

DERLEME

Serkan Bulur¹
Şule Bulur²
Selma Yazıcı³

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce

² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

³ İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu

Yazışma Adresi:

Dr. Serkan Bulur

*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, 81620*

Konuralp, Düzce

Tel: 0 533 3863984

Email: drserkanbulur@yahoo.com

Fax: 0 380 542 13 90-5767

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeeneltip@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Romatoid Artrit'in Koroner Arter Hastalığı ve Kalp Yetersizliği İle İlişkisi

ÖZET

Romatoid artritte kalp tutulumu yüksek sıklıkta görülmekte olup yapılan birçok çalışmada bu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artmış olduğu ve ölümlerin %35-50'sinden kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit hastaları normal popülasyon ile karşılaştırıldığında %0,9 ile %3 oranında artmış bir mortaliteye sahiptirler. Romatoid artritte bu mortalite artışının başlıca nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Biz bu derlemede Romatoid artrit'in kardiyovasküler hastalıklardan özellikle koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği ile olan ilişkisini özetlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği

Coroner Artery Disease and Heart Failure Related With Rheumatoid Arthritis

ABSTRACT

Cardiac involvement is very common in rheumatoid arthritis. It was shown in many studies that cardiovascular mortality increase in these patients and cardiovascular diseases are responsible for 35-50 percent of the deaths. The patients with rheumatoid arthritis, compared with the healthy population, have increased mortality rates as 0,9-3 percent. The main reason for this increase in mortality in rheumatoid arthritis is cardiovascular diseases. In this article, we aimed to summarize the relation between rheumatoid arthritis and cardiovascular disease, especially coronary artery disease and heart failure.

Key words: Rheumatoid arthritis, coronary artery disease, heart failure

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) kalp tutulumu yüksek sıklıkta görülmekte olup yapılan birçok çalışmada bu hastalarda ölümlerin %35-50'sinden kardiyovasküler hastalıkların (KVH) sorumlu olduğu gösterilmiştir. Serebrovasküler hastalıklar ölüme yol açan 2. sebep olarak bildirilmektedir. Gastrointestinal, respiratuvar ve enfeksiyon hastalıkları diğer mortalite nedenleri arasındadır (1,2).

Akut ve kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da vaskülit, nodüler yapı, amiloidoz, serozit, valvülit ve fibrozisin etkileriyle kardiyak tutulum ortaya çıkmaktadır. En sık görülen kardiyak tutulum perikardittir. Nodüler granüloamatöz veya diffüz fibrozis nedeniyle miyokardiyal tutulum ve kalp yetersizliği gelişebilir. Genellikle asemptomatik seyreder ve sistolik fonksiyondan ziyade diyastolik fonksiyon bozuluur. Endokardit, nodül veya vaskülit nedeniyle kapak yetersizliği, iletim bozuklukları (fibrozisin ileti yollarına ilerlemesi) ve Koroner arter hastalığı (KAH) görülebilir (1). Aterosklerotik KAH'ın %50'si bilinen klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak oluşmaktadır. Bu makalede RA'nın koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.

ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Romatoid artrit hastaları normal popülasyon ile karşılaştırıldığında %0,9 ile %3 oranında artmış bir mortaliteye sahiptirler. RA'da başlıca mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde sigara, hiperlipidemi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri etkili olabileceği gibi bu hastalardaki yüksek inflamatuvar aktivite, fibrinojen yüksekliği, hiperhomosisteinemi ve otoimmün inflamatuvar faktörler gibi az bilinen risk faktörleri de rol alabilmektedir (Tablo 1) (3).

• Bilinen Risk Faktörleri:

Sigara kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktördür. Ayrıca yeni yapılan çalışmalarda sigaranın RA gelişiminde önemli bir patojenik faktör olabileceği gösterilmiştir (4).

Sigaraya ek olarak, RA ile ilişkili fiziksel inaktivite, hipertansiyon, diyabet ve obezite RA'da ateroskleroz ile ilişkilidir fakat bu risk faktörleriyle ilgili yeterince kanıt yoktur. RA'daki dislipidemi verileri değişkenlik göstermesine rağmen azalmış HDL-K ve artmış LDL-K değerleri direkt aterosklerozu ağırlaştırmaktan çok kronik inflamasyona sekonder olabilir. Bu yüzden RA ile ilişkili ateroskleroz sadece bilinen risk faktörleri ile açıklanamamaktadır (3).

• İnflamatuvar Risk Faktörleri:

Birçok inflamatuvar ve aterosklerotik mediyatör hem RA ve hem de aterosklerozun patogeneğinde rol oynamaktadır (3). Homosistein, lipoprotein (a), C-reaktif protein (CRP) otoimmün hastalıklarla ilişkili ateroskleroz için bağımsız birer risk faktörleridirler.

Homosistein üretimi folat ve vitamin B12 metabolizması ile ters ilişkilidir. Hiperhomosisteinemi (folat veya B12 vitamin eksikliği) ateroskleroz ve KVH'lar ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Metotreksatın RA'da ateroskleroz için iki farklı etkisi vardır. Bunlardan birincisi plazma homosistein düzeyini arttırmak, diğeri ise birçok inflamatuvar mediyatörü kontrol etmek ve böylelikle KVH'lar üzerine yararlı etkiler oluşturmaktır. Metotreksat ile eş zamanlı folat tedavisi homosistein artışını engelleyerek KVH'ların mortalitesini azaltır (3). Paroksonaz (PON) gibi lipid oksidasyonu üzerine etkili enzimlerin bireyleri vasküler hastalıklardan koruduğu gösterilmiştir. Bununla beraber RA gibi otoimmün hastalıklarda PON-1 aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır (4).

Aterosklerotik plak, RA eklemine benzer olarak, inflamatuvar lökositlerin toplanmasıyla karakterizedir ve çoğunlukla monosit/makrofaj ve T hücrelerini içerir. CD₄ + T hücreleri aterosklerozun altında yatan endotel hasarında rol oynar (3).

TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler RA'da olduğu gibi ateroskleroz gelişiminde de önemli rol oynarlar. Ayrıca TNF- α ve IL-6'nın artması insülin direnci, dislipidemi ve obezitede olduğu gibi kalp yetmezliği ile de ilişkilidir. Bunun aksine IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ise ateroskleroz gelişiminde Th2 yanıtını kontrol ederek antiinflamatuvar rol oynarlar (5).

Karotis aterosklerozu, KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Karotis aterosklerozu B-mode ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığının ölçülmesi ile tespit edilebilmektedir. RA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığının artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca RA hastalarında ateroskleroz gelişiminin öncüsü olan endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (6).

Özetle yüksek derecede inflamasyonlu aktif RA, hızlanmış aterosklerozu yol açarak bu hastalarda KVH'ya bağlı artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

KALP YETERSİZLİĞİ

Yapılan çalışmalarda RA hastalarında yüksek oranda Konjestif kalp yetmezliği (KKY) saptanmıştır (7). RA hastalarında saptanan yüksek orandaki KKY geleneksel risk faktörleri ve iskemik kalp hastalığından bağımsızdır (8). Primer diyastolik disfonksiyon, KKY'nin önemli bir nedenidir ve KKY'nin klinik bulgularının ortaya çıkmasından önce görülen erken, sessiz bir kardiyak değişikliktir (9). Klinik kardiyak hastalık belirtisi olmayan RA'lı hastalarda bu komplikasyonun bilinip erken tedavisi bu hastaların sağ kalımlarını artırması açısından çok önemlidir.

Romatoid artrit hastalarında kalp yetersizliği, sistolik fonksiyon bozukluğu, diyastolik fonksiyon bozukluğu veya her ikisine bağlı olarak gelişebilir. Sol ventrikül

diyastolik disfonksiyonu genellikle hipertrofi veya interstisyel fibrozis, iskemik sonucu oluşan bozulmuş miyokardiyal gevşeme gibi yapısal bozukluklar sonucu oluşur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar RA'daki tüm nedenlere bağlı mortalitenin KKY olan hastalarda iskemik kalp hastalığı olanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni RA bulunmayan bireylere göre RA hastalarında artmış KKY insidansdır (10). Romatoid artrit hastalarında KKY gelişme riski RA olmayan bireylere göre iki kat daha fazladır, bu risk sadece geleneksel risk faktörleri ve/veya iskemik kalp hastalıkları ile açıklanamamaktadır (11).

Kardiyovasküler mortalite RA hastalarında sistemik inflamasyona bağlı olarak gelişen RA vaskülit ve RA akciğer hastalığı gibi durumlarla da ilişkilidir. İlginç olarak RA hastalarında göğüs ağrısı gibi şikayetler daha az görülür, fakat sessiz miyokard infarktüsü (Mİ) ve ani ölüm daha sıktır. Ayrıca bu hastaların akut Mİ ile hastaneye başvurmaları da sık olarak görülmektedir. Romatoid faktör (RF) (+) ve tanı yaşı küçük olan bireylerde KVH mortalite riski daha yüksektir (11).

Yapılan retrospektif bir çalışmada KKY'si olan RA hastalarında kalp yetersizliği başlamadan önceki 6 aylık periyod boyunca eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)'nin >40 mm/saat artış göstermesi KKY gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Oluşan inflamatuvar uyarılar RA'lı hastalar arasında kalp yetersizliğinin başlamasında rol oynayabilir (12).

Son zamanlarda yapılan ekokardiyografik çalışmalar RA'lı hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun genel popülasyona göre 3 kat kadar arttığını göstermektedir. Bu hastaların Elektrokardiyogram (EKG)'ları genellikle anormal

olup EKG anormalliği olan hastalar kardiyak tutulum açısından daha ayrıntılı incelenmelidir (13).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine yan etkileri bulunmaktadır. Kortikosteroidler inflamasyonu baskırlar ve lipid düşürücü etkileri vardır, bu yüzden inflamasyonun proaterojenik etkilerini azaltırlar (14). Bu gözlemin tersine yüksek doz kortikosteroid tedavisi (>16 gr yaşam boyu) ile karotis plakları arasında kardiyovasküler risk faktörleri ve RA klinik göstergelerinden bağımsız olarak ilişki bulunmuştur (15). Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olan diğer bir ilaç metotreksattır. Yapılan geniş ölçekli çalışmaların aksine son zamanlarda yapılan çalışmalarda metotreksat kullanımının azalmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16). Kardiyovasküler hastalığı olan RA'lılarda anti-TNF ajanlarının kullanımı, RA'sı olmayan KKY'li hastalarda bu ajanların mortaliteyi arttırması nedeniyle tartışmalıdır. Buna karşın KKY öyküsü olan RA hastalarında da anti-TNF kullanımını çoğunluk tarafından tavsiye edilmektedir (17). Bazı çalışmalarda gerek parasetamol ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'nin sıkça kullanımı ve gerekse yüksek dozda kullanımının genel popülasyonda kardiyovasküler olay riskinde bir artışa neden olduğu bildirilmesine rağmen RA hastalarında bu ilaçların gerektiğinde kullanımından kaçınılması önerilmektedir (18).

Kortikosteroid ve biyolojik tedaviyi içeren birçok ilacın RA'da kullanımı artrit aktivitesinin gerilemesinde ve fonksiyonel kapasitenin düzeltilmesinde önemlidir. Bu ilaçların kalp fonksiyonlarını muhtemel kötüleştirici etkilerine dair daha fazla bilgiye sahip olunması gerekmektedir.

Tablo 1. Romatoid artrit ve aterosklerozun patogenezinde yer alan ortak risk faktörleri.

Bilinen risk faktörleri	Yaş Sigara Lipid profili İmmobilizasyon Sedanter yaşam biçimi
İnflamatuvar risk faktörleri	Akut faz proteinleri (C-RP, fibrinojen) Antibadiler (anti-CCP, RF, anti-oxLDL) Proaterojenik sitokinler (Th0/Th1 tip) Kemokinler Anjiogenik büyüme faktörleri Matriks parçalayıcı metalloproteinler Artmış hücre adezyon molekül üretimi Hiperhomosisteinemi Bozulmuş apoptozis
İatrojenik risk faktörleri	Metotreksat Kortikosteroidler

KAYNAKLAR

1. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997:10-1088.
2. Sattar N, McCarey WD, Capell H, et al. Explaining how " High-Grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108(24):2957-63.
3. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112(21): 3337-47.
4. James RW. A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(9):1052-9.
5. Ohsuzu F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J Atheroscler Thromb* 2004;11(6):313-21.
6. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1714-9.
7. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, et al. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989;76(1):71-7.
8. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):412-20.
9. Little WC, Cheng CP. Diastolic dysfunction. *Cardiol Rev* 1998;6(4):231-9.
10. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischaemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):60-7.
11. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2010-9.
12. Maradit-Kremers H, Nicola P, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):76-80.
13. Bhatia GB, Sosin MD, Patel JV, et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease: an unrecognized burden? *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1169-74.
14. Boers M, Nurmohammed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):842-5.
15. del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW, et al. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3813-22.
16. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
17. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor therapy and heart failure. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1040-50.
18. Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113(12):1578-87.