

T1497

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Romatoloji Bilim Dalı

“
† ROMATOİD ARTRİTTE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE RİSK

‘Bu tezden kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir’

Dr. Mehmet İ. Arman

UZMANLIK TEZİ
ANTALYA, 2003

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

TEŐEKKÜR

Bana Romatolojiyi öğretene ve sevdiren Hocalarım Dr. H.-J. Albrecht,
Prof. Dr. R. Fricke ve Prof. Dr. Tansu Arasıl'a teşekkürlerimle....

"

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ
2. GENEL BİLGİLER
Romatoid Artrit „
Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri:
Koroner Kalp Hastalığı
Ateroskleroz
Dislipidemiler
3. MATERYEL VE YÖNTEM
4. BULGULAR
5. TARTIŞMA
6. SONUÇ
7. ÖZET
8. KAYNAKLAR

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen, hastanın yaşamı boyunca sürebilen kronik enflamasyonla karakterize bir hastalık olarak, hareket kısıtlılığı ile birlikte, hastanın yaşam kalitesini de önemli ölçüde düşürür (1,2,3). Bunun yanısıra, RA'li hastaların genel popülasyona göre yaşam sürelerinin kısa olduğuna ilişkin gözlemler vardır (4,5). Buna neden olan etkenlerden önde gelen birinin kardiovasküler hastalıklar (KVH) olduğu son zamanlarda bir çok çalışma ile öne sürülmüştür. KVH'nın yaşam süresince RA'de büyük oranda sessiz seyrettiği, bu nedenle gözden kaçtığı, ancak erken ölümün başta gelen nedeni olduğu düşünülmektedir (3,6,7).

Bu nedenle, RA'de klinik olarak saptanan KVH'dan daha ötede, sessiz seyir eden hastalığı işaret eden ipuçlarını aramak önem kazanmaktadır (8,9,10). Ancak yine şimdiye kadarki gözlemler RA olgularında klasik KVH risk faktörlerini çok yoğun olarak ortaya koymamaktadır (11,12). Bu amaçla, son zamanlarda yeni ortaya atılan KVH risk faktörleri, RA'li hastalarda araştırılmaktadır. Bu kapsamda özellikle de RA'deki kronik enflamasyonun bir risk faktörü olarak KVH'daki rolü irdelenmeye çalışılmaktadır (2,4,8).

Bu çalışmanın amacı, yukarıda söz edilen çalışmaların yapıldığı toplumlardan farklı genetik, kültürel, çevresel faktörler etkisinde olan bir toplumda oluşan ve süregiden RA olgularında KVH sıklığını, klasik ve yeni ortaya konan risk faktörlerinin rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Romatoid Artrit

Romatoid Artrit sinovyal zarın enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde kalıcı doku hasarına ve sonuç olarak da engelliliğe yol açar. En yaygın enflamatuvar romatizmal hastalık olarak toplumun % 0.5 ile % 1'ini tutar (1,2).

Getirdiği ekonomik yük koroner kalp hastalığınınki ile kıyaslanabilir (3). Hastalığın ilk yılında % 76 olgu en az bir defa istirahat raporu almaktadır. Ayda ortalama istirahat alınan gün sayısı erkekte 11, kadında 8 gündür. Hastalığın başlangıcından 6 yıl sonra hala çalışanların en az % 22'si hastalık raporu alır. İlk iki yılda ortalama istirahatli gün sayısı 135 'dir. Erken emeklilik insidansı (yılda) 100.000 sigortalı kadında 11, erkekte 5 kişidir. Olguların % 90'ında 20 yıl sonunda, bir şekilde engellilik gelişmiş olur (1,2).

Ağırlıklı olarak mortalite üzerinde de etkin olduğunu gösterir kanıtlar vardır. RA tanısının erken dönemde konması ve buna bağlı olarak erken dönemde başlanan hastalığı modifiye edici tedavi, hastalığın uzun vade bulguları ve mortalite üzerine önemli olumlu katkı ve değişim sağlar. Bunun bilincine varılmasından beri RA'de tanısız ve tedavi girişimleri bu yönde bir gayret içine girmiştir (12).

Genetik: Tek yumurta ikizlerinde % 12-15 arasında , çift yumurta ikizlerinde % 3-4 arasında iki kardeşten birden hastalık görülür. HLA DR 4 % 70 olguda, buna karşın sağlıklı popülasyonda % 30 oranında pozitifdir

İmmünopatoloji: Hastalığın patogeneğinde otoreaktif T ve B hücreleri rol oynar. Başlangıç bir eklemden enfeksiyon, travma ya da enflamasyona bağlı anormal hücre prezantasyonu ve bunun tetiklediği immün süreçtir. Karşılıklı tetiklemelerle olay bir kısır döngüye dönüşür. RA'ın klinik olarak heterojen yapısının altında immünolojik patolojisinin heterojenitesi yatar. RA'de bir dizi otoantijen bağışıklık sistemini hedef alır. Bazı otojenler T hücreleri cevabının hedefidir (1,2,3).

Bir dizi otoantijen hem RA'de hem de diğer bazı otoimmün hastalıklarda rol oynar. Bir RA olgusunda rol oynayan otoantijen türleri, bir başka olguda tamamen farklıdır. Bunlara bağlı olarak, klinik olarak da oldukça farklı gösteren RA'ın tek bir antite değil, benzer mekanizmalarla ortaya çıkan bir dizi hastalık olduğu düşünülebilir.

“

Klinik Bulgular

Başlangıç çocuklukla sinsidir. Kesin bir tanı konana kadar aylar geçebilir. Klinik seyir, hafif kendi kendini zaman içinde sınırlayan artrit tablosundan, hızla ilerleyen sistemik tutulum gösteren, ağır ve yaşam süresini kısaltan forma kadar geniş bir varyasyon gösterir.

Tablo 2/1: Romatoid Artrit Tanı Kriterleri
(ACR 1987)

- 1. Sabah tutukluğu (min. 1 saat)
- 2. Üç ya da daha fazla eklemdede şişlik
- 3. El ve parmak eklemlerinde artrit
- 4. Simetrik artrit
- 5. Romatoid nodül
- 6. Romatoid faktör
- 7. Radyolojik değişiklikler

4 kriter, 1-4. en azından 6 haftalık

ACR Kriter 2'de sayılan eklemler:

- PIP
- MCP "
- El bilekleri
- Dirsekler
- Dizler
- Ayak bilekleri
- MTP

Tablo 2/2: RA Epidemiyolojisi

Prevalans

- Kadında % 0.3- 0.5
- Erkeklerde % 0.1- 0.3
- Genelde % 0.2- 0.3

İnsidans

- 100 000 kişide yılda 26 olgu
- Kadınlarda 37
- Erkeklerde 14

Tablo 2/3: RA'de Seyir Evreleri

1. Evre

- Eklem şişlikleri
- Sabah tutukluğu
- Gaenslen
- El gücünde kayıp
- MTP tutulumu
- Üst ekstremitte ağırlıklı tutulum
- Spontan remisyon mümkün

2. Evre

- Bağ dokusu proliferasyonu
- Kas atrofileri
- Tenosinovitler

3. Evre

- Kemik ve kıkırdak yıkımı ön plana geçiyor

4. Evre

- Kemiksel ankilozlar

En önde gelen semptomlar eklem şişliği, ağrı/tutukluk (sabah>1 saat), halsizlik, deformite, güçsüzlük, hastalık hissi, ateş, kilo kaybı ve depresyondur.

Sabah tutukluğu RA'in en sık görülen semptomlarından biridir. Yaşam kalitesi ve sabah saatleri mobilitesini çok etkiler. Sabah tutukluğu süresi hastalık aktivitesi ile korrelasyon gösterir. Ancak araştırma amaçlı değerlendirmelerde sınırlı değeri vardır. Sabah tutukluğu ve yorgunluk

RA'in genelde ilk belirtileridirler >60 dakika ve 6 hafta persiste artrit lehinedir. Erken RA için > 30 dakika da yeterlidir.

Eklem bulguları: Palpasyonla ağrı, sinovyal zarda kalınlaşma, effüzyon, eritem, eklem hareketlerinde kısıtlılık, ankiloz ve subluksasyondur. Eklem tutulumu dağılımı: Simetrik (daha çok geç dönemde), daha çok distalde (kök eklemlerden çok uç eklemlerde) ve PIP, MCP/MTP, el/ayak bileği, daha az dirsek/diz, omuz/kalça eklemlerinde görülür.

Sistemik niteliği ile RA hemen tüm sistemleri tutar. Klasik bilgi, eklem dışı tutulumun kollajenözlerdeki kadar ağır olmadığı yönündedir. Ancak eklem bulgularının yeni tedavi olanakları ile olumlu yönde değişimi ile ilgi bu alanlara yönelmeye başlamıştır. Hemopoetik sistem tutulumu kapsamında anemi en sık rastlanan, hastalık aktivitesi ile paralellik gösteren bulgudur. Genellikle kronik enfeksiyon anemisi-Fe eksikliği anemisi şeklindedir. Lökopeni, Felty sendromu ile birlikte görülebilir. Pulmoner tutulum A.C 'de romatoid nodül varlığı ya da Caplan sendromu şeklinde görülebilir. Kalbin tüm katmanları tutulabilir. Klinik sessizdir, buna karşın otopside % 40 civarında tutulum saptanır. K.C., böbrek tutulumları daha az ve yaşamsal önemdedir.

Klinik formlar

Erken tanı koyma çabaları, karşımıza çıkabilecek olası klinik varyasyonları gözönünde bulundurmayı gerektirir. Bunlar:

-Yavaş gelişen klasik form: Küçük eklemlerin tutulumu ile başlayan bu form, en alışılmış ve sık görülen şekildir.

-Yavaş monoartiküler başlangıçlı form: Daha az görülür, omuz ya da diz gibi büyük bir eklem tutulumu ile başlar.

-Akut poliartiküler başlangıç gösteren form: Yaşlılarda daha sık rastlanan bir tablodur.

-Akut monoartiküler başlangıçlı form: Seyrek görülür.

-Palendromik romatizma: Bu olguların bir kısmının zaman içinde klasik romatoide dönüştüğü gözlenir.

-Romatizmal polimiyalji benzeri başlangıç gösteren formlar

-Lokal ekstraartiküler bulgularla başlayan tablo: Örneğin karpal tünel bulgularının yada

lokal bir tenosinovitin hakim olduğu başlangıç tablosu

Günümüzde, hastalık aktivitesinin sık değerlendirmeleri ve tedavi şemasının tekrar tekrar gözden geçirilmesi, başarılı tedavinin anahtarı olarak görülmektedir.

“

Tablo 2/4 : RA Klinik formları

RA klinik başlangıç formları

- Yavaş gelişen form
- Yavaş monoartiküler başlangıçlı form
- Akut poliartiküler form
- Akut monoartiküler başlangıç
- Palendromik romatizma
- Romatizmal polimiyalji benzeri başlayan f.
- Lokal ekstraartiküler bulgularla başlayan f.

Klinik seyir formları

- Monosiklik patern
- Polisiklik patern
- Progressif patern

Tablo 2/5 : RA'de Prognoz Tahmini

Prognoz tahmini için artrit sınıflandırması:

- Kendi kendini sınırlayan form
- Noneroziv progredient form
- Eroziv progredient form

RA'de tablonun ağır seyredeceğinin olası ipuçları:

- RF varlığı
- HLA DR 4 varlığı
- Erken eklem erozyonu gelişimi
- Artan sayıda eklem tutulumu
- Erken engellilik
- İleri yaşta tutulum
- Eğitimsiz hastalar
- Eklem dışı bulguların varlığı

Çeşitli Erken RA çalışmalarında saptanan Persistan RA risk faktörleri:

- Hastalık süresi > 12 hafta
- RF pozitif, Dw4/Dw 14 genotipi eroziv artrit için risk
- Kadın ve şiş/ağrılı eklem
- RF pozitif, kadın ve şiş/ağrılı eklem
- Şiş/ağrılı eklemler ve sedimantasyon yüksekliği
- RF pozitif, Sedim > 30 mm/h
- RF pozitif

Sinovitin yol açtığı eklem destrüksiyonu hızla gelişebilir. İki yıl içinde bunu radyolojik olarak % 70'den fazla olguda görmek mümkündür. MR gibi daha duyarlı teknikler sinovyal hipertrofi, kemik ödemi ve erken eroziv değişimleri 4 aylık bir tabloda bile saptayabilirler. Bu bulgular ileriki yıllarda

oluşabilecek kötü seyri ve engelliliği önceden haber verebilirler. Örneğin, biyopsi bulguları semptomsuz diz eklemde aktif sinoviti ortaya koyabilir

‘ Erken Romatoid Artrit Tanısı ve Tedavisi ‘ son yıllarda önemli bir hedeftir

Klinik seyir, hafif kendi kendini zaman içinde sınırlayan artrit tablosundan, hızla ilerleyen sistemik tutulum gösteren ağır ve yaşam süresini kısaltan forma kadar geniş bir varyasyon gösterir.

Tablonun ağır geçeceğinin ipuçları olarak RF, HLA 4 varlığı, erken eklem erozyonu gelişimi, artan sayıda eklem tutulumu, erken engellilik, ileri yaşta tutulum, eklem dışı bulguların varlığı gösterilmektedir. RF pozitifliği, akut faz reaktanları, radyolojik erozyon kötü prognoz işaretidir. Erken dönemde yoklukları tanıyı engellemez.

Günümüzde RA’de , birinci basamak hekimlerinin de içine dahil edilmesinin istendiği bir erken tanı ve efektif tedavi sistemi için, klasik, romantik (örneğin, kuğu boynu) deformite tanımlamalarını içeren statik bir tablo tanımından çok, ayırıcı tanı olasılıklarını, çok renkli form ve seyirleri içeren RA klinik tablosunun yol göstericiliğine gereksinim vardır.

Özetle RA kliniğinin günümüzdeki önemi :-Erken tanı konması ve prognoz tahmini, dolayısı ile hastalık seyrini en efektif tedavi ile en kısa zamanda kontrol altına alma amaçlarına yöneliktir. Zira RA artık sadece yaşam kalitesini de değil süresini de etkileyen bir hastalık olarak görülmeye başlanmıştır (3)

Tablo 2/6 : RA'de Radyoloji ve Laboratuvar

Radyolojik Bulgular

- Erken dönem: Periartiküler osteoporoz
- Sınır lamellerinin kaybı
- Yenikler
- Dejeneratif değişiklikler + Ankiloz

Laboratuvar Bulguları:

- Romatoid faktör: Waaler-Rose, Latex (2/3 olguda pozitif)
- ANA
- Kompleman
- Eklem sıvısı

**Hastalık prognozu takibinde
ipucu veren laboratuvar parametreleri:**

- ESH
- CRP
- RF titresi
- Hb seviyesi düşüklüğü
- Trombositoz

Tablo 2/7: RA'de Tedavi

Farmakoterapi

- SOARİ
- Kortikosteroidler
- Temel tedavi /Uzun süreli tedavi:
 - Klorokin derivelere
 - Sulphasalazin
 - Altın tuzları
 - D- Penicillamin
 - Methotrexate
 - Azathioprin "
 - Siklofosfamid
 - Siklosporin A
 - Kombinasyonlar
 - Leflunomid
 - Infliximab
 - Etanercept

Cerrahi Tedavi

- Sinovektomi
- Artroplasti
- Diğer cerrahi girişimler

Diğer konservatif yöntemler

- Plazmaferez
- Radyosinoviortez
- Kemosinovektomi

FT & R

- Hasta eğitimi
- Egzersiz
- Ağrı tedavisi
- Diğer FT yöntemleri
- Ergoterapi

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Koroner Kalp Hastalığı

Miyokardın oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamaması sonucu ortaya çıkar. Koroner kalp hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde en büyük ölüm nedenidir (13).

Epidemiyoloji

Erkeklerde daha erken ortaya çıkmakta ve kadınlara göre 2-3 misli daha sık görülmektedir. Menopoz sonrası dönemde kadınlarda da sıklık erkeklerle yaklaşmaktadır. KKH'nın ilk belirtisi % 55 oranında angina pectoris, % 25'inde miyokard infarktüsüdür. % 20 olguda ise hiçbir ön belirti olmaksızın ani ölüm meydana gelmektedir. 2000 yılı verilerine göre Türkiye KKH sayısı iki milyon kişi civarındadır. Dünyanın büyük kısmında KKH mortalite ve morbiditesi sürekli artış gösterirken ABD'de son yıllarda bir gerileme trendi gözlenmeye başlanmıştır. Bu, toplumun bu konudaki bilinç düzeyinin, dolayısı ile risk faktörleri ile mücadelenin artmasına ve akut tedavi kalitesinin yükselmesine bağlanmaktadır (13).

Etyoloji

KKH etiyolojisi kalp dışı nedenleri: Anemi, A.C. hastalıkları, kan vikozezesinin arttığı durumlar

Koroner dışı kalp sorunları: Ritm bozuklukları, kapak hastalıkları ve hipertansiyondur.

Koroner damarlara ilişkin sorunlar: Bunların % 90'ını makroanjopatiler olarak adlandırabileceğimiz atresklerotik bazda gelişen

KKH oluřturur. % 10 olguyu ise daha küçük, anjiografide gösterilemeyen mikroanjiopatiler oluřturur

KKH'nın manifestasyon Őekilleri:

-Latent –Aseptomatik KKH

-Manifest – Semptomatik KKH: Manifestasyon kendini Angina pectoris, miyokard infarktüsü, iskemik dilate miyopati , aritmiler, kardiojenik Őok ya da ani lm Şeklinde gösterebilir.

Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dıřı elemanları ićeren intimal plaklara baęlı olarak meydana gelen progressif arteriel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol aćan kronik hastalıęa ateroskleroz denir.

Etyoloji

Kesin olmamakla birlikte bir dizi faktör ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar: Genetik-herediter nedenler (homosisteinemi, ACE genitipi gibi), hipertansiyon, diabet, hiperlipemi, sigara, sedanter yaşam, Őiřmanlık, enfeksiyon ajanları (C. Pnömonia, virüsler), kişilik yapısı.

Ateroskleroz oluřumuna ilişkin teoriler:

1.Zedelenme teorisi, 2. Klonal teori, 3. Enfeksiyon teorisidir. RA-KKH ilişkisi herhalde bu üçüncü teori bağlamında olmaktadır.

Koroner damarlardaki ateroskleroza bağlı daralmalar yıllarca belirti vermeden gelişir. Damardaki olayın boyutları ve lokalizasyonuna göre ćeřitli semptomlar ve bulgular gelişebilir. Bunlar KKH belirtilerinden hipertansiyona, ritm bozukluklarına, kalp yetmezliğine ve ani ölüme kadar uzanan geniş bir spektrum gösterirler

Epidemiyoloji: Aterosklerotik hastalıklar ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde birinci ölüm nedenidirler.

Tablo 2/8 : Aterosklerozda epidemiyolojik risk faktörleri

A. Etkilenebilen ya da değiştirilebilen risk faktörleri:

- Dislipidemiler (LDL, HDL, Lipoprotein a)
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Metabolik sendrom (obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi)
- Obezite
- Hiperfibrinojenemi
- Hiperhomosisteinemi
- Sigara
- Fiziksel aktivite azlığı
- Stress
- Tip A kişilik (agressif, gururlu/kibirli, aceleci/telaşlı)

B. Etkilenemeyen risk faktörleri :

- Ailesel yatkınlık
- Yaş (erkeklerde 45, ve üstü, kadınlarda 55 ve üstü)
- Erkek cinsiyeti

Dislipidemiler

Kan yağlarının oranlarında ve düzeylerinde sağlığa zarar verecek boyuttaki sapmalardır. Daha çok bir laboratuvar bulgusudur. Kolayca klinik bulgu vermezler. Komplikasyonları ile kendilerine dikkatleri çekerler. Gelişmiş ülkelerde 40 yaş üzerindeki insanların yaklaşık yarısında total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üzerindedir. Beslenmeye bağlı hipertrigliseridemi ise çok daha sık görülmektedir (14).

Lipoproteinler, lipidler ve apoproteinlerden oluşur. Kan lipidleri pratikte kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Kolesterol da yine total kolesterol, HDL- kolesterol, LDL- kolesterol ve HDL- dışı toplam kolesterol olarak da değerlendirilir.

3. MATERYEL VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı Yataklı Servisinde 1999-2002 yıllarında yatarak takip edilen ve değerlendirmemiz için gerekli bilgileri içeren tüm RA olguları bu çalışma kapsamına alındı. Aynı hastanın bu süre içinde birden fazla defa hospitalize edilmesi durumlarında dosya bütünü ile değerlendirildi.

Özellikle hastanede yatarak incelenmiş bir hasta popülasyonu değerlendirildi. Bu suretle, poliklinik şartlarında gözden kaçabilecek hastalık bulguları ve risk faktörlerinin daha iyi incelendiği bir popülasyon elde edilmek istendi.

Hastalar yaş grupları ve hastalık seyir sürelerine göre gruplandırıldılar.

40 yaş altı birinci grubu oluşturdu. İkinci grup 40-60 yaş arası, üçüncü grup ise 60 yaş üstü hastalardan oluşturuldu. Her grup da yine kendi içinde RA'nın 10 yıldan az bir süredir varolduğu ve 10 yıl ya da daha uzun süredir seyrettiği alt gruplara ayrıldı.

Tüm olgular, dosyalarından saptanabildiği kadar, yaş, cinsiyet, RA seyir süresi, diyabet (DM), hipertansiyon (HT), kortikosteroid kullanımı, kardivasküler hastalık anamnezi, bulguları ya da ilaçları (glikozitler, diüretikler, nitrat, antiaritmikler), antikoagülan ya da platelet agregasyonu inhibitörleri, lipid profili ve sigara kullanımı açısından, ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP değerleri ele alınarak değerlendirildiler. İstatistiksel yöntem olarak Mann-Whitney U testi ve Fisher's exact χ^2 testi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 11'i erkek (%23.4), 36'sı (%76.6) kadın olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Yaş ortalaması 57.38 ± 13.55 yıl olan hastalar yaş gruplarına ayrıldı. Kırk yaş altı 1. Grubu oluşturdu. 2. Grup 40 ile 60 yaş arasını, 3. grup ise 60 yaş ve üzerindeki hastalardan oluştu. Hastalık süresine göre olgular 10 yıldan daha az (A grubu) ve 10 yıl ve üzeri (B grubu) olmak üzere yine ikiye ayrıldığında, 27 (%57.4) hastanın A grubunda, 20 (%42.6) hastanın ise B grubunda yer aldığı saptandı (Tablo I).

Tablo 4/1: Hastaların demografik verileri ve hastalıkları ile ilgili özellikleri

	Hasta sayısı (n)	%
Yaş (yıl)		
1.grup < 40	4	8.5
2.grup 40-60	20	42.6
3.grup > 60	23	48.9
Cinsiyet		
Kadın	36	76.6
Erkek	11	23.4
Hastalık süresi (yıl)		
A grubu < 10	27	57.4
B grubu ≥ 10	20	42.6
Kortikosteroid kullanımı	36	76.6
Sigara kullanımı	10	21.3

Tablo 4/2: Tüm hastaların laboratuvar değerleri

	Laboratuvar değerleri ortalamları
ESH (mm/h)	62.11±38.53 (3-120)
CRP (mg/dl)	5.89±6.61 (0-28)
RF	180.57±376.38 (0-2460)
Total kolesterol	171.85±41.19 (92-265)
Trigliserid	114.19±47.67 (48-262)
HDL	43.57±19.26 (17-121)

**Tablo 4/3: Hastalarda birlikte bulunan KVH vd.
risk niteliğindeki hastalıklar**

	Hasta sayısı (n)	%
Hipertansiyon	15	31.9
Diabetes Mellitus	6	12.8
KKH	4	8.5

**Tablo 4/4: KKH komorbiditesi gösteren RA hastalarının
demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

	Hasta sayısı (n)	Fisher's exact χ^2	P
Yaş (yıl)			
< 40	0	6.100	0.047
40-60	0		
> 60	4		
Cinsiyet			
Kadın	2	1.481	AD
Erkek	2		
Hastalık süresi (yıl)			
< 10	1	1.898	AD
≥ 10	3		

Çalışma kapsamındaki hastalar KKH varlığına göre demografik özellikler ve hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, KKH'nın 60 yaş üzerindeki RA'li hastalarda diğer yaş gruplarından istatistiki açıdan anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanırken, cinsiyet ve hastalık süresi açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

Tablo 4/5: RA olgularının KKH varlığına göre kortikosteroid ve antiagregan tedavi kullanımlarının karşılaştırılması

	KKH (+)	KKH (-)	Fisher's exact χ^2	P
Kortikosteroid kullanımı				
Evet	4	32	2.244	AD
Hayır	0	11		
Antiagregan tedavi				
Evet	2	5	3.103	AD
Hayır	2	38		

Tablo 4/6: Hastaların KKH varlığına göre sigara kullanımlarının karşılaştırılması

Sigara kullanımı	KKH (+)	KKH (-)	Fisher's exact χ^2	P
Evet	0	10	2.012	AD
Hayır	4	33		

Çalışma kapsamındaki hastalar KKH varlığına kortikosteroid, antiagregan tedavi kullanımı ve sigara alışkanlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo V ve VI).

Tablo 4/7: Hastaların KKH varlığına göre birlikte bulunan diğer hastalıklar açısından karşılaştırılması

	KKH (+)	KKH (-)	Fisher's exact χ^2	P
Diyabetes mellitus				
Var	1	5	0.489	AD
Yok	3	38		
Hipertansiyon				
Var	1	14	0.100	AD
Yok	3	29		

KKH varlığına göre hastalar diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi birlikte bulunan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tablo 4/8: Hastaların KKH varlığına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması*

	KKH (+)	KKH (-)
RF	252.00±167.88	173.93±390.65
ESH	78.25±16.32	60.60±39.74
CRP	5.00±2.16	5.98±6.98
Total kolesterol	173.00±46.38	171.74±41.28
Trigliserid	101.50±50.00	115.37±47.89
HDL	41.50±7.55	43.77±20.05

* (Mann-Whitney U testi, $p>0.05$)

KKH varlığına göre hastalar ESH, CRP gibi inflamatuvar parametreler, RF ve serum lipit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Romatoid Artrit'in yaşam süresi üzerine olumsuz etkisi uzun zamandır bilinmektedir. 1950'lerden beri bu yönde bildirimler vardır. Ancak 1980'lerden itibaren yapılan mortalite çalışmaları bu daha önceleri belirtilen artışı gösterememektedir. Araştırmacılar RA'in doğal gidişinin son yıllarda değiştiği hipotezini öne sürmüşlerdir. Farklı sonuçların başlangıç dönemindeki erken olguların ele alınmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (5,15).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hem RA'de hem de genel popülasyonda ölümlerin % 40-50'sinden sorumludurlar. Bir dizi çalışma RA'de KVH'ın yüksek mortaliteden sorumlu olduğunu göstermiştir. Wilberg-Jonsson ve ark. İsveç serisinde RA'de standardize mortalite oranını KVH için 1,46 ve iskemik kalp hastalığı için 1,54 olarak göstermişlerdir (16). Kvalvik ve ark. kadınlarda KVH mortalitesinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Symmons ve ark. serilerindeki artmış mortalite oranından KVH'ı sorumlu bulmuşlardır. Ayrıca bunun RA süresi ile ilişkili bulmamışlardır. Erken ve genç yaşta RA gelişen olgular, ileri yaşlarda KVH mortalitesi açısından eşitlenmektedirler. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar RA'de KVH'a bağlı mortalitedeki artışı göstermede başarılı olamamışlardır. Buna karşın Norfolk Artrit Register'inde yapılan kayıtlar, RA'lilerde sadece seropozitif olgularda mortalitede hafif bir artış göstermektedir. Bu oran kadınlarda ise KVH'da genelde beklenenin iki katı bir mortalite oranı vermektedir (4,17,18).

Ra'de eşlik eden hastalıkların varlığını araştıran birçok çalışma, bu hastaların yüksek oranda başka kronik hastalıklara da

sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu kapsamda KVH'lar bu komorbitide önemli bir yere sahiptirler.

Kroot ve arkadaşları 186 hastanın komorbit hastalığını araştırmışlardır. Yüzde 27 oranında en azından bir eşlik eden hastalık saptanmıştır. Hipertansiyon (HT) en sık bildirilen hastalıktır. Bunu angina pectoris takip eder. KVH tüm komorbiditenin % 29'undan sorumludur. Wilberg-Johnson ve ark. 15 yıllık takiplerinde ellerindeki seride KVH oranını % 15 olarak saptamışlardır. Wolfe ve ark. RA'li hastaların osteoartritlilere göre daha fazla KVH bulgusu verdiklerini bulmuşlardır. Mc Entegart ve ark. toplum geneli ile karşılaştırdıklarında RA'lilerde KVH prevalansını yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda anamnez verisi, muayene bulgusu ve ilaç kullanımından yola çıkılarak saptanan KKH sıklığı % 8.5'dir. Bu olguların tümünün 60 yaş üstü grupta kümelendiği görülmektedir. Bu yaş dağılımı istatistiksel açıdan anlamlıdır. Yukarıda söz edilen çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim serimizde KKH prevalansı daha düşüktür ve ağırlıklı olarak ileri yaş grubunda gözlenmektedir. Bu bulgular mevcut bilgileri doğrulamanın ötesinde, yola çıkış hipotezimizdeki Akdeniz toplumu özelliklerinin KVH prevalansına olumlu yansımaları da düşündürmektedir (14,16)

Wisłowska ve ark. EKG monitorizasyonu ile RA'de sessiz miyokard iskemisini kontrollara göre daha yüksek oranda olarak saptamışlardır.

Bütün bu bulgular RA'lilerin KVH riskini sessiz olarak taşıdıklarını, sonuçların ne yazık ki mortaliteye yansıdığını düşündürmektedir.

Bu durumda hedef risk faktörlerine yönelmek olmalıdır. Zira, toplum taramalarının sonuçları bize KVH riskini belirlemede oldukça yol göstericidir. Koroner Kalp Hastalığı için artık klasikleşen majör

risk faktörleri, sigara, hipertansiyon, total kolesterol seviyesinde yükseklik, LDL yüksekliği, düşük HDL değerleri, diabetes ve ileri yaşı.

RA popülasyonlarında bu risk faktörlerinden en fazla dikkat çeken hipertansiyondur. Hiperlipemi başta olmak üzere diğer risk faktörlerine ilişkin yeterince anlamlı veriler yoktur. Bu bizi, RA'de KVH riskini bildiğimiz klasik faktörler dışında aramaya yönlendirmektedir.

RA'de hipertansiyon gelişimi sıklıkla dikkatleri çeken bir olgudur. Antienflamatuvar ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanımı bunun en önce akla gelen nedenidir. Burada hastalığın sistemik tutulumu kapsamındaki böbrek tutulumu da belli bir rol oynamaktadır. Hipertansiyon çalışmamız kapsamında % 31.9 ile en sık gördüğümüz hastalıktır. HT diğer birçok çalışmadaki gibi KVH ilk sırayı almakla birlikte, diğer serilere göre, çalışmamızda HT oranı daha yüksektir (17-23)

Sigara içimi ile RA ilişkisi bir çok çalışma ile ortaya konmuştur. Wolfe ve ark. sigara içenlerin daha yüksek oranda seropozitif olduğunu saptamışlardır. Ancak RA-sigara- KVH ilişkisi yeterince demontre edilememiştir. Serimizde de KKH- sigara kullanımı ilişkisi anlamlı değildir.

Serimizde ortalamada lipemi açısından KKH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca genelde de yüksek değerler saptanmamış ve bu nedenle bir istatistiksel değerlendirmeye gidilmemiştir. Bu bulgular da literatürle uyumluluk göstermektedir. Aynı şekilde, yüksek steroid kullanım oranına (% 76.6) rağmen, diabetes prevalansı % 12.5 gibi düşük bir oranda kalmaktadır. Diabetes-KKH ilişkisi bir anlamlılık göstermemektedir (14,24-28).

Son yıllarda mevcut klasik risk faktörlerinin bazı olguların önceden saptanmasında yetersiz kalması nedeni ile yeni risk faktörlerinin araştırılmasına yönelinmiş ve bu kapsamda gerçekten yeni bazı risk faktörleri saptanmıştır. Bu faktörlerin, klasik faktörlerin çok ön planda olmadığı RA olgularında da araştırılması gereklidir (8,29).

Enflamasyon belirteçleri: C reaktif protein ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı artışı ile de KVH arasında ilişki gözlemlenmektedir. Bu, iki enflamatuvar olayın, RA ve aterosklerotik kalp hastalığının ve bunların aktivasyonlarının ilginç paralellliğini düşündürmektedir. Belki de RA inflamasyonu ile KVH riskini arttıran bir faktördür. Çalışmamız kapsamında KKH olan ve olmayan RA gruplarının eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu (1,6,10,21).

Ancak diğer çalışmalar Romatoid Faktör'ün (RF) RA'de zayıf bir prognoz belirteci olduğu kanısındadırlar. Cheta ve ark sadece yüksek RF titrelerinin artmış mortaliteye işaret ettiğini bildirmektedirler. Yine Heliövaara ve ark artrit yokluğunda artmış RF varlığı yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Özetle, çelişkili sonuçlar RA mortalitesi ve KVH ilişkisinin daha ayrıntılı irdelenmeyi gerektirdiğini vurgulamaktadır (9-11).

Serimizde Romatoid Faktör titresi ortalamalarının KKH grubunda daha yüksek olduğu bulundu. Ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu durumda RF yüksek, dolayısı ile daha aktif ve ağır seyirli olgularda KKH riskinin daha yüksek olduğunu söylemek mümkün değildi.

Trombotik belirteçler: Fibrinojen artışı koroner kalp hastalığında beklenir. Ayrıca von Willebrand faktörü ve plasminojen aktivatörleri de bu gruba dahildirler. Bu faktörler RA'de de artmıştır. Biz retrospektif çalışmamız kapsamında bu alanda yalnızca tromboembolik olayların riski yada anamnezde varlığını araştırmak açısından antiagregan tedavi varlığını araştırabildik. Az sayıda olguda (7 olgu, % 14.89) antiagregan tedavi uygulanıyordu. Bu olgulardan KKH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Homosistein'in ateroskleroz için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Homosistein'in endotel disfonksiyonuna öncülük ettiği düşünülmektedir. RA'li hastalarda özellikle de KKH komorbiditesinde arttığı saptanmaktadır. Uzun süreli methotrexate (MTX) ve sulfasalazine kullanımı da homosistein artışına neden olabilmektedir. Aterosklerozlu RA olgularında MTX kullanımının mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir. Folik asit homosistein seviyesini düşürmektedir (17,35,36).

6. SONUÇ

Çalışmamız sosyal, kültürel ve çevresel faktörler açısından daha önceki çalışmaların yapıldığı toplumlardan farklı özellikler gösteren bir toplumda KVH ve risk faktörlerini araştırma amacını güdüyordu. Gözlenen topluluk büyük oranda Akdeniz tipi beslenme tarzını uygulayan, sedanter bir yaşam tarzı olan, sıcak bir iklimde yaşayan bir grubu temsil ediyordu. Sonuçlar, bu tür bir popülasyondan beklenebileceklerle büyük oranda örtüşmektedir. KKH oranı oldukça düşüktür. Bunun romatizmal hastalık ve hastalığın aktivitesi ile anlamlı bir ilişkisi yoktur. Aynı şekilde klasik risk faktörleri yok denecek derecede düşüktür. Yegane dikkat çeken ve artmış görünen risk faktörü HT'dur.

Bu sonuçlar gözlediğimiz toplumda klinik belirti veren KVH hastalıklık prevalansının ve risk faktörlerinin düşük olduğunu gösterirken, sessiz seyreden olgular hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Bunun için mortalite oranlarının araştırılması gereklidir. Zira , benzer çalışmalarda da klasik risk faktörleri dışı yeni risk faktörlerinin yolaçtığı ve sessiz seyirli olgulardan sözedilmektedir. Ancak mortalite oranlarının ortaya konması bu çalışmaların gelecekteki yön ve amaçlarını saptamada yol gösterici olabilecektir.

7. ÖZET

Romatoid Artrit'in (RA) erken mortaliteye yol açıcı etkisinin gösterilmesinden beri dikkatler buna neden olabilecek faktörler üzerine yönelmiştir. Bunlardan biri, belki de en önemlisi kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) Bu alandaki gözlem sonuçları birbirleri ile uyum göstermemektedirler. Genelde, çalışmalar RA'de kardiyovasküler hastalık ve risk faktörlerinin beklenenden düşük olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada daha önce benzer çalışmaların yapıldığı toplumlardan farklı irksal, kültürel ve çevresel özelliklere sahip bir Akdeniz toplumunda RA olgularında kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri araştırılmıştır.

1999-2002 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalında yatarak takip edilen RA olgularından çalışmamız için yeterli verileri içeren 47 RA olgusu KVH ve risk açısından değerlendirildiler.

Olgular yaş grupları olarak 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üstü olarak üç gruba ayrıldı, bu gruplar da kendi içlerinde RA süresi 10 yıldan az olanlar ve 10 yıl ya da daha uzun bir süredir varolanlar olarak ayırd edildiler. Tüm olgular KVH anamnezi, bulguları, ilaçları kullanımı, antikoagülan ve platelet inhibitörü kullanımı, lipid profili, sigara içimi açısından değerlendirildiler. Ayrıca ESH, CRP ve RF titreleri açısından değerlendirildiler.

Sonuç olarak, olguların % 31.9'unda hipertansiyon, % 12.8'inde diabetes mellitus, % 8.5'inde koroner kalp hastalığı varlığı saptandı. Yüzde 76.6'sının kortikosteroid kullandığı, % 21.3'ünün sigara içtiği saptandı. Serideki olguların lipid profilleri ortalamaları normal sınırlar içinde idi.

Olgular KKH varlığına göre demografik özellikler ve hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, KKH'nın 60 yaş üzerindeki RA'li hastalarda diğer yaş gruplarından istatistiki açıdan anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanırken, cinsiyet ve hastalık süresi açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

KKH komorbiditesi olan ve olmayan grupların hipertansiyon, diyabet, lipid profili, enflamasyon parametreleri, kortikosteroid, antiagregan ve sigara kullanımı açısından aralarında bir fark olmadığı saptandı.

Çalışma kapsamındaki hastalar KKH varlığına ya da yokluğuna göre kortikosteroid, antiagregan kullanımı ve sigara alışkanlığı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. KKH varlığına göre hastalar diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi birlikte bulunan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ESH, CRP gibi inflamatuvar parametreler, RF ve serum lipid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da yine gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Yalnızca RF titreleri ortalaması KKH grubunda daha yüksekti.

Bu bulgular, farklı toplumlarda yapılan çalışmalarla genelde uyum göstermektedir. KKH prevalansı ve lipid profilleri oldukça düşüktür. HT oranı ise daha yüksektir. Sonuçlar bir Akdeniz toplumunda RA'de KKH ve risk faktörlerinin düşük olduğunu göstermektedir. Ancak mortalite oranları saptanmadan sessiz seyreden olguları ve klasik dışı risk faktörlerinin rolünü belirlemek mümkün değildir.

8. KAYNAKLAR

1. Matteson EL, Cohen CD, Conn DL: Rheumatoid Arthritis: Clinical Features- systemic involvement. In: Klippel JH (ed.): Rheumatology, London, Mosby, 3.5 1-8, 1994
2. Fehr K, Böni A : Organbeteiligung in Chronischer Polyarthrits, in K. Fehr, W. Miehle, M. Schattenkirchner, K. Tillmann: Rheumatologie, Thieme, Stuttgart, New York, 1989, 7.97
3. Hettenkofer H-J : Rheumatologie, Thieme, Stuttgart, New York, 1998, s. 60,
4. Goodson N, Symmons D : Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. Ann Rheum Dis. 2002 Nov;61(11):955-6
5. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP.: Mortality in early inflammatory polyarthrits: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2010-9.
6. DeMaria AN.: Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Am J Cardiol. 2002 Mar 21;89(6A):33D-38D.

7. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GI, Escalante A: High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2737-45.
8. Mc Entegart A, Capell HA, Creran D, et al: Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2001 June; 40(6):640-4
9. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, et al: Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients *Arthritis Rheum* 2002 Aug;46(8):2010-9.
10. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well):R5.
11. Cisternas M, Gutierrez MA et al: Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1619-22.
12. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P : The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001 Nov;40(11):1211-20
13. Heper C : İskemik Kalp Hastalığı, in : Heper C (Ed): *Kardiyoloji*, s.223-275, Nobel-Güneş 2002, Istanbul
14. Heper C : Dislipidemiler, in : Heper C (Ed.): *Kardiyoloji*, s.161-175, Nobel-Güneş 2002, Istanbul
15. Bjornadal L, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A : Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):906-12
16. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapaa-Dahlqvist S.: Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and

atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):875-80

17. Niksic F, Burmucic K, Kullich W, Klein G. : [Cardiovascular manifestations in inflammatory rheumatic diseases] *Wien Med Wochenschr.* 2002;152(9-10):220-2.

18. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP.: Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):862-73.

19. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F.: Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. : *Lancet* 2002 Apr 6;359(9313):1173-7

20. Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME.: Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):851-4

21. Solomon DH, Glynn RJ, Avorn J.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):90.

22. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA.: Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002 May 27;162(10):1105-10

23. Teixeira RA, Martinelli Filho M, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SA.: Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol* 2002 Jul;79(1):85-8

24. Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, Lee SK.: Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with

rheumatoid arthritis: a prospective study Am J Med. 2002 Aug 15;113(3):188-93.

25. Rodriguez G, Sulli A, Cutolo M, Vitali P, Nobili F: Carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: a preliminary case-control study. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;966:478-82.

26. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y: Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002 Jun;46(6):1489-97.

27. Bacon PA, Raza K, Banks MJ et al: The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. Int Rev Immunol. 2002 Jan-Feb;21(1):1-17.

28. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al: Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. Arthritis Rheum. 2002 Jul;46(7):1714-9.

29. Hazes JMW, Cats A: Rheumatoid Arthritis-Management: End-stage and complications. In: Klippel JH (ed): Rheumatology, London, Mosby, 3.14 1-8, 1994

30. Goodson N: Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2002 Mar;14(2):115-20.

31. Johnsson SW, Backman C, Johnson O et al: Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001 Dec;28(12):2597-602.

32. Cindaş A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A: QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2002;31(1):22-6.

33. Nurmohamed MT, van Halm VP, Diikmans BA: Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

Drugs. 2002;62(11):1599-609.

34. Solomon DH, Glynn RJ, Avom J: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet. 2002 Jul 6;360(9326):90.

35. Rewold, E., de las Mercedes Francischetti M: Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. Lancet. 2002 Oct 5;360(9339):1097

"

36. Landewe RB et al: Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. Lancet. 2000 May 6;355(9215):1616-7.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ