildiğinde RA etyolojisinde östrojenin olası etkisini aydınlığa kavuşturmak için farklı teoremler öne atılmıştır. RA etyopatogenezinde önde gelen bir sitokin olan tümör nekroz faktör-α (TNF-α) yapımını östrojenin indüklediği bazı deneysel araştırmalarda kanıtlanmıştır (11).

2.1.3. Etyoloji

Halen daha RA'nın sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır, genetik yatkınlığı olan kişilerde tanımlanamayan bir hastalık oluşturan antijene maruz kalması sonucunda süreklilik gösteren immün kompleks cevabına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (13).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Toplumda RA'nın prevalansı %0,5 -1 civarındadır fakat bu oran tek yumurta ikizlerinde artarak %2-4'e çıkmaktadır (2). Finlandiya ve İngiltere'de yapılan çalışmada tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı %12,3 ve %15,4 iken %3,5 ve %3,6 oranlarında da çift yumurta ikizlerinde saptanmıştır (14). RA'ya genetik yatkınlık yaratan çoklu lokuslardan en önde geleni Human Lökosit Antijen (HLA) lokusudur. HLA lokusunun genetik yatkınlığa etkisi %30-50 arasındadır (15). Bununla beraber RA patogenezinde genetik faktörlerin hastalığın hangi aşamasında rol aldığı belirsizliğini devam ettirmektedir. RA için bilinen esas genetik risk faktörü major histokompatibilite class-2 kompleks aleli HLA-DR4 (HLA-β1*0401) ve ilişkili alellerdir. RA hastalarının %70'inde, yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde HLA-DR4 eksprese ettikleri kanıtlanmıştır.

Siklik sitrülin peptide (CCP) karşı gelişen antikoru mevcut olan RA hastalarında bu ilişki çok daha kuvvetlidir. Aynı zamanda, Hintliler, Kuzey Amerika'da yaşayan Yakima yerlileri ve İsrail'de yaşayan Yahudiler gibi bazı topluluklarda hastalığın ortaya çıkması ile HLA-DR4 arasında ilişki saptanamamıştır. Bu topluluklarda HLADR1 (DRβ1*0101) ile RA arasında sıkı bir ilişki vardır (11). HLA-DRβ1 alelinin varlığı ile RA prevalansı artar. HLA-DRβ1'in beta zincirinin üçüncü yüksek derecede değişken bölgesindeki 70-74 aminoasitlerin diziliminin glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA) şeklinde olmasına "Ortak Epitop" (Shared Epitope) denir. Bu ortak Epitopun hastalarda var olması hem hastalık riskini arttırır hem de daha şiddetli seyretmesine neden olur (16). RA'da genetik yatkınlığın neredeyse üçte birinden Human lökosit antijen genlerinin (HLA) sorumlu olduğu öngörülmektedir. Bu sebeple RA'da genetik yatkınlığa HLA bölgesi dışındaki genlerde katkı sunmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda PTPN22, FcRL3, PADI4, CTLA4 moleküllerini eksprese eden genlerin, RA için bazı topluluklarda

yatkınlığa neden olan genler olduğu gösterilmiştir (12). RA da genetik risk faktörlerinin, RA sıklığını tamamıyla açıklayamaz olması hastalık etiyolojisinde çevresel faktörlerinde etkisinin olabileceğini akla getirmektedir. Bu durumun üzerinde yoğunlaşılarak, Afrika'da yakın tarihte yapılmış olan epidemiyolojik araştırmalarda benzer genetik yatkınlığa sahip gruplarda, hastalık insidansı ve ağırlığı üzerinde iklim ve şehirleşmenin esas belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir (11).

2.1.3.2. Hormonal Faktörler ve Cinsiyet

Oral kontraseptiflerin (OKS), RA riskini azalttığı ya da ortaya çıkmasını geciktirdiği gösterilmiştir. Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda 2-3 kat daha fazla sıklıkta RA ortaya çıkar. Bu fark östrojen ve progesteronun etkisiyle izah edilebilmektedir. Östrojen, B lenfositlerin programlanmış hücresel ölümünü azaltarak, otoimmün klon hücrelerin yapımına izin verir. Hormonlar, T hücre alt tipleri arasındaki dengeye de tesir ederler. Kadınların %75 inde, RA'da gebelik esnasında spontane remisyon görülür. 1.ve 2. trimesterde şiddeti hafifler son trimesterde ise çoğunlukla remisyona girer. Buna rağmen doğum sonrası hastaların %90'ında alevlenme meydana gelir. Gebeliğin ilk başlarında, plasentadan interlökin-10 (IL-10), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β), alfa feto protein (AFP) ve bazı çözünebilir maddeler salınır ve RA'nın hafiflemesine bu mediatörlerin salınımının yardımı da söz konusudur. Başka bir hipotezde gebelik durumunda bağışıklık cevabının, RA'nın tersine yardımcı T hücresi-2 (TH-2) cevabına doğru yön değiştirmesidir. Kortikotropin salgılatan hormon (CRH) plasentadan salgılanır ve fetüsün böbrek üstü bezinden doğrudan dihidroepiandrosteron (DHEA) salgılanmasını indükler. DHEA plasenta kaynaklı östrojenin sentezlenmesi için gereken bir hormondur. Östrojen ve progesteron gibi hormonlar yardımcı T hücresi-1 (TH-1) cevabını süprese eder ve TH-2 cevabını ise indükler (17,18).

2.1.3.3. Diğer Etyolojik Faktörler

Silikozis(19-20), sigara(21,22), enfeksiyon(11), diyet(23-24), kahve tüketimi(25-26), sosyoekonomik nedenler (27-28) gibi bazı faktörlerin RA'nın etyolojik nedenleri arasında oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı etyolojik nedenlerin RA gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır.

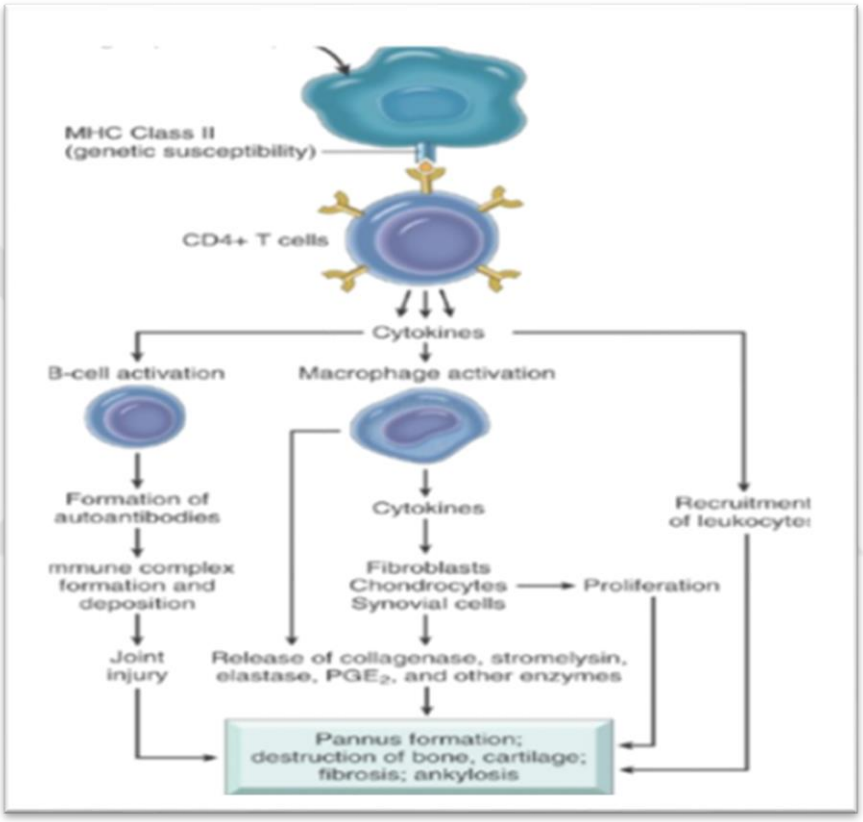
2.1.4. Patogenez-Patoloji

RA, eklem boşluğunu döşeyen sinovyal membranı tutar. Sinovyal membran, birçok eklem yüzeylerini ve eklem boşluklarını örter. İnce bir bağ dokusu, tendon kılıflar ve bursa içerir (16). Normalde az miktarda damar ve hücre yapısında olan sinovyumda damarlanma artar ve prolifere olur. İlk önce doku ödemi daha sonra vasküler proliferasyon, sinovyal membran hiperplazisi, sinovyal membran altında nötrofil ve lenfositlerden meydana gelen inflamatuvar infiltrasyon gelişir.

RA patogenezinde birçok sitokin rol alır, bunların en başında TNF-α gelir. Günümüzde RA tedavisinin hedefinin de önemli bir kısmı artık bu sitokinler haline gelmiştir. Fibroblastlar ve makrofajlarca üretilen interlökin-1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), koloni stimüle edici faktör-1 (CSF-1) ile T lenfositlerden sentezlenen interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-4 (IL-4) RA etyopatogenezinde etkili bazı sitokinlerdir. Bunların en önem arz edenleri TNF-α ve IL-1'dir. İkisi de sinovyumda bulunan makrofajlardan salgılanır ve hücrelerin çoğalmasını, endotel hücrelerinden, hücrelerin birbirine yapışması sağlayan adhezyon moleküllerinin üretilmesini ve salgılanması ayrıca kollajen yapımını stimüle eder. RA'lı hastaların sinovyumunda, IL-1'in sentezini kontrol ettiği proinflamatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuar sitokinler kıkırdak ve kemikte dejenerasyona sebep olurlar. Hastalığın kronik döneminde sinovyal alandaki bu proliferatif durum belirginleşir. Pannus olarak adlandırılan yıkıcı bir doku meydana gelir. Pannus komşu osteum ve kartilaja invazyon yapar. Kartilaj hasara uğrarken eklem boşluğu da iyice daralır. Pannus, eklem çevresindeki dokuları yıkarak yayılım gösterir ve kalsifikasyon sonucu hastalığın tuttuğu eklem ya da eklemlerde ankiloz meydana gelebilir. Romatoid faktör (RF), Immunglobulin-G' nin Fc kısmına karşı oluşur ve RA için spesifik değildir fakat yüksek titrelerde pozitif olması ve bu yüksek titrenin tedavi verilmesine rağmen devam etmesi halinde hastalık için kötü prognoz belirtecidir. RF sağlıklı insanlarda da pozitif olabildiği gibi, diğer bazı otoimmün hastalıklarda ve osteoartritte de pozitif olabilir. Anti-siklik sitrüline peptid (anti-CCP) RA'da spesifitesi yüksek olan bir antikordur (29). RF ve anti-CCP mevcudiyetinin RA'da tanı koyduruculuğu %91'dir. RA etyopatogenezinde ayrıca CD4(+) TH lenfositleride önemli rol alırlar. CD4(+) T lenfositlerinin histopatolojik incelemelerde yaygın olarak infiltre olduğu görülür (30).

2.1.5. Romatoid Faktör

RF, Immünglobulin G'nin Fc parçasına karşı oluşan antikorlardır. RF IgM, IgG ve IgA yapısında olabilirler. RF RA'da %90 IgM alt tipindedir. Başlıca üretimini, sinovyumdaki B hücreleri yapar (31,32).



Şekil 1. İnflamasyonun ve eklem hasarının patofizyolojisi

Genetik yatkınlık ile çevresel etmenler sinovyumdaki T lenfositlerde aktivasyona neden olarak beraberce RA'in gelişmesini başlatabilir. Antijen sunan hücre (APC) class II major histocompatibilite kompleks peptit (MHC class II) ile antijeni, CD4(+) T lenfositin T cell resptörüne (TCR) sunar, böylece CD80/86 ve CD28 ko-stimulasyonu ile CD4(+) T lenfositin farklılaşması başlar (Şekil 1).

2.1.6. Klinik

2.1.6.1. Eklem Hastalığının Belirti ve Bulguları

Erken dönemde eklemde hassasiyet, ağrı ve ödem şiddetli olabilir. Yerleşik RA'nın en sık semptomu etkilenen eklemde hareketle ağrının şiddetlenmesidir. Eklem katılığı sık görülür ve çoğunlukla uzun süren immobilite sonrasında daha da belirgin hale gelir. İnflamatuar artritin değişmeyen bir özelliği sabahları bir saatten uzun süren eklem tutukluğu ve katılıktır.

Sinovyumdaki inflamatuar olay klinik olarak şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına neden olur. Başlarda hareket kısıtlılığı inflamasyon ve ağrı nedeniyledir ve bu sebepler nedeni ile şiddetli RA'ın sık görülen bir erken belirtisi fonksiyonel sakatlıktır. Sinovyal mayi miktarında artış, sinovyum hipertrofisi ve kalınlaşmış eklem kapsülü eklemde şişliğe yol açar. Başlarda hareketleri ağrı kısıtlar. Tutulan eklemdeki gerilimi ve ağrıyı hafifletmek için eklem çoğunlukla fleksiyona getirilir ve uzun süre bu pozisyonda tutulur. Daha sonraları fibrozis, osteal ankiloz veya yumuşak dokuda kontraktürlerin gelişmesi kronik eklem deformitelerine ve sakatlıklara sebep olur (33). RA eklemleri simetrik tutar ve en sık proksimal interfalangeal (PIP) ve metakarpofalangeal (MCP) eklemleri tutar. Bununla beraber tüm diartrodiyal (oynar) eklemleri tutabilmektedir. Nadiren olsa da distal interfalangeal (DIP) eklemleri de tutar. RA'da el bileğinde sinovit neredeyse değişmeyen bir semptomdur ve eklem hareket kısıtlılığı, eklem deformitesi veya median sinir basısına bağlı karpal tünel sendromuna neden olur. Sinovyal inflamasyonun popliteal alana yayılımı Baker kistine neden olur. Bu da diz arkasında ağrı ve şişlik yapabilir. Aksiyal iskelet tutulumu çoğunlukla servikal omurganın üst kısmıyla sınırlanmıştır. Bel ağrısı görülmez çünkü lomber omurga etkilenmemektedir ve varsa RA'ya bağlanamaz. Elde RA için karakteristik sayılabilecek geç dönem değişiklikler arasında (Şekil 2) "Z" deformitesi, ulnar deviasyon, radial deviasyon, düğme iliği deformitesi ve kuğu boynu deformitesi sonucunda başparmak sıkıştırmasının ve hareketlerinin kaybı sayılabilir (11).



Şekil 2. Kuğu boynu ve düğme iliği deformitesi

2.1.6.2. Ekstraartiküler Bulgular

RA, aynı zamanda ekstraartiküler bulguları da olan sistemik bir inflamatuar hastalıktır. Hastalarda %40'a yaklaşan ekstraartiküler tutulum görülebileceği varsayılmaktadır. Ekstraartiküler belirtiler çoğunlukla, RF veya anti-CCP'nin yüksek titrede saptandığı bireylerde gözlenir. Cilt ve cilt altı dokuda romatoid nodüller (34-35), hematolojik olarak lenfadenopati (LAP), non-hodgkin lenfoma (NHL) ve Felty sendromu (36-37), vasküler tutulumda vaskülitler (11,38, 39), solunum siteminde plevral nodüller, pnömoni, interstisyel fibrozis ve kaplan sendromu görülür. RA ile alakalı mortalitenin en sık ikinci nedeni pulmoner komplikasyonlardır ve bütün mortalite nedenlerinin %10-20'sini pulmoner komplikasyonlar oluşturmaktadır. Kas ve kemiklerde ise kas atrofisi ve güçsüzlüğü ayrıca osteoporoz (11), nörolojik tutulumda periferik nöropati (11), gözde episklerit ve sklerit (11), böbrekte membranöz glomerulonefropati ve amiloidoz görülebilir (13).

2.1.6.2.1. Kalp

RA'da kalp ve damar sistemi tutulumu sıktır fakat önemli klinik belirtiler nadir görülür. Yapılan bazı çalışmalarda RA'da mortalitenin arttığı ve ölümlerin %35-50'sinden kalp ve damar sistemi hastalıklarının sorumlu olduğu açıklanmıştır. En sık görülen kardiyak tutulum perikardit şeklindedir. Çoğunlukla şikâyet yaratmaz. Hastalığın süresi ve aktivitesi ile ilişkili değildir fakat romatoid nodül görülen, seropozitif hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir. TTE ile tarama yapıldığında %30

oranında, postmortem analizde %50 oranında saptanmasına rağmen semptomatik perikardit sıklığı %1'dir. Prognozu genelde iyi seyirlidir ve çoğunlukla non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve düşük doz kortikosteroide iyi cevap verir. %15 oranında nüks edebilir. Seyrek olarak perikardiyal tamponad ve konstrüksiyon gelişmektedir. Perikardiyal mayiye sıkça plevral efüzyon eşlik eder. Perikardit çoğunlukla semptom vermez, nadiren tamponada bağlı ölümler meydana gelebilir. Bu durumlar hastalığın aktivitesi ile alakalıdır ve tedavi ile azaltılabilir (11). Miyokardın tutulması perikardın tutulmasına göre daha nadirdir ve genelde asemptomatik seyreden, sistolik disfonksiyona oranla daha fazla diyastolik disfonksiyona yol açan bir miyokardit şeklinde görülür. Prototipik bir kronik inflamatuar durum olan RA, artmış KY riski ile ilişkilidir. Geniş bir kohortta, RA'lı hastalarda, en yaygın olarak geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden ve KAH'tan bağımsız, korunmuş EF ile birlikte, KY riski daha yüksekti. RA'lı hastalar arasında, daha yüksek CRP, daha yüksek KY riski ile ilişkilendirilirken, metotreksat kullanımı daha düşük risk ile ilişkilendirilmiştir (40, 41). Bu nedenle RA'lı hastalar, kronik inflamasyonun KY'ye ve muhtemelen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine (KEF-KY) nasıl katkıda bulunduğunu incelemek için bir insan modelini temsil edebilir (42, 43). KY'li ve KY'siz RA hastaları karşılaştırıldığında, KY'li hastalar, önemli düzeyde daha yüksek hastalık aktivite indeksi ve inflamatuar belirteçlerle kanıtlandığı gibi, altta yatan hastalıklarında belirgin şekilde daha şiddetli bir seyir sergilediler. 24 ay boyunca 10 mg/l'lik bir kesme medyan C reaktif protein (CRP) değerinde (2 yıl boyunca medyan CRP> 10 mg/l), KY sıklığı %22'den %43'e neredeyse iki katına çıkmıştır. Yaş, cinsiyet ve HT,hastalık aktivite skoru (DAS) ≥ 2,6, RA süresi> 10 yıl, ortanca CRP> 10 mg/l, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR)> 16 mm/sa ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ) > 2 için düzeltme yapıldığında, RA'da KY varlığıyla önemli ölçüde ilişkili risk faktörleri olarak kalmıştır (44). RA'lı hastalarda şaşırtıcı derecede yüksek bir genel KY prevalansı mevcuttur esas olarak diyastolik KY görülür ve azalmış SVEF ile KY nadirdir. Bu önemlidir çünkü diyastolik KY bile mortalite riskini 4 kat artırır (45) ve KY genel olarak RA'lı hastalarda yaşam süresinin kısalmasına önemli bir katkıda bulunur (46-49). Ayrıca fibrozis ve miyokardiyal nodüllerin oluşması kardiyak iletim sistemini etkileyebilir. Aritmi ve ileti bozuklukları oluşabilir. İleti bozuklukları oluşursa immünsupresif tedaviden genelde yanıt alınamaz. Miyokardiyal

granülomatozis ve spesifik olmayan inflamasyon neticesinde KY gelişebilir. Aktif RA'lı hastalarda sağ ve sol ventrikülün her ikisinde de diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Bu büyük ihtimalle miyokardın subklinik tutulumuna bağlıdır. Ve bu durumun hastalığın süresi ile alakalı olduğu açıklanmıştır. Sekonder amiloidoz RA'da nadir görülür. Buna rağmen kardiyomiyopati (KMP) ve ileti bozukluklarına neden olabilir.

RA'da endokard da tutulabilir. TTE'de kalp kapakçık tutulumu hastaların yaklaşık %30'unda saptanmıştır fakat genelde hemodinamiyi bozmamaktadır. En sıklıkla mitral kapak, sonra aort kapak sırasıyla triküspit ve pulmoner kapak tutulmaktadır. Mitral ve aort kapakta yetmezlik ön plandadır darlık ise nadirdir.

RA'lı hastalarda KAH nedeniyle anlamlı derecede daha çok sakatlık ve ölüm riski mevcuttur. Bunun sebepleri belirgin olmamakla birlikte kronik inflamatuar durum, ilaçlar ve hareketsiz yaşam şekli RA'lı hastalarda KAH için riski arttıran durumlardır. Ayrıca vaskülit de koroner arterleri etkileyebilir. Koroner arterite bağlı yaklaşık olarak %15-20 hastada İKH bulguları meydana gelir. Bu durum intramiyokardiyal küçük arterlerle sınırlı olduğundan nadiren morbidite veya mortaliteye sebep olmaktadır. Ateroskleroza bağlı gelişen KAH'ın %50'si bilindik geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde meydana gelmektedir. RA ile ateroskleroz arasında benzer inflamatuar etyopatogenetik mekanizmaların var olduğu ve RA'da iskemik kardiyak hastalıkların sıklığının arttığı iddia edilmiştir. TNF-α ve IL-1 endotelden adhezyon moleküllerinin sekrete edilmesini, endotel permeabilitesini arttırarak hücrelerin ve inflmatuar mediatörlerin damar duvarından geçişini kolaylaştırır. TNF-α RA'da endotel disfonksiyonuna sebep olan en önemli mediyatör olarak kabul edilir. İnflamatuar olaylar sonucunda gelişen aterosklerotik plak unstabil angina pektoris hastalarının koroner arterlerindeki plak yapısına benzerdir. RA'da ekstra artiküler tutulum ve vasküler tutulum gelişirse hastalarda periferik aterosklerotik hastalık, kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riski artar (50-52). Bu risk artışı sigara tüketiminden bağımsız gelişir.

2.1.7. Laboratuar Bulguları

RA'da tanıya götüren spesifik bir test bulunmamaktadır. Bununla beraber RF RA'lı hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır ve hastaların üçte ikisinden fazlasında saptanmıştır. RF sağlıklı insanlarda da %5 civarında görüldüğü için, RA için spesifitesi düşüktür. İlaveten RA dışında birtakım durumlarda da RF pozitifliği mevcuttur. RF pozitif hastalıklar arasında sitemik lupus eritamatozus (SLE), Sjögren sendromu, sarkoidoz, pulmoner fibrozis, Ebstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonları, hepatit B, tüberküloz (TBC), lepramatöz lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, şistozomiyazis ve malarya da bulunmaktadır. Ayrıca sağlıklı kişilerde aşı veya kan transfüzyonu sonrasında RF'de geçici pozitiflik görülebilir. RF pozitifliği, RA'nın belirlenmesindeki tahmin etme gücünün düşük olması nedeniyle, RA tanısını kesinleştirmez. Bu nedenle RF pozitif hastaların en fazla üçte birinde RA mevcuttur. Bundan dolayı RF bir tarama testi olarak kullanışsızdır. RF'nin yüksek düzeyde pozitif olduğu hastalarda ekstra artiküler bulgular ile beraber daha şiddetli ve progresif hastalık görülebilir. Bu nedenle RF pozitifliğinin tanıdan çok prognostik önemi vardır. RA'lı hastaların tanısında anti-CCP de kullanılabilir. Anti-CCP daha çok RF pozitif hastalarda görülmesine rağmen bazen RF negatif hastalarda da görülebilir. Anti-CCP testi RF ile karşılaştırılacak olursa RA için daha iyi spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Erken RA'lı hastalarda anti-CCP tanıya gidiş ve prognozu belirlemek amacıyla yapılan en faydalı test özelliğini taşır. ESR neredeyse bütün aktif RA hastalarında artış eğilimindedir. Akut faz reaktanlarından CRP, seruloplazmin ve daha birçok akut faz reaktanı da artış eğilimindedir. Yüksek hastalık aktivitesi ve progresif eklem harabiyeti olasılığı yüksek olan hastalarda akut faz reaktanlarında daha fazla artış görülebilir (11).

2.1.8. Klinik Seyir ve Prognoz

RA'nın klinik seyri her hasta için ayrı ayrı öngörülemez ve oldukça değişkendir. RA'nın klinik gidişini yavaşlatan erken agresif müdahale şeklindeki mevcut tedavi şeklidir. Birçok hastada hastalık aktivitesi inatçı ve inişli çıkışlıdır. Bununla beraber hastalarda değişken derecelerde deformite ve eklem fonksiyonel yetersizliği izlenmektedir. İlk yılda hastalarda çoğunlukla remisyon görülür. Progresif eroziv hastalık ve ısrarcı sinovit erkelere göre kadınlarda daha ön plandadır. Eğer hastalık aktivitesi bir yıldan fazla devam ederse kötü prognozdan bahsedilir. RA'da

radyolojik progresyon ile akut faz reaktanlarının yüksek düzeylerinin sürekliliği arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Agresif erken tedaviye başlamadan önce tutulan eklemlerin çoğunda ilk 2 yılda erozyon meydana gelmiştir. Genelde RA'lı hastalarda radyolojik hasar sabit bir hızla ilerlemekle beraber erozyonların seyri çok değişken olabilmektedir. Ortalama yaşam süresi RA'lı hastalarda 3-7 yıl kısalmıştır. Yaşam süresindeki bu kısalma genellikle enfeksiyon, gastrointestinal kanama ve KVH riskinin artmasına bağlanmıştır. Bazı araştırmalardaki son veriler RA'lı hastalarda KVH'nin mortalitenin artışında majör role sahip olduğunu göstermiştir. Etkili agresif antienflamatuvar tedaviyle mortalitede azalma izlenebilmektedir (11).

2.1.9. Tanı

RA için gözden geçirilmiş sınıflama kriterlerini 1987 yılında Amerika Romatoloji Cemiyeti (ACR) geliştirmiştir (tablo 1). Bu kriterlerin sensitivitesi %91-94 ve spesifitesi %89'dur. Buna rağmen bu kriterlerin karşılanmaması, bilhassa erken evrede tanıyı ekarte ettirmez (11, 53). Tanı klinik değerlendirme, laboratuvar ve gerekirse görüntüleme ile beraber konur. Tanı koymada tek bir klinik ya da laboratuvar testi yoktur. Hastalığın erken döneminde bilhassa diğer muhtemel hastalıkların (infeksiyöz nedenler, paraneoplastik durumlar gibi) dışlanması ile tanı konur. 1987 ACR klasifikasyon kriterleri (Tablo 1), özellikle erken hastalık döneminde tanı koymada yetersiz kalması nedeniyle şu anda 2010 Amerika Romatoloji Cemiyeti/Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı (ACR/EULAR) klasifikasyon kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2) (54, 55).

Tablo 1.1987 Amerikan Romatoloji Cemiyetinin (ACR) klasifikasyon kriterleri

1. Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. 3 veya daha fazla eklem bölgesinde artrit gözlenmesi
3. Proximal interfalangeal, metakarpofalangeal veya el bileği eklemlerinde artrit
4. Simetrik artrit
5. Deri altı nodüller
6. Romatoid faktör pozitifliği
7. Radyolojik değişiklikler
İlk 4 kriter en az 6 haftadır olmalı, 7 kriterin en az 4 tanesi bulunmalı.

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit klasifikasyon kriterleri

1. Eklem Tutulumu:	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2. Seroloji:	
Negatif RF & negatif ACPA	0
Düşük RF & düşük ACPA pozitifliği	2
Yüksek RF & ACPA pozitifliği	3
3. Akut Faz:	
Normal CRP & normal Sedimentasyon	0
Anormal CRP & anormal sedimentasyon1	
4. Semptom süresi:	
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1
Skor ≥6 Romatoid artrit icin anlamlıdır.	

2.1.10. Tedavi

Vurgulanması gereken ilk şey erken tedavinin RA'da çok önemli olduğudur. Zamanla RA tedavisinde çok fazla değişimler oldu. Özellikle son 10 yıllık dönemde tedavi kılavuzlarında büyük değişimler yaşandı. RA tedavisi yalnızca ilaç tedavisini içermeyen, hastaların eğitimi, düzenli ve aktif hastalık döneminde yakın takip gibi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Tedavide amaç; eklem deformitelerinin engellenmesi, ağrının hafifletilmesi ve geçirilmesi, fonksiyonel kısıtlılığının engellenmesi ve sonrasında hastalık aktivitesinin hafifletilmesi yani remisyondur. Bu amaçla kullanılan ilaçlar iki grupta incelenebilir. Birinci grupta daha çok hastanın ağrı, sabah tutukluğu gibi şikayetlerini azaltan NSAİİ yer alır. İkinci grupta ise DMARD (Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar) olarak adlandırılan hastalık seyrini etkileyen ilaçlar yer almaktadır. Bugün için bu grupta yer alan ilaçlar: Metotreksat, hidroksiklorokin, sülfasalazin, leflunomid, siklosporin, azatiopürin, infliksimab, etanersept, adalimumab, rituksimab olarak sayılabilir. Steroidler esas olarak birinci grup ilaçlar arasında genellikle anılmakla beraber bazı çalışmalarda hastalık seyrini değiştirdiği için ikinci grup içerisinde de sınıflandırılabiliyor. Tedavide ilk tercih edilen ilk ilaç metotreksattır. Metotreksat hem tekli kullanımda hem de kombinasyon tedavilerinde ilk tercih edilen ilaç olmayı sürdürmektedir. Bu ilaçların kombine kullanımında etkilerinin daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da esas olan

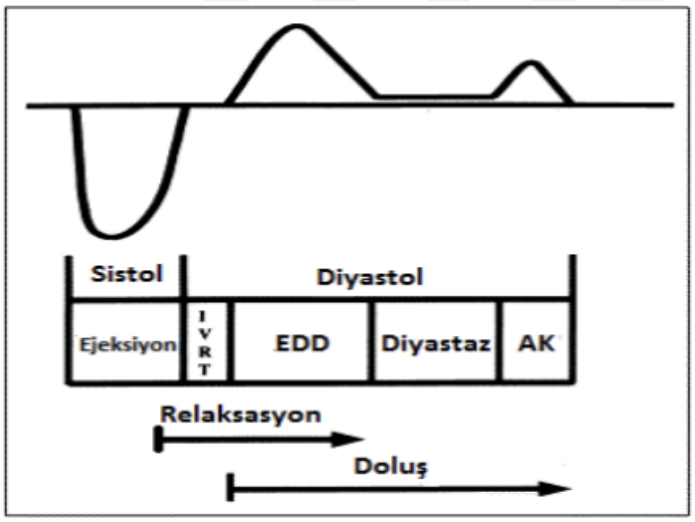
hastaya göre tedavi modifiye etmek gerekliliğidir. Anti-TNF olarak isimlendirilen tümör nekrozis faktör inhibitörü olan ilaçlar (infliksimab, etanercept, adalimumab halen Türkiye'de ruhsatlı olan ilaçlar iken, certolizumab ve golimumab ise Türkiye'de ruhsat almamışlardır) son yıllarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hızlı etkili olmalarına rağmen TBC gibi ağır yan etkilere sahip olması ve maliyetlerinin yüksek olması dezavantajlarıdır. Bu grup hastaların özellikle hastalığın aktif olduğu dönemde sıkı takibi ve takipleri sırasında bir hastalık aktivite skorunun da kullanılması ve tedavinin aktivite skoruna göre düzenlenmesi önerilmektedir (54, 55).

2.2. SV Diyastolik Fonksiyonlarının TTE ile Saptanması

TTE, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını ölçebilmek için yoğun kullanılan, tekrarlanabilir, kolayca yapılabilen, masrafsız ve hızlı karar vermemizi sağlayan noninvaziv bir tanı aracıdır. 2D ve 3D görüntüleme ile kalp boşlukların genişliği, septal ve posterior duvarın kalınlığı, ventriküler fonksiyonlar, kapakçıklar ve görülebildiği kadar büyük vasküler yapılar değerlendirilebilir. Kan akış velositelerinin, kalp içi basınçların ve hemodinamik parametrelerin ölçülmesinde continuous-wave (CW), pulse-wave (PW) ve renkli doppler ekokardiyografi kullanılır. Aort kapakların kapanmasından mitral kapakların kapanmasına kadar geçen dönem diyastoldür. Kalbin egzersiz veya istirahatte normal end diyastolik volümünü, diyastolik dolum basıncını artırmadan (12 mm Hg'nin üzerine çıkarmadan) sağlayabilmesi normal SV diyastolik fonksiyon olarak tanımlanır (56). Apikal dört boşluk (A4B) ve iki boşluk pencereden, end diyastolik ve end sistolik görüntülerden endokard sınırları çizilerek, modifiye Simpson metoduna göre, end diyastolik ve end sistolik volümler ve EF hesaplanabilir.

2.2.1. Diyastolün evreleri

Ventriküllerin diyastolü dört evreden meydana gelir: İzovolümetrik relaksasyon, erken diyastolik doluş fazı, diyastazis ve atriyal kontraksiyon (Şekil 3).



Şekil 3. Diyastolün evreleri

EDD: Erken diyastolik doluş, AK: Atriyum kontraksiyonu IVRT: İzovolümetrik gevşeme zamanı

2.2.1.1. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVRT)

Geç sistolik ejeksiyon fazında, intraventriküler basınç süratle azalır. İntraventrikül basınç, sistolik aortik basınçtan daha alt seviyelere düştüğünde aort kapak kapalı pozisyona geçer. Bu sırada intraventriküler basınç atriyal basınçtan büyük olduğundan kapalı pozisyonda olan mitral kapaktır. Miyokardın gevşemesi neticesinde intraventriküler basınç yükü düşerken, intraventriküler hacim değişmez. Kısa bir süre sonra intraventriküler basınç yükü atriyum basıncının alt düzeylerine düşer ve mitral kapak açık pozisyona gelir. Aort kapağın kapalı pozisyonda olduğu ve mitral kapağında kapalı pozisyondan açık pozisyona gelmesine kadar geçen bu döneme eş hacimli veya izovolümetrik gevşeme fazı denir (57).

2.2.1.2. Erken Diyastolik Doluş (EDD)

Mitral kapağın açık konuma gelmesi ile atriyumdan SV'ye diyastolik doluş başlar. Bu doluş atriyum ve ventrikül arasındaki basınç gradienti nedeniyle kendiliğinden gerçekleşir. Bu faz, intraventrikül basınç ile sol atriyal basınç birbirine eşitlendiğinde veya sol atriyal basıncı geçtiğinde sonlanır. Fakat atriyum ve ventrikül arasındaki kan akım velositesi; bu basınç gradiyentinin yanında, ventrikülün relaksasyonu ve her bir kardiyak boşluğun kompliyansları ile ilgilidir ve bu etkenler SV erken diyastol doluşunda atriyal basınçtan çok daha majör önem arz eder. SV

relaksasyonu enerji gerektirir ve bu aşamada ATP tüketilir. SV diyastolünün yaklaşık %80'i bu fazda tamamlanır (57).

2.2.1.3. Yavaş Doluş Evresi (Diyastaz Evresi)

Bu fazda SV ve sol atriyum (SA) basınçları hemen hemen eşitlenir ve gradient kaybolmuştur. SA'ya pulmoner venlerden gelen kanın SV'ye doluşu bu fazda gerçekleşir (57).

2.2.1.4. Atriyal Kontraksiyon

Ritim sinüs ise sol atriyal elektriksel aktivasyon sonrasında sol atriyal kontraksiyon gerçekleşir. Atriyum kontraksiyonu yeni bir transmitral gradient oluşturup, diyastazis fazında mitral kapağın yarı açık konuma geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak isimlendirilir ve normal kalplerde tüm SV diyastolünün %15-20'si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kontraksiyonun bu katkısı Atriyal fibrilasyon (AF) varlığında ortadan kalkar (57).

2.2.2. TTE ile Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Rutin TTE incelemesinin önemli bir bölümü ekokardiyografi ile SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Ekokardiyografik olarak bazı parametreler ölçülerek ve bunlar değerlendirilerek diyastolik disfonksiyonun evresi saptanır. Söz konusu parametreler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği ortak güncellemesinden alınmıştır (58).

2.2.2.1. Pik E velositesi

Renkli Doppler aracılığı ile A4B görüntüden mitral kapakçıklar üzerinde akım saptanarak PW Doppler ile ölçüm yapılır (şekil 4). EKG'de T dalgasından sonra ortaya çıkan velositedir. Diyastolün başlarında görülen E dalgası, SA-SV arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile oluşur. Mitral kapakçıkların açılması ve SV'nin emme etkisiyle bu gradiyent oluşur. E dalgası SV gevşeme hızından ve SA basıncından etkilenir (57).

2.2.2.2. Pik A velositesi

Renkli Doppler aracılığı ile A4B görüntüden mitral kapakçıklar üzerinde akım saptanarak PW Doppler ile ölçüm yapılır (şekil 4). EKG'de P dalgasından sonra atriyum kontraksiyonu sonrasında meydana gelir. Geç diyastolik evrede görülür, SV ve SA arasındaki basınç gradiyentini yansıtır. SA kasılma kuvveti ile SV kompliyansından etkilenir. AF varlığında izlenmez (57).

2.2.2.3. Mitral A süresi

Renkli Doppler aracılığı ile A4B görüntüden mitral kapakçıklar üzerinde akım saptanarak PW Doppler ile ölçüm yapılır. A dalgasının bazal çizgide, başlangıcı ile bitişi arasında bulunan süredir.

2.2.2.4. Mitral İçe Akım E/A oranı

E ve A dalga pik hızlarının birbirine oranlanmasıyla elde edilir. E dalga hızı deselerasyon süresiyle beraber diyastolik doluş tiplerini saptamada yararlanılır. Bu diyastolik doluş tipleri: azalmış gevşeme, normal, psödo-normal, restriksiyon olarak sınıflandırılırlar. Yaşlandıkça bu oran azalma eğilimindedir. AF varlığında ise görülmemektedir.

2.2.2.5. Mitral E velositesi yavaşlama zamanı

E dalga velositesinin pik noktasından bittiği noktaya kadar olan süreyi gösterir. SV'nin kompliyansından ve katılığından etkilenir. Düşük EF'de enddiyastolik basınç ile ilişkilidir.

2.2.2.6. Akım Hızlarında Valsalva ile Değişimler

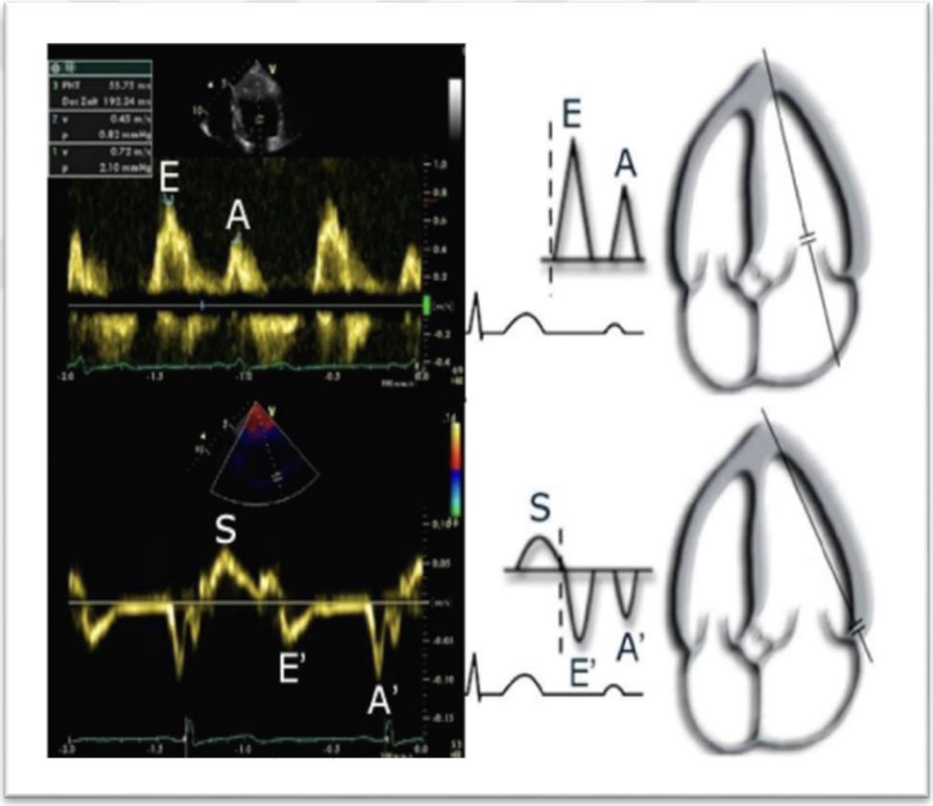
Normal ile psödo-normal diyastolik disfonksiyon tiplerini ayırt etmede valsalva manevrasından faydalanılır. Hastaya derin inspirasyondan sonra zorlu ekspirasyon yaptırılırak tekrar TTE yapılır. E/A oranında %50 ve üzerinde azalma veya A dalga hızında artış tespit edilmesi SV doluş basıncının yükseldiğini özgül olarak gösterir.

2.2.2.7. Doku Doppler e’

A4B görüntü penceresinden mitral anulus lateral ve septal alanlardan PW ve TDI beraber kullanılarak belirlenir. Erken diyastolik fazdaki zirve hız ölçülür (şekil 4). Yaşlandıkça velosite azalma eğilimindedir. Yanlış ölçüldüğü durumlar; mitral anulus kalsifikasyonu, mitral mekanik protez kapak, SV segmenter duvar hareket kusuru ile perikard hastalıklarıdır.

2.2.2.8. Mitral E/e’ oranı

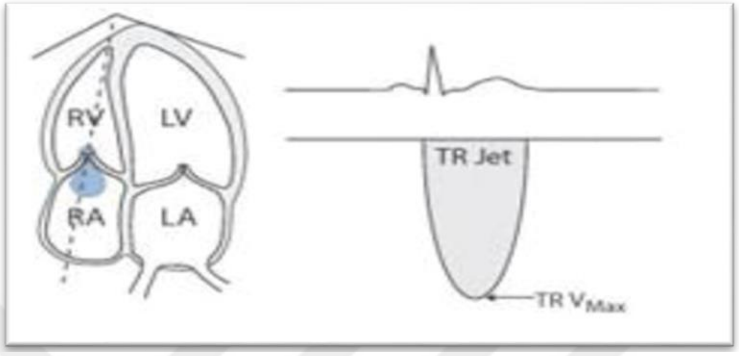
E dalga ve e‘dalga pik hızlarının ortalamalarının birbiriyle oranlanmasıyla elde edilir. SV diyastol sonu basıncı için ön gördürücüdür. E/e‘oranı 14’ten büyükse diyastol sonu dolum basıncının arttığını göstermede spesifitesi yüksektir (Şekil 4) (59).



Şekil 4. Mitral içe akım boyunca E, A dalga hızları ve lateral anulustan TDI Doppler incelemesi

2.2.2.9. Triküspit Regürjitan Velositesi (TRV)

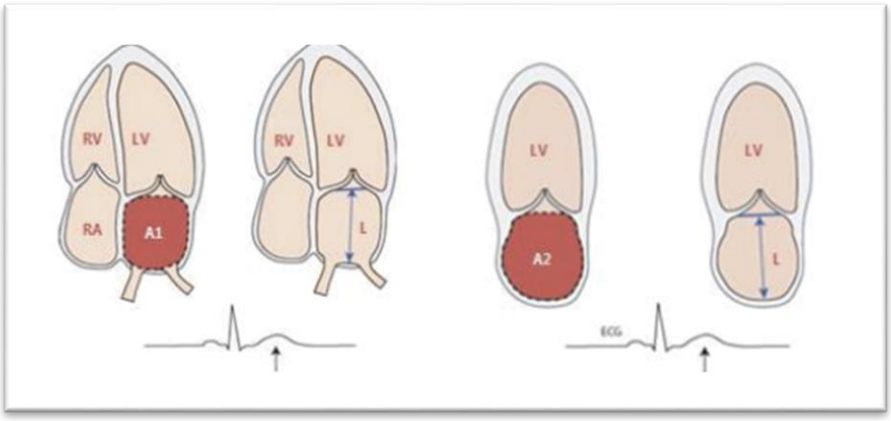
Renkli Doppler kullanılarak A4B görüntü penceresinden triküspit kapak uçları arasında akım yeri bulunup CW Doppler ile ölçülür (Şekil 5)(59). SA dolum basıncının dolaylı olarak hesaplanmasında kullanılır. TRV sistolik pulmoner arter basıncı ile doğru orantılıdır.



Şekil 5. Triküspit yetmezlik jet velositesi

2.2.2.10. Sol Atriyum hacim indeksi (LAVİ)

A4B ve A2B görüntülerden mitral kapakçıklar kapalı iken veya açılmadan biraz önce görüntüler dondurularak kullanılır. Bu alınan görüntülerden taranmış olan SA alanları ve SA longitudinal uzunluk ile SA hacmi hesaplanır (Şekil 6) (59). Pulmoner venler ve atriyal apendiks ölçüm alanına alınmaz. SA hacminin vücut yüzey alanına bölünmesiyle LAVİ bulunur (37). Zaman içinde artmış SV diyastolik dolum basıncını, SA hacmi tek başına yansıtır. SA volümünün artması; KY, AF ve tromboembolik inme için mutlak bir öngördürücüdür.



Şekil 6.LAVİ'nin hesaplanmasında yararlanılan TTE görüntüleri

Farklı isimlendirmeler diyastolik disfonksiyon yerine kullanılır:

- Normal Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
- Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
- Diyastolik Kalp Yetersizliği

2.2.2.11. Diyastolik Disfonksiyonların Derecelendirilmesi

Avrupa ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetlerinin ortaklaşa benimsedikleri önerilere göre; SV diyastolik disfonksiyonu üç evreye ayrılmıştır. Tablo 3'te bu evreler gösterilmiştir (58).

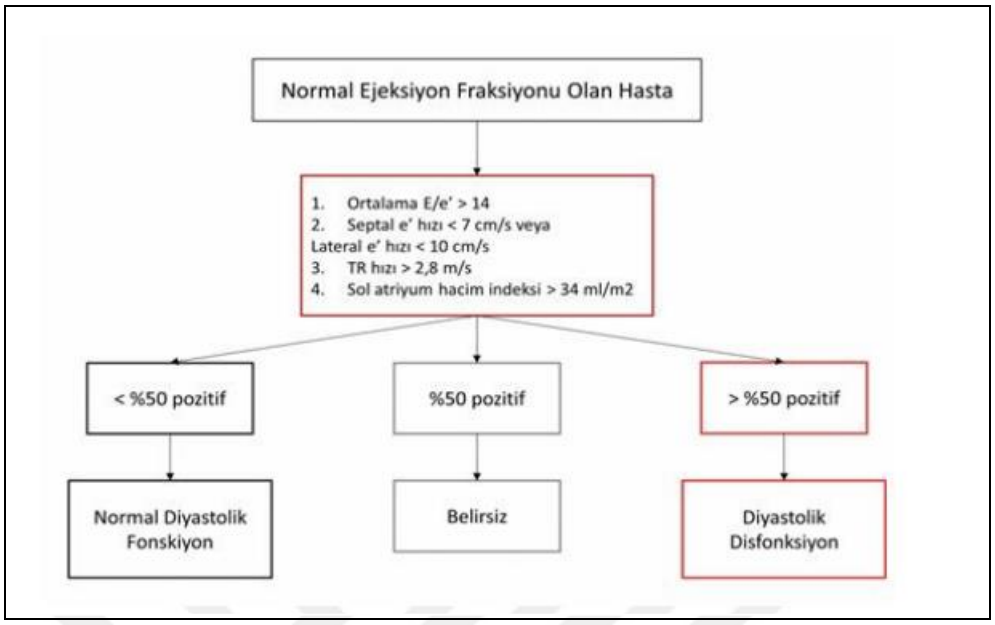
Tablo 3. Diyastolik disfonksiyon evreleri

	NORMAL	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
LV DİYASTOL	NORMAL	BOZULMUŞ	BOZULMUŞ	BOZULMUŞ
LA BASINCI	NORMAL	DÜŞÜK/NORMAL	YÜKSEK	YÜKSEK
MITRAL E/A ORANI	≥0.8	≤ 0.8	>0.8 <2	>2
ORTALAMA E/e' ORANI	<10	<10	10-14	>14
PİK TR VELOSİTESİ	<2.8	<2.8	>2.8	>2.8
LAVİ	NORMAL	NORMAL YA DA ARTMIŞ	ARTMIŞ	ARTMIŞ

Dört parametrenin SV diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde saptanması gerekir. Bu parametrelere göre diyastolik disfonksiyonun var olup olmadığı saptanır.

1. E/e'>14 (Ortalama)
2. Mitral Septal Anulus e'<7 cm/sn ve Mitral Lateral Anulus e' <10 cm/sn
3. TRV >2,8 m/s
4. LAVİ >34 ml/m2

Bu dört parametreden en çok biri mevcutsa diyastolik disfonksiyon yoktur. İki parametre mevcutsa şüpheli, üç veya dört tane parametre mevcutsa diyastolik disfonksiyonun varlığından söz edilir (Şekil 7) (60).



Şekil 7.ESC/ACA diyastolik disfonksiyon değerlendirme algoritması

Normal EF'li, düşük EF'li veya KMP'si olan hastalarda diyastolik fonksiyonları yorumlamak amacıyla öncelikle E dalga ve A dalga tepe velositelerine bakılması gerekir. Evre 1 diyastolik disfonksiyondan bahsedebilmek için E/A ≤ 0,8 ve E ≤ 50 cm/s olmalıdır. SA basıncı evre 1 diyastolik disfonksiyonda normaldir. Evre 3 diyastolik disfonksiyondan bahsedebilmek için ise E/A>2 olmalıdır. Evre 3 diyastolik disfonksiyonda SA basıncı artmıştır. 0.8 < E/A < 2 ise ya da E/A ≤ 0,8 ve E>50cm/s ise diğer üç diyastolik disfonksiyon parametresini gözden geçirmek gerekmektedir. Bu üç parametre aşağıda belirtilmiştir.

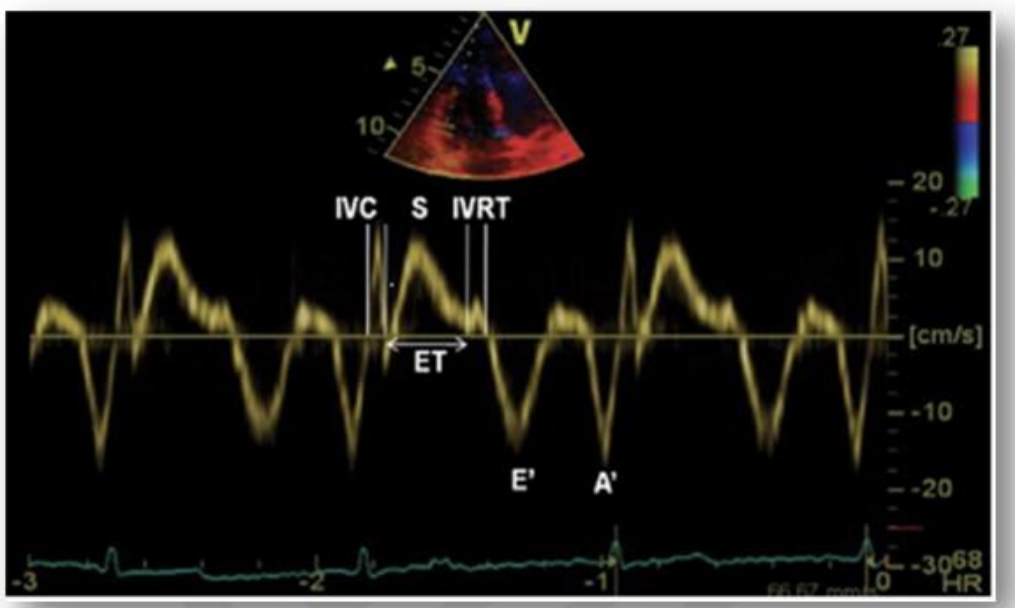
1. E/e '>14 (Ortalama)
2. TRV >2,8 m/s
3. LAVİ >34 ml/m2

Bunlardan en çok biri mevcutsa, SA basıncı normal ve evre 1 diyastolik disfonksiyon ve normal SA basıncı, en az iki veya üç parametrede mevcutsa evre 2 disfonksiyondan söz edilir.

2.3. Miyokardiyal Performans İndeksi (Tei İndeksi)

Tei Chuwa 1995'te ilk defa tanımlamıştır (10). MPİ basit bir şekilde ölçülebilen bir indekstir. IVRT ve eş hacimli kontraksiyon süresinin (IVCT) toplamının ejeksiyon süresine (ET) bölünmesiyle bulunur (Şekil 8). MPİ ventriküllerin

geometrik yapısından etkilenmeyen hem diyastolik hem de sistolik fonksiyonlarını birlikte incelemek için kullanılan bir parametredir (61). MPİ'nin kalp ve damar hastalıklarında, mortalite ve morbidite ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. MPİ yaş, ventrikülün geometrisi, afterload ve kalp hızından etkilenmez (62). MPİ her iki ventrikül için de kullanılabilen bir yöntemdir. Primer PHT, dilate KMP ve kardiyak amiloidoz hastalarında, bu metod ile ilgili ilk araştırmalar yapılmıştır (63, 64, 65). MPİ, KY (66, 67) olan veya KAH risk faktörleri olan (68, 69) hastalarda prognostik öneme sahiptir. Tei indeksiyle preload arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada; Tei indeksinde preload değişikliklerinin dikkate alınmayacak bir değişikliğe neden olduğu belirlenmiştir (70). Diğer avantajları ise kalp hızının 50 ile 120 atım/dk arasında olduğu durumlarda düzeltmeye ihtiyaç olmaması ve kan basıncından etkilenmemesidir (61,71). Kalp hızının 120 atım/dk üstünde olduğu durumlarda güvenirliliğinin kesin olmaması, AF'de kullanımının test edilmemesi ve sağ ventrikülde preload ile ilişkisinin hala bilinmemesi MPİ'nın dezavantajlarıdır.

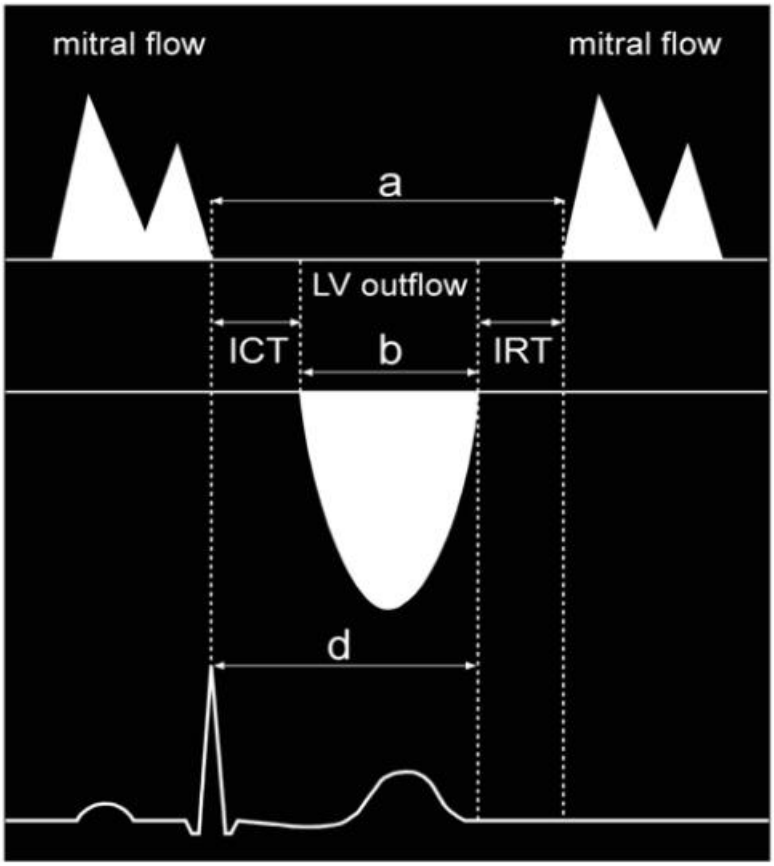


Şekil 8. TDI Doppler ile Sm, Em ve Am dalgaları, IVCT, IVRT ve ET gösterilmiştir.

2.3.1. MPİ'nin (Tei indeksinin) Hesaplanması

Tei indeksi, PW Doppler ekokardiyografi teknikleri kullanılarak ölçülen kardiyak zaman aralıkları (ab/b) oranından elde edilen sayısal bir değerdir (Şekil 9). A4B görüntüde, PW Doppler kullanılarak mitral kapakçıkların hemen önündeki

örneklem hacminden “a” ölçülür ve “a” transmitral içe akımın bitişiyle başlangıcı arasındaki süreye karşılık gelir. Ardından SV ET’ye karşılık gelen “b”, A5B görüntüden ölçülür. “a” süresi, IVCT’yi, ET’yi ve IVRT’yi kapsar. MPİ başka bir ifade ile, IVCT + IVRT/ET şeklindedir.



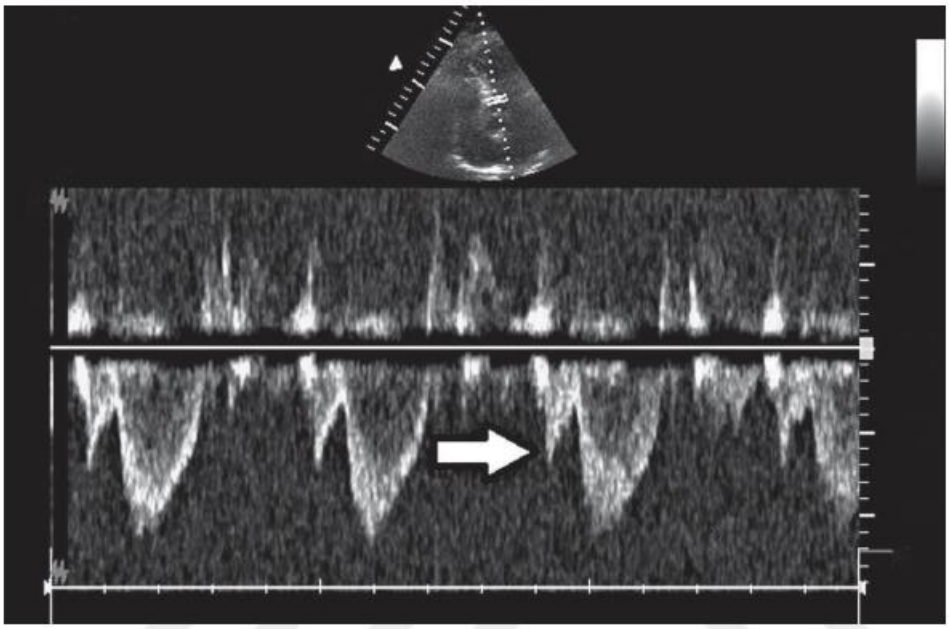
$$MPI = \frac{(a - b)}{b} = \frac{(ICT + IRT)}{ET}$$

Şekil 9. Mitral kapak ve sol ventrikül çıkış yolu akım doppleri

2.4. Presistolik Dalga (PSD)

PSD sıklıkla sol ventrikül çıkış yolunun (SVÇY) Doppler ile analizinde görülebilen bir dalgadır (Şekil 10) (72). PSD, teoride SV kompliyansının azalması ve SV sertliğinin artması ile ilişkili olabilen geç diyastolde görülen bir dalgadır (73, 74). PSD’nin oluşması için muhtemel mekanizma şöyledir: Diyastolik dolumun erken fazında SV’ye santral bir içe akım olur iken, diyastolik dolumun geç fazında da SV’ye posteriordan bir içe akım olmaktadır (75), aortik kapağa doğru interventriküler septum

boyunca hareket eden bir karşıt akımla beraber bir vorteks üretilir. SV'deki düzenli olmayan bu akış modeli, PSD'nin muhtemel mekanizmasıdır (64). PSD'nin patolojik bir gösterge mi yahut fizyolojik bir dalga mı olduğu halen tartışılmaktadır. Önceki çalışmalarda; PSD'nin artmış karotis intima-media kalınlığı, subklinik SV sistolik disfonksiyonu ve SV diyastolik disfonksiyon gibi birçok patolojik durumla ilişkili olduğu bulunmuştur (73, 6, 76).



Şekil 10. Presistolik dalga

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine 2022 yılında başvuran 18-79 yaş arası RA tanılı 102 hasta dahil edildi. Daha önceden KY ve HT tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara 2D ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda "General Electric marka vivid T9 model 6028133EXO seri numaralı" ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılarak parasternal uzun, kısa aks ve apikal 2, 4, boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı.

Apikal 2 ve 4 boşluktan, renkli doku Doppler örnekleri en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi. Kayıtlar, iki boyutlu grey-scale görüntü 150/s frame hızında, 10,8 mm derinlikte iken yapıldı. Kayıtların global kardiyak hareketten etkilenmemesi için, ekspriyumun sonunda alınmasına özen gösterildi (13).

SV sistolik fonksiyonları modifiye Simpson yöntemi kullanılarak elde edildi. SV diyastolik fonksiyon parametreleri olan ortalama E/e', septal e' hızı veya lateral e' hızı, TRV ve LAVİ hesaplandı. E dalgası A4B görüntülemede mitral kapakların birleştiği noktanın ventrikül yüzüne PW koyularak elde edildi. Burada zaman çizgisinin pozitif yönünde ilk elde edilen dalga "E" dalgasıdır ve E dalgası SV'nin erken diastolik dolumunu ifade eder. Septal e' hızı veya lateral e' hızı A4B görüntülemede mitral kapağın septal veya lateral anülüsü üzerine PW ardından da TDI açılarak elde edildi. TRV A4B görüntülemede triküspit yetersizliği akımı üzerine CW konularak elde edildi. LAVİ için hem A4B hem de A2B görüntülemede SA görüntülendikten sonra disk yöntemi ile atriyum hacmi hem diyastol hem de sistol sonunda ölçüldü. Hacim indeksi hesaplanırken kişinin boy ve kilosu da hesaba katıldı. MPİ hesaplaması için A4B görüntülemede mitral kapağın lateral anülüsü üzerine PW ardından da TDI konuldu ve miyokardiyal hızlar kaydedildi. MPİ, izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanları toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edildi. PSD için A5B görüntülemede SV çıkış yolu açıldıktan sonra PW ile varlığı

veya yokluğuna bakıldı. Buradan elde edilen veriler sonucunda RA hastalarında subklinik SV disfonksiyonu ile PSD arasındaki ilişki araştırıldı.

3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri

1. >79 Yaş olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
3. KAH
4. KY
5. İleri kalp kapak hastalıkları
6. KMP
7. Perikardiyal hastalık
8. Akut ve kronik böbrek yetmezliği
9. EKG 'de iskemik değişiklikler, sağ ya da sol dal bloğu
10. SVEF <%50
11. AF
12. Antidiyabetik ilaç kullanan, Tip I ve Tip II DM tanısı olan hastalar
13. Kardiyak aritmi
14. Gebeler
15. Sol ventrikül hipertrofisi
16. Ciddi hepatik yetmezlik, hipertiroidi, hipotiroidi
17. Aktif enfeksiyonu olan veya son iki hafta içinde enfeksiyon geçirmiş ve bunun için tedavi almış olanlar

3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin,

1- 18-79 yaş arası hastalar
2- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve onam formunu doldurmak
3- RA tanılı hastalar

3.4. Genel değerlendirme ve ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy ve kilosu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) VKİ=kilo (kg)/[boy (metre)]² ve vucüt yüzey alanı (VYA)=kgXboy/3600 m^2 (Du Bois) formülü kullanılarak hesaplandı.

3.5. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya alınan tüm bireylerden on iki saatlik açlığı takiben kan örnekleri alındı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık plazma glukozu (GLUC Hk Gen.3,800 tests Cobas C kiti ile UV test hekzikinaz yöntemiyle), total kolesterol (Cobas Integra CHOL 2 Hıco 400 tests kiti ile kolorimetrik yöntemle), trigliserid (TG Gen.3 200 tests, Cocas C, integra kitiyle enzimatik kolorimetrik yöntemle), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C Gen.3, 200 tests, Cobas C, integre kiti ile homojen enzimatik kolorimetrik yöntemle), LDL kolesterol düzeyi ise trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin altında Friedewald formülü [LDL=Total kolestrol- (VLDL+HDL); VLDL=TG/5] ile hesaplandı. Çalışmamızda trigliserid düzeyi 400 mg/dl 'nin üzerinde olan hasta ve kontrol grubu yoktu. Hemogram parametreleri (hemoglobin, beyaz 36 küre, platelet, nötrofil, lenfosit, MPV, PDW) otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC 6800, Shenzhen, China) akım sitometrik impedans yöntemi ile çalışıldı. Biyokimyasal analizde hastaların açlık kan glukozu, kreatinin, sodyum, potasyum, kan üre azotu (BUN), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), tiroid stimüle edici hormon (TSH), HbA1c seviyeleri ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 (SPSS, lnc., Chicago, lllinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenler; parametrik değişkenler için ortalama ± standart sapma ile parametrik olmayan değişkenler için ortanca ve %25-75 quartiller olarak kaydedildi. Kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler Student-t testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson veya Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

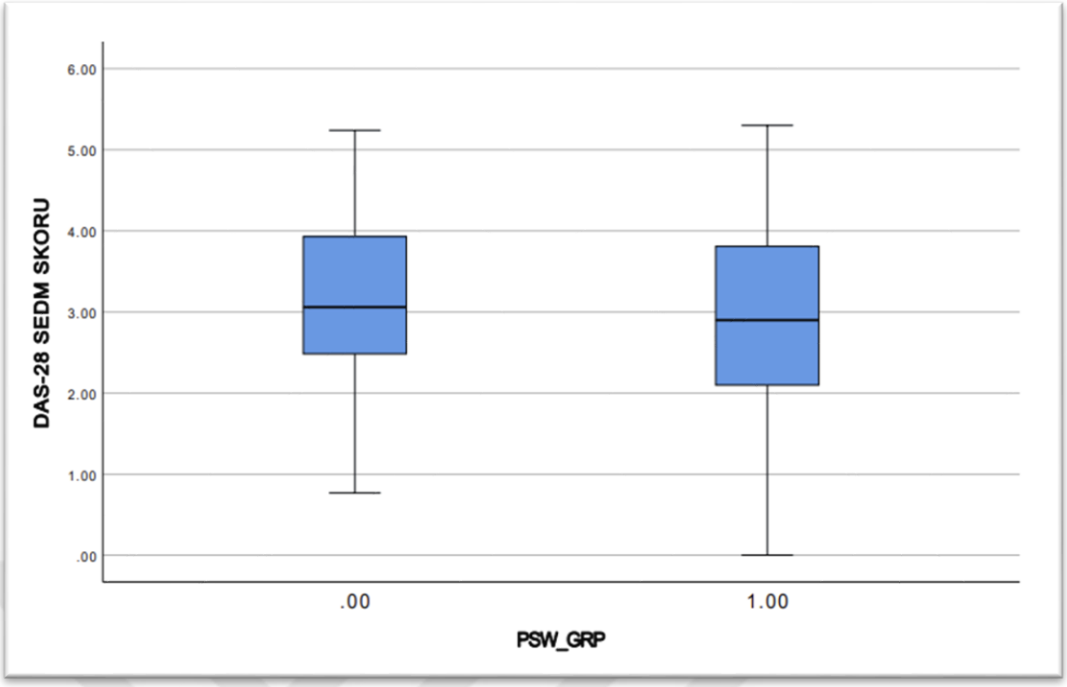
4.1. Genel Özellikler

Çalışmamıza toplam 102 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların 76'si kadın 26'sı erkekti. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması, PSD pozitif grupta 49.3±9,7 yıl, PSD negatif grupta 44.1±10 yıl olup boy ortalaması, PSD pozitif grupta 161.88±11,7 cm, PSD negatif grupta 161.45±9,5 cm ve vücut ağırlığı ortalaması PSD pozitif grupta 76.2±19,9 kg, PSD negatif grupta 69.39±14 kg idi. Hesaplanan ortalama VKİ PSD pozitif grupta 28.11±5,1 kg/m2, PSD negatif grupta 26.6±5,3 kg/m2 idi. Hesaplanan VYA PSD pozitif grupta 1.83±0.22 m2 PSD negatif grupta 1.76±0.204 m2 idi.

Bireylerin hesaplanan DAS28 sedim skoru PSD pozitif grupta 2.84±1.36 PSD negatif grupta 3.16±1.12 idi. Her iki grup yaş ortalaması açısından karşılattırıldığında, PSD pozitif gruptaki bireylerin yaş ortalaması daha yüksek saptandı (p=0,025). Ayrıca her iki grup karşılaştırıldığında kadın cinsiyet hakimiyeti yönünde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,045). PSD pozitif ve PSD negatif gruplar arasında boy, kilo, VKİ, VYA, DAS-28 sedim skoru, takip yılı açısından anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla= p=0,355, p=0,088, p=0,115, p=0,062, p=0,297, p=0,144, (Tablo4).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik verileri

DEĞİŞKENLER	PSD (-)	PSD (+)	P DEĞERİ
YAŞ	44.1±10	49.3±9.7	**0.025**
CİNSİYET	12.9	31.9	**0.045**
BOY	161.45±9.5	161.88±11.7	0.355
KİLO	69.39±14	76.2±19.9	0.088
VKİ	26.6±5.3	28.11±5.1	0.115
VYA	1.76±0.204	1.83±0.22	0.062
DAS-28	3.16±1.12	2.84±1.36	0.297
TAKİP YILI	5.94±5.1	8.9±8.2	0.144



Şekil 11 Gruplar arasındaki ortalama DAS-28 SEDİM SKORU değerlerinin karşılaştırılması

Ortalama DAS-28 sedim skoru PSD pozitif grupta 2.84±1,36 PSD negatif grupta 3.16±1,12 arasındadır ve istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.297) (Şekil 11).

4.2. Ekokardiyografik veriler

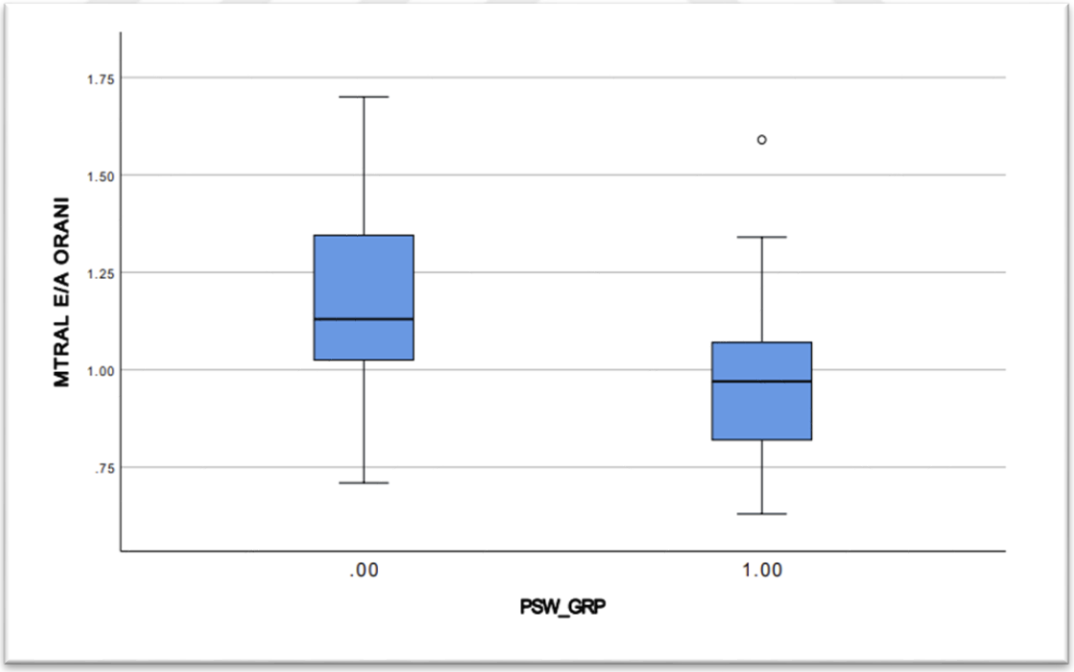
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama SVEF'si; PSD pozitif grupta 69.04±3.2, PSD negatif grupta 68.9±3,32 olarak ölçüldü. Diyastolik disfonksiyon PSD pozitif grupta 1 kişide saptandı, PSD negatif grupta ise saptanmadı. IVCT; PSD pozitif grupta 47.81±9.03, PSD negatif grupta 46.06±9.8, ortalama IVRT; PSD pozitif grupta 57.03±9.97 msn, PSD negatif grupta 57.23±12.45 msn, ortalama ET; PD pozitif grupta 280.70±34 msn, PSD negatif grupta 293.58±45 msn olarak ölçüldü. Ortalama E tepe hızı; PSD pozitif grupta 0.81±0.17 msn, PSD negatif grupta 0.89±0.15 msn olarak ölçüldü. E tepe hızı PSD negatif grupta PSD pozitif gruba göre daha yüksek ölçülmüştür (p=0.014).

Ortalama TRV; PSD pozitif grupta 1.65±0.57 msn, PSD negatif grupta 1.86±0.53 msn olarak ölçüldü. E tepe hızı PSD negatif grupta PSD pozitif gruba göre daha yüksek ölçülmüştür (p=0.046). Ortalama lateral E' hızı, septal E' hızı, E/E' oranı

LA Hacmi değerlerinde PSD pozitif ve PSD negatif grupları arasında istatiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p=0.254, p=0.255, p=0.375, p=0.144) (Tablo 5).

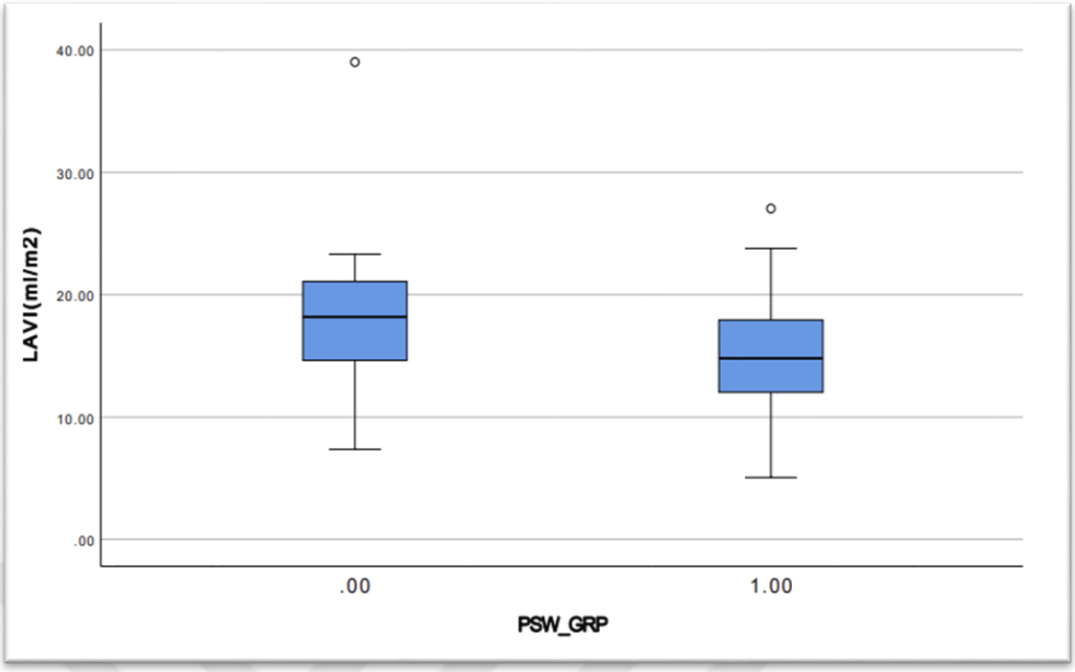
Tablo 5. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri

DEĞİŞKENLER	PSW (-)	PSW (+)	P DEĞERİ
SVEF	68.9±3.32	69.04±3.2	0.946
MPİ	0.34±0.08	0.37±0.07	0.086
IVCT	46.06±9.8	47.81±9.03	0.340
IVRT	57.23±12.45	57.03±9.97	0.902
ET	293.58±45	280.70±34	0.107
E/A	1.16±0.23	0.96±0.18	**<0.001**
E TEPE HIZI	0.89±0.15	0.81±0.17	**0.014**
LATERAL E'	0.15±0.03	0.14±0.033	0.254
SEPTAL E'	0.12±0.028	0.11±0.024	0.255
E/E'	6.5±1.5	6.26±1.6	0.375
TRV	1.86±0.53	1.65±0.57	**0.046**
LAVİ	18.16±5.57	15.09±4.3	**0.004**
SA HACMİ	30.89±10	27.73±9.45	0.144



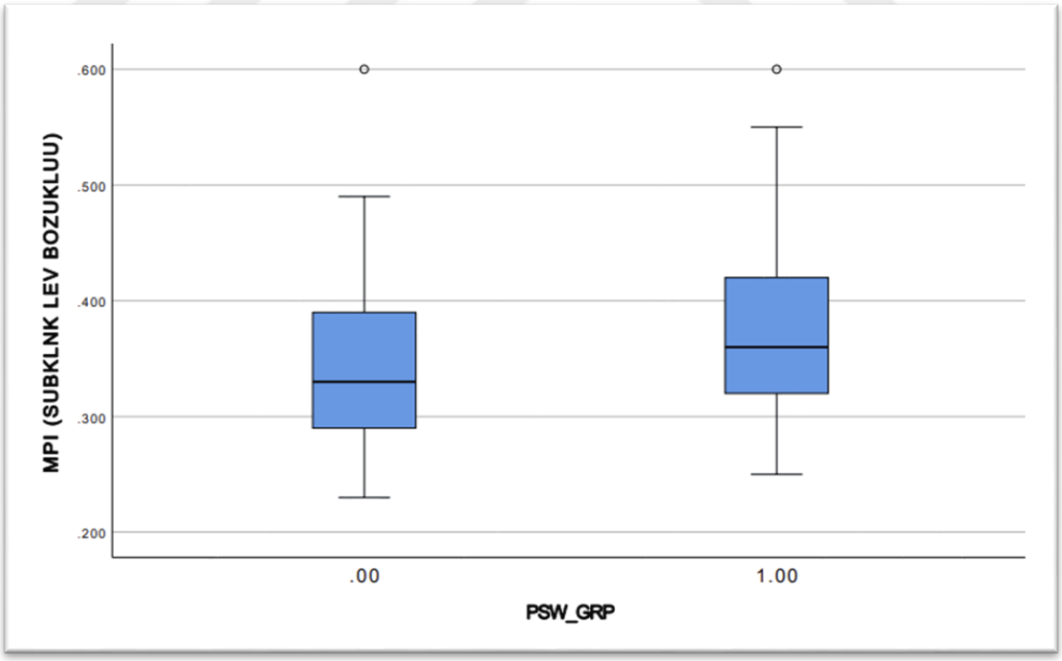
Şekil 12 Gruplar arasındaki ortalama mitral E/A oranı değerlerinin karşılaştırılması

Ortalama mitral E/A oranı PSD pozitif grupta 0.96±0.18 msn, PSD negatif grupta 1.16±0.23 msn olarak ölçüldü (p<0,001) (Şekil 12).



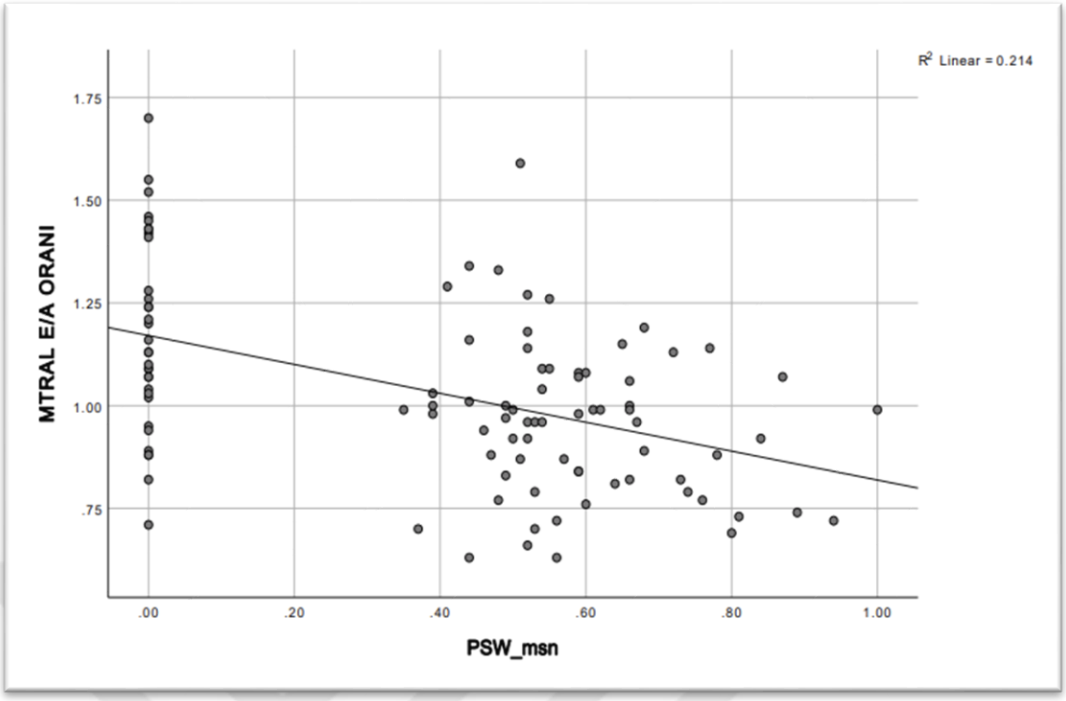
Şekil 13 Gruplar arasındaki ortalama LAVİ (m/m2) değerlerinin karşılaştırılması

Ortalama LAVİ (m/m2) oranı PSD pozitif grupta 15.09±4.3 msn, PSD negatif grupta 18.16±5.57 msn olarak ölçüldü (p<0,004) (Şekil 13).

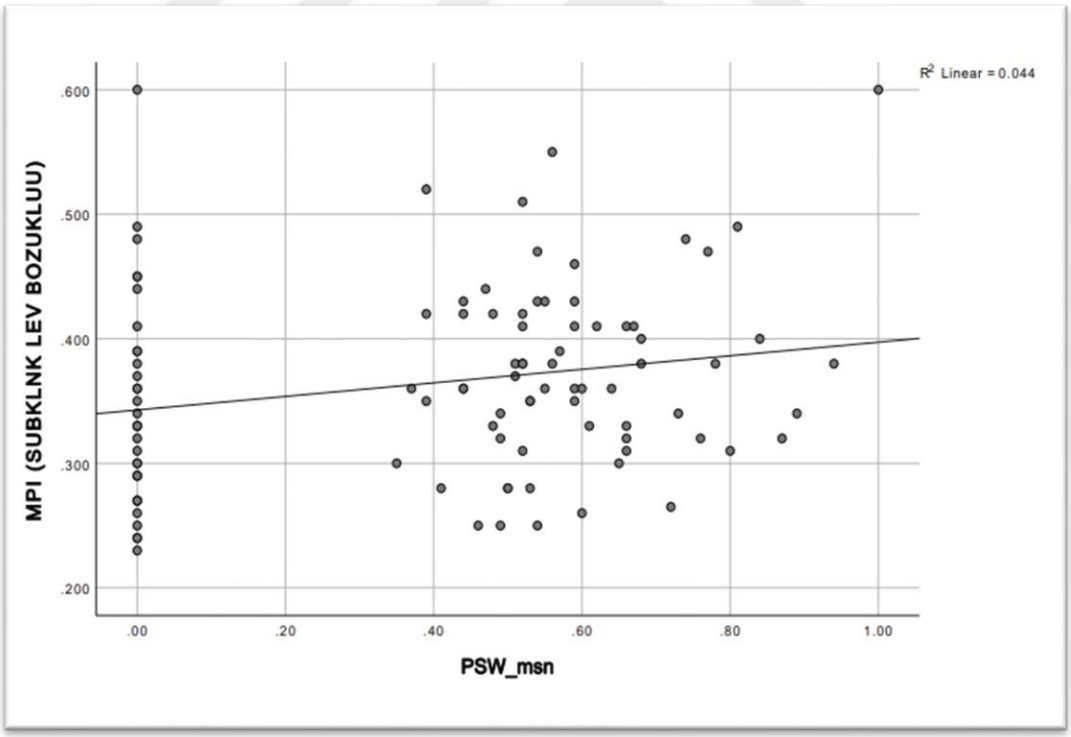


Şekil 14 Gruplar arasındaki ortalama MPİ değerlerinin karşılaştırılması

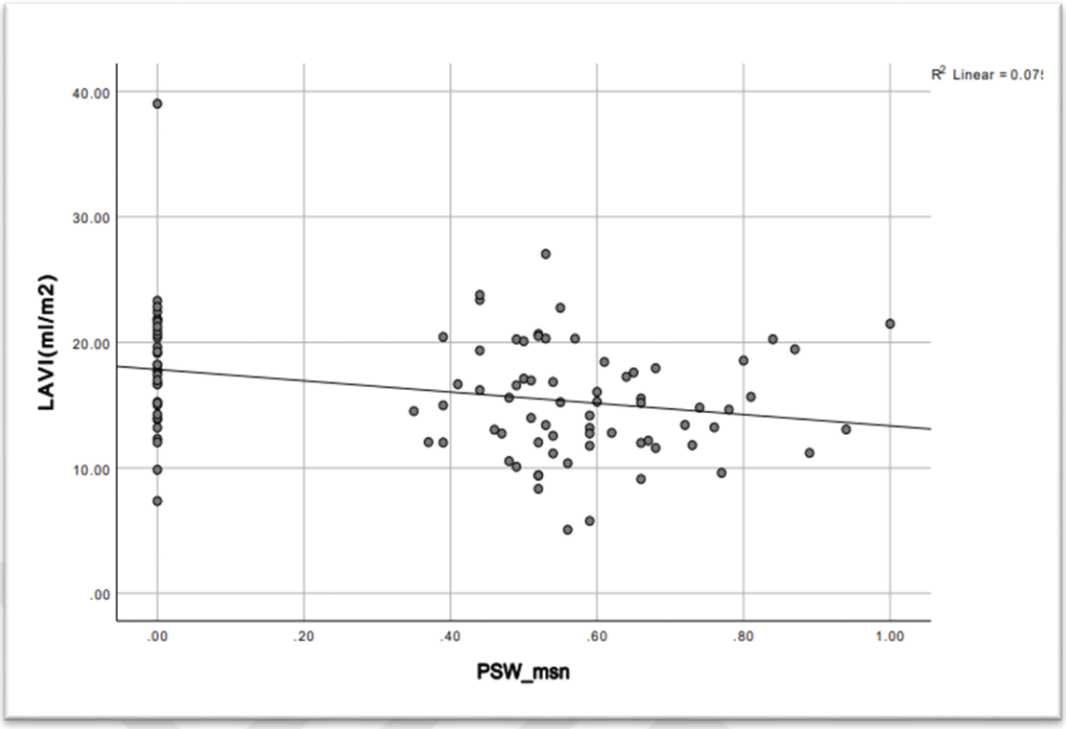
Ortalama MPİ PSD pozitif grupta 0.37±0.07 PSD negatif grupta 0.34±0.08 saptandı (p=0,086) (Şekil 14).



Şekil 15 Mitral E/A Oranı ve PSD velositesi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği



Şekil 16 MPİ ve PSD velositesi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği



Şekil 17 LAVİ (m/m2) oranı PSD velositesi arasındaki ilişkinin saçılım grafiği

Tablo 6. PSD ve değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	**PSD**	
	R değeri	P değeri
MPİ	0.210	0.34
IVCT	0.1	0.32
IVRT	-0.003	0.979
ET	-0.236	**0.017**
E/A	-0.46	**<0.001**
E	-0.223	**0.024**
LATERAL E'	-0.149	0.136
SEPTAL E'	-0.140	0.159
E/E'	-0.04	0.68
TRV	-0.138	0.168
LAVİ	-0.27	**0.005**
SA HACMİ	-0.128	0.201
SVEF	0.053	0.595
DAS-28	-0.093	0.351

4.3. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama ESR değeri PSD pozitif grupta 16.13±15.31 iken PSD negatif grupta 15.9±13.05'tü. Ortalama CRP değeri PSD

pozitif grupta 14.06±19.7, PSD negatif grupta 13.37±25 olarak saptanmıştır. Ortalama WBC değeri PSD pozitif grupta 7.84±1.8, PSD negatif grupta 7.8±2.7 olarak saptanmıştır. Ortalama TSH değeri PSD pozitif grupta 462±1084, PSD negatif grupta 272.81±733.9 olarak saptanmıştır. Ortalama T4 değeri PSD pozitif grupta 1.06±0.21, PSD negatif grupta 10.09±0.16 olarak saptanmıştır. Ortalama HDL değeri PSD pozitif grupta 46.8±10.8, PSD negatif grupta 49.9±11.49 olarak saptanmıştır. ESR, CRP, WBC, TSH, T4 ve HDL değerleri yönüyle PSD pozitif ve PSD negatif gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p=0.614, p=0.054, p=0.571, p=0.465, p= 0.350, p=0.224) Ortalama kreatinin değeri PSD pozitif grupta 0.66±0.16, PSD negatif grupta 0.58±0.12 olarak saptanmıştır. Kreatinin değeri açısından istatiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p<0.034). Ortalama TG değeri PSD pozitif grupta 131.28±62, PSD negatif grupta 90.4±30 olarak saptanmıştır. TG değeri açısından PSD negatif grup lehine anlamlı fark görülmüştür (p<0.003). Ortalama LDL değeri PSD pozitif grupta 108±32, PSD negatif grupta 78.41±22.84 olarak saptanmıştır. LDL değeri açısından PSD pozitif grup lehine anlamlı fark görülmüştür (p<0.001). Ortalama TK değeri PSD pozitif grupta 178.81±41 PSD negatif grupta 145.3±28 olarak saptanmıştır. TK değeri açısından PSD negatif grup lehine anlamlı fark görülmüştür (p<0.001). Hemoglobin değeri PSD pozitif grupta 14±1.6, PSD negatif grupta 12.84±1.13 olarak saptanmıştır. Hemoglobin değeri açısından PSD pozitif grup lehine anlamlı fark görülmüştür (p<0.001) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların laboratuvar ölçümleri

DEĞİŞKENLER	PSD (-)	PSD (+)	P DEĞERİ
KRE	0.58±0.12	0.66±0.16	**0.038**
TG	90.4±30	131.28±62	**0.003**
LDL	78.41±22.84	108±32	**<0.001**
HDL	49.9±11.49	46.8±10.8	0.224
TK	145.3±28	178.81±41	**<0.001**
T4	10.09±0.16	1.06±0.21	0.350
TSH	272.81±733.9	462±1084	0.465
WBC	7.8±2.7	7.84±1.8	0.571
PLT	310±105	296±65	0.932
HGB	12.84±1.13	14±1.6	**0.001**
ESR	15.9±13.05	16.13±15.31	0.614
CRP	13.37±25	14.06±19.7	0.054

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı RA tanılı hastalarda PSD ile asemptomatik SV disfonksiyonunun ön gördürücüsü olan MPİ arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığını tespit etmekti. Çalışmamız, RA öyküsü olan hastalarda PSD prevalansının %67,6 olduğunu ortaya koydu. MPİ ile PSD arasında anlamlı ilişki bulamadık fakat bazı diastolik disfonksiyon parametreleri (E/A oranı, E Tepe hızı, TR hızı ve LAVİ) ve PSD yokluğu arasında anlamlı ilişki mevcuttu. PSD pozitif hasta grubunda kadın cinsiyet ve daha ileri yaş hakimdi. Yine PSD pozitif hasta grubunda bazı laboratuvar ölçümleri (TG, LDL, TK, KRE, HGB) anlamlı olarak yüksekti. SVEF hastalarımızın tamamında normal sınırlardaydı, PSD pozitif ve negatif olan gruplar arasında anlamlı bir ilişkiye rastlamadık.

PSD, SVÇY'nin Doppler incelemesinde görülebilen bir geç diyastolik akımdır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte SA'dan erken diyastolik akımın neden olduğu vorteks benzeri akım paterninin ventrikülü santral olarak doldurduğu ve geç diyastolik akımın ventriküle arkadan girdiği düşünülmektedir (77). PSD'nin arkasındaki olası mekanizma, bozulmuş SV uyumuna ve artmış SV sertliğine bağlanabilir. PSD hızları, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olan hastalarda SVH olmayanlarla karşılaştırıldığında daha fazladır (74, 76).

SV diyastolik fonksiyonu bozulduğunda PSD oluşabilir ve PSD hızı artabilir (7). Bununla birlikte, bu dalganın ne kadar yaygın olduğu, diğer ekokardiyografik Doppler indeksleriyle nasıl korele olduğu ve klinik önemi olup olmadığı bilinmemektedir. PSD'nin SV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (73).

Önceki çalışmalarda, PSD'nin çeşitli patolojilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Korkmaz ve ark. (74), PSD varlığının artmış arter sertliği için prediktif bir değer olduğunu gösterdi. Yine Korkmaz ve arkadaşları (74) anormal CAVI (kardiyo ayak bileği vasküler indeksi) olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek PSD hızı bildirmiştir.

Panayiotou H. ve ark. SVH olan hastalarda, SVH olmayanlara kıyasla daha yüksek PSD değerleri buldu. Onlar PSD'nin bozulmuş SV uyumunun bir belirteci olduğu sonucuna varmıştır (9). Akyüz ve ark. (76), PSD'nin anormal MPİ'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptadı ve HT'si olan hastalarda subklinik SV işlev bozukluğunu öngörebileceğini gösterdiler. Bizim çalışmamamızda ise PSD pozitif ve

negatif hasta gruplarında diastolik disfonksiyon izlenmemiştir. PSD'nin varlığı ile MPİ arasında istatiksel anlamlı ilişki izlenmedi (p=.034 r=.210). Bazı çalışmalarda, akut koroner sendromlu hastalarda PSD'nin yokluğu daha düşük SVEF, yüksek majör advers kardiyak olaylar ve yüksek SYNTAX skoru ile ilişkilendirilmiştir (4). Bizim çalışmamamızda ise PSD negatif hastaların hiçbirinde düşük SVEF izlenmedi. Aynı zamanda bu hastalarda MPİ<0.5 idi.

Dursun ve ark (2018) yapmış olduğu çalışmada PSD, daha önce miyokard enfarktüsü ve segment duvar hareket bozukluğu öyküsü olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yaygındı (P = .002). Kalp fonksiyonu ve fizyolojisi daha iyi olan hastalarda PSD'nin daha yaygın olabileceği söylenebilir. Subklinik SV disfonksiyonu olan hastalarda PSD'nin daha az sıklıkta olduğu daha önce gösterilmişti (78). Bizim çalışmamamızda ise PSD pozitif ve negatif hastalarımızın hiçbirinde subklinik SV disfonksiyonu yoktu ayrıca MPİ>0.5 değildi. Çalışmamızda, PSD ile SVEF arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Alimi (2021) ve ark. tarafından yapılan çalışmada SV diyastolik fonksiyonu normal olan hastaların %50'sinde PSD meydana gelirken, SV diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda diyastolik disfonksiyon evrelerinin artmasıyla PSD varlığı azalmıştır. PSD'nin varlığının sadece SV sistolik fonksiyonundan değil, aynı zamanda duvar hareket anormalliğini veya SV sertliğini artırabilecek spesifik koşullardan da etkilendiğini düşünmüşlerdir (5). Bizim çalışmamamızda ise sadece bir PSD pozitif hastada, evre 1 diastolik disfonksiyonun mevcut olduğu görüldü ve bu istatiksel açıdan anlam ifade etmiyordu.

Mittal ve Pancholi, PSD ile transmitral A dalga hızı arasında anlamlı bir doğrudan korelasyon ve PSD ile Em:Am oranı arasında ters bir korelasyon bulmuşlardır (76). Joshi ve ark. PSD hızının mitral A dalga hızı ve septal a' hızı ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (8). Bizim çalışmamamızda PSD'nin varlığı ile lateral E', septal E', E/E', TRV, SA hacmi gibi diyastolik disfonksiyon parametreleri ile anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ayrıca PSD negatif hasta grubunda ET, E/A oranı, TR hızı, E Tepe hızı, LAVİ'nin PSD pozitif hasta grubuna göre arttığı gözlenmiştir fakat bu fark istatiksel anlamlılık göstermemiştir. Diğer yandan bu parametrelerin her birinin istatiksel anlamlı olması PSD negatif hasta grubunda diyastolik disfonksiyon tanısı koymaya yeterli olmamaktadır. Bunun sonucunda bizim

çalışmamamızda PSD negatif hasta grubunda diyastolik disfonksiyonu olan hasta izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda subklinik SV disfonksiyonunu belirlemek için MPİ kullanıldı. MPİ (Tei indeks), hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları yansıtan, uygulaması kolay, invaziv olmayan bir araçtır. Tei indeksi, sırtüstü pozisyonda arter basıncı, kalp hızı, ventriküler geometri, atriyoventriküler kapak yetersizliği, art yük ve ön yük tarafından değişmez (79,80). Normal MPİ değerleri SV için 0,39 ± 0,05, sağ ventrikül için ise 28 ± 0,04'tür ve MPİ değerinin 0,5'ten büyük olması SV disfonksiyonu olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda PSD pozitif hasta grubunda MPİ>0,5 olan hasta görülmedi. PSD pozitif hasta grubunda sadece bir hastada evre 1 diyastolik disfonksiyon izlenmiş bu PSD negatif hasta grubuna göre istatiksel anlam ifade etmemiştir. PSD negatif hasta grubunda SVEF normal sınırlarda izlenmiş yine bu hasta grubunda MPİ<0,5 olarak bulunmuştur.

Levendoğlu ve ark.'larının RA hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda ventrikül fonksiyonlarını inceledikleri çalışmada, SV MPİ değerlerini RA hastalarında kayda değer düzeyde yüksek bulmuşlardır. SV diyastolik disfonksiyonun hastalıkta geçirilen süre ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. RA hastalarında bu kanıtlar, subklinik miyokardiyal tutulumun olabileceğini göstermektedir (81).

Arslan ve ark.'larının SV diyastolik disfonksiyonunu RA hasta grubunda araştırdıkları bir çalışmada 52 RA hastası ve 47 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında mitral A ve E deselerasyon zamanının (Edec) arttığını, mitral E/A değerinin ise azaldığını göstermişlerdir. RA'lı hastalarda TDI doppler mitral e'/a' değerinin de azaldığını saptamışlardır. Mitral A dalgası, Edec, mitral E/A oranı, TDI doppler e' dalgası, e'/a' oranı ve mitral E/e' oranının hastalıkta geçirilen süre ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir (82). Birdane ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada 60 RA hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunda sağ ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu araştırılmıştır. RA'lı hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran TDI doppler parametrelerinin bozulduğunu belirtmişlerdir (83).

Schau (2015) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda şaşırtıcı derecede yüksek bir genel KY prevalansı bulunmuştur (%24'e karşı %6, p = 0.004). Esas olarak diyastolik KY (%23) görülür ve

azalmış EF ile KY nadirdir (%1). Bu önemlidir çünkü diyastolik KY bile mortalite riskini 4 kat artırır (45) ve KY genel olarak RA'lı hastalarda yaşam süresinin kısalmasına önemli bir katkıda bulunur (48, 84-87).

Bununla birlikte, RA'lı hastalarda miyokardiyal yapı ve fonksiyonu değerlendiren çalışmalar, RA'lı hastaların %21-22'sine kadar yaygın miyokardiyal anormallikler ve %26-66'sında SV diyastolik disfonksiyonu bulmuştur. Bizim çalışmamız incelendiğinde RA'lı hastaların sadece birinde evre 1 diyastolik disfonksiyon izlenmiştir fakat istatiksel olarak anlamlı değildir. Ve bu çalışmaları doğrulamamaktadır. Çalışmamızda geleneksel risk faktörlerine sahip (DM, HT, obezite, sigara, hiperkolesterolemi) hasta yoktu. Diyastolik KY'ye en çok katkıda bulunanlardan biri olan HT hastalarımızda mevcut değildi.

Schau (2015) ve arkadaşlarının yapmış olduğu yine bu çalışmada, 2 boyutlu, PW doppler ekokardiyografide, diyastolik KY olan hastalarda Global longitudinal strainde önemli ölçüde bozulma saptamışlardır. Kardiyak ventriküler anatominin sarmal yapısından dolayı bu bulgu, interstisyel fibrozisin zararlı etkilerine en duyarlı olan subendokardiyal seviyedeki anormal miyokardiyal fonksiyonu yansıtır ve RA'da diyastolik disfonksiyonun varsayılan bir nedeni olduğu öne sürülür (44).

Sistemik inflamatuar aktivitenin kendisi de kanıtlanmış bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür çünkü aterogenezisin farklı aşamalarında yer alır, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini şiddetlendirir ve SVH gibi farklı miyokardiyal anormallikler ile ilişkilidir. Çalışmamızda ise aktif RA ve inflamatuar belirteçler KY'nin önemli bağımsız risk faktörleri olduğunu gösteremedi. PSD pozitif hasta grubunda ESR, CRP, DAS-28 değerleri yönüyle istatiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (18,48,88, 89).

Schau (2015) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bulgular, kontrollerle karşılaştırıldığında, RA'lı hastalarda KY prevalansının remisyonda iki katına çıktığını, ancak aktif hastalıkta 4-6 kat arttığını göstermektedir. Bu nedenle, remisyona ulaşana kadar inflamasyonun ve RA aktivitesinin hedefe yönelik tedavisinin (ayrıca geleneksel KV risk faktörlerinin ele alınmasının yanı sıra), muhtemelen seçilen tedavi rejiminden bağımsız olarak RA'lı hastalarda KY gelişimini önlemede oldukça önemli olduğu görülmektedir (44).

Kronik inflamatuar bir durum olan RA ile KY arasındaki ilişki yapılan bir çalışmada araştırılmıştır ve bu çalışmanın başlıca bulguları şunlardı. RA, artmış KY riski ile ilişkiliydi ve vakaların çoğu KEF-KY idi. RA'lı hastalar arasında, daha yüksek CRP seviyeleri daha yüksek KY riski ile ilişkilendirilirken, metotreksat kullanımı daha düşük KEF-KY riski ile ilişkilendirilmiştir (90, 91).

KEF-KY, KY'nin baskın formu haline gelmektedir; yine de bu popülasyonda KY nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmaya yönelik klinik deneyler, terapötik etkinlik için net kanıtlar göstermemiştir. Sonuç olarak, KEF-KY'nin patofizyolojik temellerinin aydınlatılması büyük ilgi toplamıştır. Öngörülen bir mekanizma, KEF-KY'nin gelişimini ve ilerlemesini kronik inflamasyona atfeder (91). Çalışmamızda prototipik bir kronik inflamatuar durum olan RA'yı inceledik fakat sonuçlar inflamasyonun KY gelişimindeki rolünü destekleyebilecek istatiksel anlamlı veriler sağlamadı.

Bununla birlikte, daha yüksek inflamatuar belirteç düzeylerinin artmış KY riski ile ilişkili olduğu, Mayo Clinic'ten elde edilen kanıtlarla daha da desteklenmektedir. Maradit Kremers ve meslektaşları RA'lı hastalar arasında, ESR’nin 40 mm/saat'in üzerinde seyrettiği 6 aylık süre içinde KY riskinin en yüksek düzeyde olduğunu gösterdiler (92). Birlikte ele alındığında, bizim çalışmamızdaki bulgular dolaşımdaki inflamasyon ölçümleri ile KY riski arasında pozitif bir ilişki göstermedi.

KY gelişimi ve ilerlemesinin patofizyolojisinde inflamasyonun merkezi rolü uzun süredir bilinmektedir. Kanda yüksek proinflamatuar ve inflamatuar belirteç seviyeleri mevcuttur ve KY hastalarında kötü prognozla ilişkilidir. Ek olarak, inflamasyon ile KY patofizyolojisi ve tedavisinin mihenk taşı olan nörohormonal aktivasyon arasında bir ilişki var gibi görünmektedir. Bununla birlikte, anti-inflamatuar ajanları içeren klinik deneyler, KY sonuçlarını iyileştirmede yetersiz ve hatta çelişkili sonuçlar göstermiştir (93).

Davis ve ark. 1979'dan 2000'e kadar olaylı KY olan hastaları içeren, 103'ü daha önceden RA tanılı, 852’si ise RA tanılı olmayan, katılımcıların %50'si için SVEF bilgisinin mevcut olduğu bir toplum temelli kayıt çalışması gerçekleştirdi. Cinsiyet, yaş ve İKH için düzeltme yapıldıktan sonra, RA'lı hastaların KEF-KY'ye sahip olma olasılığı RA'sız hastalara kıyasla neredeyse iki kat daha fazlaydı (SVEF <%50'ye karşı) (94).

Huang ve meslektaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, RA vakası olan ve daha önce KY olmayan 9.000'den fazla hastadan oluşan bir kohortu tanımlamak için elektronik sağlık kayıtlarından veriler çıkarıldı ve bunların %75'inden fazlası kadındı. Daha önce yayınlanmış ve doğrulanmış algoritmalar kullanılarak daha fazla veri çıkarımı ile olaylı KY tanımlandı ve SVEF çıkarıldı. 10 yıllık takip sırasında, %8,2'sinde (1000 kişi-yılda 11) olaylı KY gelişti ve bunların %75'inde KEF-KY vardı. Başlangıçta yükselmiş inflamatuar belirteçler (%54'te mevcuttur), 5. ve 10. yılda DEF-KY değil, genel KY ve KEF-KY için artan tehlikelerle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, RA'nın olaylı KY ile bağımsız olarak ilişkili olduğuna dair önceki bulguları destekler ve ayrıca RA ile olaylı kalp yetmezliği arasında SVEF <%40 yerine SVEF≥%40 ile daha güçlü bir ilişki olduğunu öne sürer (95). Yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde RA tanılı hastaların %74 kadın, %26 erkekti. Verilerimiz RA'nın İKH ve ek kardiyovasküler komorbiditelerden bağımsız olarak SVEF≥%40 ile KY'nin güçlü bir itici gücü olabileceğini diğer bazı çalışmalara nazaran ortaya çıkaramadı.

Önceden kardiyovasküler olay olmayan geniş bir RA hastası kohortunda, CRP konsantrasyonlarında 20 mg/L'lik bir artış, 10 yıllık KV olay riskinde %1'lik bir artışla ilişkilendirildi. Bu, konvansiyonel ve RA'ya özgü risk faktörlerinin ötesinde rezidüel inflamatuar riski aktif olarak hedeflemenin, RA hastalarında KV olay oranlarını daha da azaltabileceğini düşündürmektedir (96). CRP ve kardiyovasküler risk arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunması, CRP'nin RA popülasyonunda kardiyovasküler risk faktörünün bir vekili olduğuna dair artan kanıtlarla uyumludur ve daha yüksek CRP konsantrasyonlarının subklinik ateroskleroz ilerlemesi için artan bir risk ve majör kardiyovasküler olayların insidansında artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (96). Yakın tarihli bir prospektif popülasyona dayalı çalışma, başlangıçta orta-yüksek DAS28-CRP hastalık aktivitesinde olan kardiyovasküler hastalığı ve karotis plakları olmayan RA hastalarının, remisyon kategorisindekilerle karşılaştırıldığında 5 yıllık takipten sonra karotiste plak görülmesi için daha yüksek riskli olduklarını göstermiştir (OR 2.26 [%95 CI 1.02 –5.00], p =0.044) (96). Retrospektif bir kohort çalışmasında (Amerika Birleşik Devletleri ticari sağlık planından alınan 2005–2010 verileri, 44.418 uygun RA hastası) <1 mg/L ile karşılaştırıldığında CRP>10 mg/L, artmış miyokard enfarktüsü riski ile ilişkilendirilmiştir (HR 2.12; (%95) GA 1.02 ila 4.38). Benzer

şekilde, daha yüksek CRP düzeylerine sahip hastalarda kardiyovasküler ölüm riski artmıştır (CRP >5 mg/L için HR 3.3 [%95 GA 1.4-7.6]) (96).

Erre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer çalışmalarla benzer şekilde, 100 mg/L plazma CRP konsantrasyonlarındaki artışın KY riskindeki artışla ilişkili olduğu bildirilmişlerdir (HR 1.25, %95 GA 1.06 ila 1.48). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine PSD pozitif hasta grubunda ortalama CRP 14.06 mg/L, PSD negatif hasta grubunda ortalama CRP 13.37 mg/L olarak düşük değerlerde izlenmiştir ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.054) (96).

Ayrıca, iki büyük prospektif epidemiyolojik kohort çalışmasında (Physicians' Health Study ve Women's Health Study), CRP'nin en yüksek çeyreğinde yer alan deneklerde MACE riskinde önemli bir artış vardı ve bu risk geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden büyük ölçüde bağımsızdı. Bu veriler, kapsamlı bir hastalık kontrolü bağlamında enflamatuar yükün agresif tedavisinin RA hastalarında kardiyovasküler olay insidansını azaltabileceği hipotezini desteklemektedir. Buna göre girişimsel çalışmalarda, rezidüel inflamatuar riski hedeflemenin genel popülasyondaki kardiyovasküler olay oranını azalttığı kanıtlanmıştır (96). Bizim çalışmamızda da RA tanılı hastalarda düşük ortalama CRP değerlerinin mevcut olması, hastalarının tamamının kayıt esnasında immünosüpresif ve antiinflamatuar tedavi altında olmasının kardiyovasküler olay insidansını azaltabileceğini ayrıca sistolik ve diyastolik ekokardiyografik parametreleri düzeltebileceğini düşündük.

Bizim çalışmamızda ilk olarak çalışmanın kesitsel doğası nedeniyle, CRP konsantrasyonları ile artmış kardiyovasküler risk arasında neden-sonuç ilişkisi kesin olarak kurulamamıştır. İkinci olarak RA hastalarının tamamı kayıt sırasında immünosüpresif ve antiinflamatuar tedavi altındaydı. Bu durumlar CRP ile asemptomatik SV disfonksiyonu arasındaki ilişkinin gücünü azaltmış olabilir. Ayrıca PSD pozitif ve PSD negatif grup hastalarda DAS-28 hastalık aktivite skoru bakımından istatiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. PSD negatif grupta ortalama DAS-28 skoru 3.16±1.12 PSD pozitif grupta ortalama DAS-28 skoru 2.84±1.36 olarak bulundu ve hastalar düşük hastalık aktivite skoruna sahipti. Hastaların çoğunun tedavi altında olması diyastolik ve sistolik ekokardiyografik parametreleri olumlu yönde değiştirmiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA'da kardiyovasküler olayların erken tanınması ve tedavisinin erken dönemde başlanmasının mortalite üzerine olumlu yönde etki edeceği açıktır. Çünkü RA hastalarında mortalitenin en önemli sebeplerinden beri kardiyovasküler olaylardır. Çalışmamız RA'da MPİ ve PSD'nin birlikte kullanılarak asemptomatik kardiyak disfonksiyonun tespit edilmesine yönelik literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda RA hastalarında MPİ'yi PSD pozitif ve PSD negatif gruplar arasında karşılaştırdık. RA hastalarında MPİ ile PSD pozitif grup arasında istatiksel anlamlı ilişki saptamadık. Ayrıca PSD pozitif grup hastaların sadece birinde evre 1 diyastolik disfonksiyon görülmesine karşın PSD pozitif ve negatif gruplar arasında asemptomatik sistolik disfonksiyon ve diyastolik disfonksiyon yönü ile anlamlı ilişki saptamadık. PSD negatif grupta SVEF normal olmasına rağmen bazı diyastolik disfonksiyon parametrelerinin (E/A oranı, E tepe hızı, TR hızı ve LAVİ) arttığı gözlemlendi. Fakat bunlar PSD negatif grup hastalarda diyastolik disfonksiyon tanısı koydurtmadı.

RA tanılı hastalarda diyastolik disfonksiyonun erken saptanması klinik açıdan önemlidir. Özellikle KY semptom ve bulguları olan RA hastalarında diyastolik disfonksiyon dikkatle incelenmelidir. Bu sonuçlar bize RA'da immünsüpresif ve antiinflamatuar tedavinin asemptomatik hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon parametrelerinin olumlu yönde düzeltebileceğini, kalp yetersizliği insidansının bu tedavilerle azalabileceğini ve RA hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi azaltabileceğini düşündürtmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Renjith AS, Marwaha V, Aggarwal N, Koshy V, Singal VK, Kumar K. Prevalence of left ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. J Family Med Prim Care. 2017;6(3):622-6.
2. Rodrigues P, Ferreira B, Fonseca T, Costa RQ, Cabral S, Pinto JL, et al. Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(3):847-59.
3. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Fracassi E, Giollo A, Adami S, et al. Prevalence and Factors Associated with Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction Evaluated by Mid-Wall Mechanics in Rheumatoid Arthritis. Echocardiography. 2016;33(9):1290-9.
4. Dursun I, Kul S, Sahin S, Kalaycioglu E, Akyuz AR, Korkmaz L. Relation of presystolic wave on doppler examination to syntax score in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(4):569-576.
5. Alimi H, Hamidi F, Bigdelue L, Poorzand H, Ghaderi F, Fazlinejad A, et al. Prevalence of the presystolic wave in echocardiography and its association with the extent of coronary artery disease in patients with chronic stable angina. Echocardiography. 2021;38(5):745-51.
6. Kahyaoglu M, Bayam E, Gunay N, Gecmen C, Candan O, Yilmaz Y, et al. The relationship between presystolic wave and nondipper hypertension. Blood Press Monit. 2020;25(3):142-6.
7. Kul S, Dursun I, Sayin MR, Sahin S, Turan T, Akyuz AR, et al. Presystolic wave is associated with carotid intima media thickness. Echocardiography. 2019;36(2):237-242.
8. Joshi KR, Kabirdas D, Romero-Corral A, Shah M, Figueredo VM, Pressman GS. Clinical significance of a presystolic wave on Doppler examination of the left ventricular outflow tract. The American journal of cardiology. 2014;114(10):1599-1602.
9. Panayiotou H, Byrd BF 3rd. Origin and significance of diastolic Doppler flow signals in the left ventricular outflow tract. J Am Coll Cardiol. 1990;16:1625–1631..

10. Saylik F, Akbulut T. The relationship between presystolic wave and subclinical left ventricular dysfunction assessed by myocardial performance index in patients with polycystic ovary syndrome. Echocardiography. 2021;38(9):1534-42.
11. Anthony S.Fauci,Dennis L.Kasper, Dan L.Longo, Eugene Braunwald, Stephen L.Hauser, J.Larry Jameson, Joseph Loscalzo,Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition.
12. Seldin M, Amos C, Ward R, Gregersen P. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42:1071–79.
13. Bozkurt, A. (2016), Romatoid Artritli Hastalarda Steroid ve Metotreksat Tedavisinin Kalp Fonksiyonları Üzerine Etkileri.
14. Lipsky P, Van Der Heijde D, St Clair E, Furst D, Breedveld F, et al. 2000. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti–Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Eng J Med 2000;343:1594–602.
15. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008; 47:399–402
16. Gregersen P, Silver J, Winchester R. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30:1205–13.
17. Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3:2497-2505.
18. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5) :707-22
19. Klockars M, Koskela RS, Jarvinen E, et al. Silica exposure and rheumatoid arthritis: A follow up study of granite workers 1940–1981. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294(6578):997–1000.
20. Stolt P, Padyukov L, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of a restricted sub-group of RA: Results from the Swedish EIRA study. Ann Rheum Dis 2005;64:582–586.
21. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993;20(11):1830–1835.

22. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999;26(1):47–54.
23. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. Th e role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: A systematic review. J Rheumatol 2004;31(7):1310–1319.
24. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. J Rheumatol 2005;32(7):1249–1252.
25. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, et al. Coff ee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59(8):631–635.
26. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, et al. Coff ee consumption and risk of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48(11):3055–3060.
27. Bankhead C, Silman A, Barrett B, et al. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation.J Rheumatol 1996;23(12):2039–2042.
28. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, et al. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. Ann Rheum Dis 2005;64(11):1588–1594.
29. Schellekens GA,Visser H,de Jong BA,et all.The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide.Arthritis Rheum.2000;43(1):155-63.
30. Vallbract I,Rieber J, Oppermann M, et al.Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis.Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1079-84
31. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. (edr). Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz Matb, 1999; 269-79
32. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu. Beyazova M, Gökce-Kutsal Y (edr). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-76.
33. Kelley WN; Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, 1997;851-951
34. Nyhäll-Wåhlin B, Jacobsson LT, Petersson IF, et al. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:601–606.

35. Hessian PA, Highton J, Kean A, et al. Cytokine profi le of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th 1 granuloma. Arthritis Rheum 2003;48:334–338.
36. Kassan SS, Chused TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 1978;89:888–892.
37. Saway PA, Prasthofer EF, Barton JC. Prevalence of granular lymphocyte proliferations in patients with rheumatoid arthritis and neutropenia. Am J Med 1989;86: 303–307.
38. Foster AC, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis: Eff ects of systemic immunosuppression. Ophthalmology 1984;91:1253–1263.
39. Pun YL, Barraclough DR, Muirden KD. Leg ulcers in rheumatoid arthritis. Med J Aust 1990;153:585–587.
40. Ahlers, M. J., Lowery, B. D., Farber-Eger, E., Wang, T. J., Bradham, W., Ormseth, M. J., ... & Gupta, D. K. (2020). Heart failure risk associated with rheumatoid arthritis–related chronic inflammation. Journal of the American Heart Association, 9(10), e014661.
41. Schattner A. Yeni başlayan romatoid artritli hastalarda iskemik ve iskemik olmayan kalp yetmezliği riski artmıştır . Anne Intern Med . 2017; 167 :Jc8.
42. Davis JM III, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Romatoid artritli hastalarda kalp yetmezliğinin prezentasyonu ve sonucu genel popülasyondan farklıdır . Artrit Rheum . 2008; 58 :2603–2611.
43. Davis JM III, Knutson KL, Strausbauch MA, Crowson CS, Therneau TM, Wettstein PJ, Roger VL, Matteson EL, Gabriel SE. Anormal bir bağışıklık yanıtının imzası, romatoid artritte miyokardiyal işlev bozukluğunu tanımlar . Artrit Rheum . 2011; 63 :1497–1506.
44. Schau, T., Gottwald, M., Arbach, O., Seifert, M., Schöpp, M., Neuß, M., ... & Zänker, M. (2015). Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. The Journal of rheumatology, 42(11), 2029-2037.
45. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection

fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33:1948-55.

46. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. Romatoid artrit hastalığı özelliklerinin kalp yetmezliği üzerindeki etkisi . J Romatol . 2011; 38 :1601–1606.
47. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Romatoid artrit ile iskemik ve iskemik olmayan kalp yetmezliği riski arasındaki ilişki . J Am Coll Cardiol . 2017; 69 :1275–1285.
48. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003;107:1303-7.
49. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of
50. Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. Arthritis Rheum 2006;54:642–648.
51. Maradit-Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. Arthritis Rheum 2005;52:722–732.
52. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Severe extraarticular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:70–75.
53. Dilşen N. Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzengin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları 2007;581-7:2709-2724.
54. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001 Sep15;358(9285):903-11. Review.
55. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580-8.
56. Litwin SE, Grossman WJJotACoC. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. 1993;22(4 Supplement 1):A49-A55.
57. Akdoğan, M. (2021). Prediyabetik hastalarda sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi ve presistolik dalga ile olan ilişkisi.

58. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2016;17(12):1321-60.
59. Oğuz Ġ. Dıyabet tedavı sı nde kullanılan empaglı fozı nı n dı yastolı k parametreler üzerı ne etkı sı . 2020.
60. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. 2009;10(2):165-93.
61. Tei CJJoc. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. 1995;26(2):135.
62. Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Egstrup KJC. The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. 2001;95(2):105-11.
63. Chuwa T, Rodeheffer RJJc. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. 1995;26(35):7-366.
64. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JBJJotACoC. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidisis. 1996;28(3):658-64.
65. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. 1996;9(6):838- 47.
66. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin RJAJoC. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. 1976;37(1):7-11.
67. Devereux RB, Reichek NJC. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. 1977;55(4):613-8.
68. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JBJJotASoE. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. 54 1996;9(2):119-28.

69. Paczek A, Gardin JM, Hardin JM, Anton-Culver H, Kurosaki T, Hsu C, et al. Comparison of M-mode and two-dimensional echocardiographic algorithms used to estimate left ventricular mass: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. 1995;8(6):780-92.
70. Møller JE, Poulsen SH, Egstrup KJJotASoE. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. 1999;12(12):1065-72.
71. Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HRJJotASoE. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. 2000;13(5):379-84.
72. Kul S, Dursun Ş, Ayhan S, Sayin MR, Üçüncü Ö, Bülbül NE, et al. Presystolic Wave is Associated with Subclinical Left Ventricular Dysfunction Assessed by Myocardial Performance Index in Type 2 Diabetes Mellitus. 2019;113(2):207-215.
73. Mittal S, Pancholi NJTijoci. Left ventricular outflow tract presystolic flow velocity– another marker of left ventricular diastolic function. 2002;18(4):249-256.
74. Korkmaz L, Akyüz AR, Gurbak I, Erkan H, Dursun I, Celik İ. Presystolic A wave may predict increased arterial stiffness in asymptomatic individuals. 2016;21(3):144-148.
75. Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJJTAjoc. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. 1987;59(9):971-974.
76. Akyüz Ar, Turan T, Gürbak İ, Korkmaz L, Ağaç MT, Çelik Ş. The relationship between presystolic wave and subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic hypertensive patients. 2016;21(5):277-281.
77. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H.. Feigenbaum's Echocardiography. 2010, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams &Wilkins545
78. Dursun I, Kul S, Sahin S, et al. Relation of presystolic wave on doppler examination to syntax score in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34:569–576
79. Harada K, Tamura M, Toyono M, et al. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. Am J Cardiol. 2001;88(8):927- 932.

80. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, et al. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. Hellenic J Cardiol. 2009;50(1):60-65.
81. Funda Levendoglu et al. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. Rheumatol Int (2004) 24: 141–146
82. Şakir Arslan et al. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. Clin Rheumatol (2006) 25: 294–299
83. Birdane A et al.Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. Echocardiography. 2007 May;24(5):485-493.
84. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2005;52:722-32.
85. Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. Ann Rheum Dis 2002;61:955-6.
86. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:60-7.
87. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis 2011;70:8-14
88. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A; German Collaborative Arthritis Centres. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. Ann Rheum Dis 2006;65:1175-83.
89. Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, Gialafos E, Sfendouraki E, Kyrou L, et al. Imaging patterns of heart failure in rheumatoid arthritis evaluated by cardiovascular magnetic resonance. Int J Cardiol 2013;168:4333-5.
90. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association.

91. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:263–271.
92. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, Gabriel SE. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66:76–80.
93. Paraskevaidis, I., Farmakis, D., Papingiotis, G., & Tsougos, E. (2023). Inflammation and Heart Failure: Searching for the Enemy—Reaching the Entelechy. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 10(1), 19
94. JM Davis 3rd, VL Roger, CS Crowson, et al.The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general populationArthritis Rheum, 58 (2008), pp. 2603-2611
95. Huang S, Cai T, Weber BN, et al. The association between inflammation, incident heart failure, and heart failure subtypes in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021 Online ahead of print. doi:101002/acr24804.
96. Erre, G. L., Cacciapaglia, F., Sakellariou, G., Manfredi, A., Bartoloni, E., Viapiana, O., ... & Italian Society of Rheumatology. (2022). C-reactive protein and 10-year cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. European Journal of Internal Medicine, 104, 49-54.