

Normotansif Erken Dönem Romatoid Artrit Hastalarında Arteriyel Sertlik Bozulmamıştır

Arterial Stiffness in Normotensive Patients with Rheumatoid Arthritis is not Impaired in Early Period

Ahmet Temiz¹, Ömer Güngör², Gül Devrimsel³, Yavuz Uğurlu⁴, Mustafa Çetin⁵, Turan Erdoğan⁴,
Yüksel Çiçek⁴, Ömer Şatıroğlu⁴, Mehmet Bostan⁴, Burak Altun¹, Emine Gazi¹,

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., Çanakkale.

² Çanakkale Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çanakkale.

³ Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD., Rize.

⁴ Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., Rize.

⁵ Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Rize.

Özet

Bu çalışmanın amacı romatoid artrit (RA) ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin incelenmesidir. 23 RA hastası ve 24 kontrol grubu arteriyel sertlik açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Arteriyel sertlik değerlendirmesi için beta indeksi ve aortik distansibilite kullanılmıştır. RA grubunda ortalama yaş 47 kontrol grubunda 44 idi. Kontrol grubu ve RA grubu arasında arteriyel sertlik açısından anlamlı fark yoktu. Beta indeksi RA grubunda 22.65 ± 14.83 , kontrol grubunda 18.21 ± 8.98 ($p=0,21$) idi. Aortik distansibilite RA grubunda $0,43 \pm 0,28$ kontrol grubunda $0,51 \pm 0,28$ ($p=0,78$) idi. Karotis intima media kalınlığı RA grubunda $0,60 \pm 0,18$ mm, kontrol grubunda $0,59 \pm 0,12$ mm ($p=0,33$) idi. Bu çalışmadaki RA hastalarında arteriyel sertlik etkilenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Arteriyel sertlik, artik distansibilite, beta indeks, romatoid artrit

Abstract

The aim of the study was to evaluate the arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. We retrospectively analysed 23 rheumatoid arthritis (RA) patients and 24 control subjects regarding arterial stiffness. We used the beta index and aortic distensibility to evaluate the arterial stiffness. Mean age was 47 (± 11.7) in RA and 44 (± 12.5) in control subjects. We did not find any significant difference between RA group and control subjects regarding beta index, aortic distensibility, and carotid artery intimal medial thickness. Beta index was 22.65 ± 14.83 in RA and 18.21 ± 8.98 in control subjects ($p=0,21$). Aortic distensibility was 0.43 ± 0.28 in RA and 0.51 ± 0.28 in control group ($p=0,78$). Carotid intimal medial thickness was $0.60 \pm 0,18$ mm and 0.59 ± 0.12 ; respectively ($p=0.33$). Arterial stiffness is not impaired in normotensive patients with RA in early period.

Key words: Arterial stiffness, aortic distensibility, beta index, rheumatoid arthritis.

Giriş

Romatoid Artrit (RA) kronik, sistemik, inflamatuvar, progresif eklem deformitesi ile giden otoimmün bir hastalıktır. RA'da mortalite artmıştır [1] ve hastalığın yaygınlığı ve ciddi ekstraartiküler tutulum kötü prognozla birliktedir [2]. Kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm nedenidir ve standart mortalite oranı genel popülasyona göre 3 kat artmıştır [3,4]. Bir meta-analizde genel popülasyonla karşılaştırıldığında RA hastalarında kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski %20 artmış olarak tespit edilmiştir [5]. RA sinoviyumu ve ateroskleroz plağı benzer patolojik özellikler gösterir [3]. RA'da artmış kronik inflamatuvar cevap aterogenezi hızlandırıyor olabilir. Kas ağrısı, güçsüzlük, ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi konstitusyonel semptomlar difüz subk-

linik arteriyel inflamasyonu gösteriyor olabilir [6]. Ayrıca RA'da anti TNF- α tedavisinin endotel fonksiyonlarını düzelttiği [7] ve metotreksat tedavisinin ise kardiyovasküler nedenli mortaliteyi azalttığı [8] gösterilmiştir. İnflamasyonun tedavisi kardiyovasküler hastalıklarda da düzelmeye neden olmuştur. Bu durum da RA'da kardiyak tutulumun patogenezinde inflamasyon olduğunu düşündürmektedir. Biz de çalışmamızda RA'nın arteriyel sertlik (AS) ile ilişkisinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Rize Eğitim Araştırma Hastanesinde Mayıs 2010 – Aralık 2011 tarihleri arasında değerlendirilmiş, Fizik Tedavi Rehabilitasyon polikli-

Sorumlu yazar / Corresponding Author: Ahmet Temiz

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., Çanakkale.

E-posta: drahmettemiz@yahoo.com

niğinden RA tanısı almış ve kardiyoloji polikliniğine gönderilmiş hastalardan kardiyovasküler hastalıklar açısından bilinen bir hastalığı olmayanlar restrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ise; aynı dönemde Kardiyoloji polikliniğine başvuran bilinen bir kardiyolojik hastalığı ve romatoid artrit tanısı olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, hipertansiyon, geçirilmiş inme öyküsü, aktif karaciğer hastalığı, kanser, aktif enfeksiyon olması dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Yeterli 2 boyutlu ekokardiyografi, renkli doppler, pulse wave, continuous wave, karotis intima kalınlık ve aort çap ölçümleri olan ve eş zamanlı sistolik diyastolik kan basıncı ölçümü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 48 RA hastasından bu kriterlere uymayan 25 hasta dışlanmış ve çalışma grubu 23 RA'lı hastadan oluşmuştur. Kontrol grubu ise aynı dönemde ekokardiyografi yapılmış ve yukarıda sayılan ölçümler yapılmış olan benzer yaş grubundan 24 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), diyabet mevcudiyeti, sigara içme durumları, istirahat nabızları, sistolik kan basınçları (SKB) ve diyastolik kan basınçları (DKB), ortalama kan basınçları (OKB), karotid intima media kalınlığı (KİMK), aort distansibilitesi, AS beta indeksi ölçümleri hazırlanan çalışma formuna kaydedilmiştir.

Ekokardiyografik incelemeler: GE Vingmed Vivid S5 (2.5 MHz transducer) cihazı kullanılarak 22°C ve sessiz bir ortamda gerçekleştirilmiş olup sonuçlar 2 kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda için ekokardiyografik inceleme ile eş zamanlı oturur pozisyonda sağ koldan kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Korotkoff faz I and V sistolik ve diyastolik basınçları belirlemek için kullanılmıştır. $OKB=DKB+(SKB-DKB/3)$ şeklinde ve Nabız Basıncı= $SKB-DKB$ şeklinde hesaplanmıştır.

Arteriyel Sertlik beta (β) İndeksi Ölçümü: AS indeksi (β) transtorasik ekokardiyografik olarak asendan aorta çapı ölçülerek elde edilmiştir. $\beta= \ln(SK B / DKB) / (\Delta \dot{C} / D\dot{C})$ formülü ile hesaplanmıştır. Formülde geçen $D\dot{C}$ diastolik aort çapını, $\Delta \dot{C}$ ise sistolik aort çapı ile diastolik aort çapı arasındaki farkı göstermektedir. \ln ise logaritmayı temsil etmektedir [9].

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programıyla yapılmıştır. Değerlendirmelerde, nonparametrik değerler için *Ki-kare* testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı değer olarak ölçülebilir verilerde aritmetik ortalama \pm standart sapma verilmiştir. Değerlendirmelerde anlamlılık sınırı $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya 23 RA'lı ve 24 kontrol hastası, toplamda 47 hasta dahil edilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, sigara içme ve diabet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Gruplar arasında yaş, VKİ, SKB, DKB, Ort KB, nabız açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

β indeksi RA grubunda ortalama 22.65, standart sapma (ss) 14.83 idi. Kontrol grubunda ortalama 18.21 ± 8.98 idi. ($p:0.219$). Aortik distansibilite RA grubunda ortalama 0.43, ss 0.28) idi. Kontrol grubunda ise ortalama 0.51, ss 0.28 idi ($p:0.784$). CİMT ise RA grubunda ortalama 0,6 mm (Std deviasyon 0,18) idi. Kontrol grubunda ise ortalama 0,59, ss 0,12 idi. ($p:0.335$) (Tablo 3).

Tartışma

RA ile AS arasındaki ilişki çok defa çalışılmasına rağmen henüz net olarak ortaya konamamıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğu RA'nın AS'yi artırdığı yönünde sonuçlar vermiştir. 2010'da yapılan bir olgu kontrol çalışmasında RA hastalarının %31,7'sinde AS tespit edilmiş ve AS'si olan hastaların yaşları, RA süreleri, sigara içme oranları, bel çevreleri, trigliserid ve CRP seviyeleri, AS'si olmayan RA'lı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [10]. 2010'da Crilly ve ark yaptığı çalışmada 114 RA hastasında AS'ye bakmışlar ve RA'ya bağlı sakatlık arttıkça kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak AS'nin arttığı görülmüştür [11]. Crilly ve ark yaptıkları bir başka çalışmada bilinen arteriyel hastalığı olmayan hastalardan inflamatuvar yangının fazla olanlarda AS'nin arttığını göstermiştir [12]. 36 RA'lı hastada yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olmayan hastalarda AS'nin arttığını tespit etmişlerdir [13]. 2008'de yayınlanan ve 30 hasta ve 30 kontrol üzerinde yapılan bir başka çalışmada uzun süreli RA'nın AS'yi artırdığı gözlenmiştir [14]. RA'da karotis intima-media kalınlığında artış gösterilmiştir [15,16].

2005'te Turesson ve ark 101 hastayla yaptıkları çalışmada kadınlarda ve sakatlığı olanlarda AS'nin arttığını göstermişlerdir fakat erkeklerde artış saptanmamıştır [17]. 2003'te yayınlanan ve 14 RA'lı ve 14 kontrol hastası üzerinde yapılan bir çalışmaya göre RA ile birlikte AS'nin arttığı gözlenmiştir [18]. Arosio ve ark 2007'de yayınladıkları ve kardiyovasküler risk faktörü olmayan ve RA'si olan 65 kadın hasta ve 65 kontrol hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında RA'nın AS'yi artırdığı göstermişlerdir [19]. Literatürde AS açısından RA'lı hastalarda artmış risk görülmeyen çalışmalar da mevcuttur. 2010'da yapılan örnekleme küçük bir çalışmada remisyonundaki RA'lı hastalarda artmış AS riski tespit edilmemiştir [20]. Bizim çalışmamızda da AS beta indeksi ve KİMK RA grubunda artmış olmasına rağmen istatistiki anlamlılığa ulaşamamıştır. Aortik distansibilite ise RA grubunda düşük olmasına rağmen fark istatistiki anlama ulaşamamıştır. Bu durum hasta sayımızın az olmasına, hastaların göreceli olarak genç olması ve buna bağlı olarak hastalık süresinin kısa olmasının sonucu olabilir. Merkezimizde romatoloji uzmanı olmayıp komplike olmayan hastalar fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümünce takip edilmekte, kompleks vakalar romatoloji bölümünün olduğu ileri bir merkeze yönlendirilmektedir bu da bizim hasta grubunun göreceli olarak genç olmasını ve non-komplike olmasını açıklamaktadır. Ayrıca bizim çalışmamızda ve RA'nın AS'yi artırdığını gös-

teren diğer çalışmalarda menapozun etkileri değerlendirilmemiştir. Oysa menapozun AS'yi artırdığını gösteren birçok yayın mevcuttur [21-24]. Yapılan çalışmaların çoğu kadın hastalar üzerinde yapılmış ve erkek hastalar açısından AS 'de artmış risk tespit edilmemiştir. RA'daki AS ile ilgili bulgular menapozun etkisi ekarte edilerek tekrar çok hasta sayılı çalışmaları değerlendirilmelidir. Sonuç olarak bu çalışmaya dahil edilen kendi has-

ta grubumuzda RA ile AS arasında bir ilişki gösteremedik. Ancak AS'yi etkileyen birçok faktör (yaş, cinsiyet, ırk, BMI, HT, DM, KAH, birçok inflamatuvar hastalıklar, menapoz v.s.) mevcuttur. Ayrıca RA kronik inflamatuvar bir süreç olup AS süreci ile arasındaki ilişki net değildir. Bu sürecin aydınlatılması için prospektif, uzun süre takipli ve hasta sayısının yukarıda sayılan tüm etkileyici faktörleri aydınlatabilecek çoklukta olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1. RA ve kontrol grubunun cinsiyet, sigara içme ve diyabet açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=24)	RA (n=23)	p
Cinsiyet (kadın)	16 (66.7)	19 (82.6)	0.21
Sigara	2 (8.3)	3 (13)	0.60
Diyabet	0 (0)	2 (8.7)	0.14

Değerler n ve % olarak verilmiştir.

Tablo 2. RA ve kontrol grubunun yaş, VKİ, SKB, DKB, OKB, nabız açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	Minimum	Maksimum	Mean ± SD	p
Yaş	Kontrol	26	67	44.04±11.68	0.07
	RA	28	70	47.56±12.5	
VKİ	Kontrol	21,8	39,1	27.88±4.14	0.14
	RA	19,8	39,6	29.95±5.44	
SKB	Kontrol	100	154	121.83±12.3	0.09
	RA	95	181	129.87±19.59	
DKB	Kontrol	59	96	79.17±7.92	0.49
	RA	61	111	81.09±11	
Ort KB	Kontrol	72,67	115,33	93.39±9.09	0.23
	RA	75	134,33	97.35±13.16	
Nabız	Kontrol	69	101	80.92±7.90	0.65
	RA	66	112	82.09±9.94	

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, Ort KB: Ortalama kan basıncı

Tablo 3. RA ve kontrol grubunun arteriyel sertlik, aortik distansibilite ve karotis intima media kalınlığı açısından karşılaştırılması

	RA	Kontrol	p
Arteriyel sertlik beta indeksi	22.65±14.8	18.21±8.98	0.21
Aortik distansibilite	0.43±0.28	0.51±0.28	0.78

Kaynaklar

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-494.
2. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-67.
3. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:99-106.
4. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Op in Rheumatol*. 2006;18(3):289-297.
5. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-1697.
6. Bacons PA, Kitas GD. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:621-623.
7. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-2187.
8. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a

prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.

9. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-566.
10. Sliem H, Nasr G. Change of the aortic elasticity in rheumatoid arthritis: Relationship to associated cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:110-115.
11. Crilly MA, Clark HJ, Kumar V et al. Relationship between arterial stiffness and Stanford Health Assessment Questionnaire disability in rheumatoid arthritis patients without overt arterial disease. *J Rheumatol* 2010;37:946-952.
12. Crilly MA, Kumar V, Clark HJ, Scott NW, Macdonald AG, Williams DJ. Arterial stiffness and cumulative inflammatory burden in rheumatoid arthritis: a dose-response relationship independent of established cardiovascular risk factors. *Rheumatology* 2009;48:1606-1612.
13. Pieringer H, Schumacher S, Stuby U, Biesenbach G. Augmentation index and large-artery remodeling in patients with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:163-169.
14. Wällberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, Nyberg G, Rantapää-Dahlqvist S. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:1-5.
15. Park YB, Ahn CW, Choi HK et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-1719.
16. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of

the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-1497.

17. Turesson C, Jacobsson L, Rydén Ahlgren A, Sturfelt G, Wollmer P, Länne T. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:896-901.
 18. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:414-418.
 19. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens* 2007;25:1273-1278.
 20. Ma NH, Teh CL, Rapae A et al. Subclinical coronary artery disease in Asian rheumatoid arthritis patients who were in remission: a pilot study. *Int J Rheum Dis* 2010;13:223-229.
 21. Ö Güngör, A Güngör, Z Gölbaşı ve ark. Proksimal Aortik Sertlik Üzerine Cerrahi Menapozun Erken Dönem Etkileri *Anatol J Clin Investig* 2012;6:242-248.
 22. Gompel A, Boutouyrie P, Joannides R et al. Association of menopause and hormone replacement therapy with large artery remodeling. *Fertil Steril* 2011;96:1445-1450.
 23. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006;55:212-218.
 24. Izumi S, Muano T, Mori A, Kika G, Okuwaki S. Common carotid artery stiffness, cardiovascular function and lipid metabolism after menopause. *Life Sci* 2006;78:1696-1701.
-