



**T.C.**

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA  
KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ VE  
KARDİYOVASKÜLER RİSK İLE RADYOGRAFİK VE KLİNİK  
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. AYŞE NERGİS**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. ADEM ERTÜRK**

**2025-AFYONKARAHİSAR**



**T.C.**  
**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA**  
**KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ VE**  
**KARDİYOVASKÜLER RİSK İLE RADYOGRAFİK VE KLİNİK**  
**BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. AYŞE NERGİS**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. ADEM ERTÜRK**

**2025-AFYONKARAHİSAR**

## BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

### Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Ayşe NERGİS

İmza:

### Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Adem ERTÜRK

İmza:

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA  
KARDİYOYASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ VE KARDİYOYASKÜLER  
RİSK İLE RADYOĞRAFİK VE KLİNİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Ayşe NERGİS

Tez Savunma Tarihi: 26.05.2025

Tez Kabul Tarihi: 26.05.2025

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adem ERTÜRK

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda  
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Adem ERTÜRK  
Afyonkarahisar  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DURAN  
Afyonkarahisar  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca yolumu aydınlatan, bilgi ve deneyimleri ile rehberlik eden başta Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meltem BAYKARA olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca bana her konuda ışık tutan, destek olan ve yönlendiren tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Adem ERTÜRK'e,

Eğitim hayatım boyunca omuz omuza verdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, poliklinik, yoğun bakım ve servis hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, her daim yanımda olup maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgi ve destekleri ile beni güçlendiren canım aileme, sevdiklerime,

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Ayşe NERGİS**

**Afyonkarahisar, Mayıs 2025**

**AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA  
KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ VE  
KARDİYOVASKÜLER RİSK İLE RADYOGRAFİK VE KLİNİK  
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Arş. Grv. Dr. Ayşe NERGİS**

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi**

**2025**

**Danışman: Doç. Dr. Adem ERTÜRK**

**ÖZET**

**Amaç:** Aksiyel spondiloartrit (axSpA), sistemik inflamasyonun eşlik ettiği ve kardiyometabolik riskin arttığı bir hastalıktır. Bu çalışmada, axSpA hastalarında visseral adipozite indeksi (VAİ), aterojenik indeks (Aİ) ve koniklik indeksi (KOİ) gibi kardiyovasküler risk belirteçleri değerlendirilerek, sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve axSpA alt gruplarında (radyografik ve non-radyografik) kardiyovasküler risk ile klinik-parametrik ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya, 2020-2024 yılları arasında axSpA tanısı alan, komorbid hastalığı olmayan 168 hasta ve 101 sağlıklı birey dahil edilmiştir. AxSpA grubu r-axSpA (n=112) ve nr-axSpA (n=56) olarak ikiye ayrılmıştır. Katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiş, VAİ, Aİ ve KOİ standart formüllerle hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar ve korelasyon analizleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Vaka ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve birçok parametre açısından benzerdi ( $p>0,05$ ). VAİ axSpA grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). R-axSpA ve nr-axSpA alt grupları arasında kardiyovasküler indeksler açısından fark saptanmamıştır. VAİ, Aİ ve KOİ ile yaş, VKİ, bel çevresi, HDL, TG ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

**Sonuç:** AxSpA hastalarında VAİ yüksekliği, inflamasyon kaynaklı metabolik bozuklukların bir göstergesi olabilir. VAİ'nin klinik kullanımı, kardiyovasküler risk yönetiminde yol gösterici olabilir. Daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Aksiyel spondiloartrit, r-axSpA, nr-axSpA, kardiyometabolik risk, VAİ, Aİ, KOİ.

# DETERMINATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK AND RADIOGRAPHIC AND CLINICAL FINDINGS

Research Assistant Dr. Ayşe NERGİS

Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine, Specialization Thesis

May, 2025

Advisor: Associate Professor Adem ERTÜRK

## ABSTRACT

**Objective:** Axial spondyloarthritis (axSpA) is a systemic inflammatory disease associated with increased cardiometabolic risk. This study aimed to evaluate cardiovascular risk in axSpA patients using visceral adiposity index (VAI), atherogenic index (AI), and conicity index (CI), and to compare these markers with healthy controls, as well as to assess their relationship with clinical and radiological findings in axSpA subgroups.

**Materials and Methods:** A total of 168 axSpA patients and 101 healthy individuals without comorbidities, aged 18–65, were included between 2020 and 2024. AxSpA patients were categorized as radiographic axSpA (r-axSpA, n=112) and non-radiographic axSpA (nr-axSpA, n=56). Demographic, clinical, and laboratory data were recorded. VAI, AI, and CI were calculated using standard formulas. Comparative and correlation analyses were performed between and within groups.

**Results:** The case and control groups were similar in age, gender, and most clinical parameters ( $p>0.05$ ). VAI was significantly higher in the axSpA group ( $p<0.05$ ), while AI and CI showed no significant differences. No significant differences were observed between r-axSpA and nr-axSpA groups in terms of cardiovascular indices. VAI, AI, and CI were significantly correlated with age, BMI, waist circumference, HDL, triglycerides, and disease duration.

**Conclusion:** Elevated VAI in axSpA patients may reflect inflammation-related metabolic imbalance and increased visceral adiposity. VAI may serve as a valuable tool in cardiovascular risk assessment and management in axSpA. Further large-scale, multicenter prospective studies are warranted.

**Keywords:** Axial spondyloarthritis, r-axSpA, nr-axSpA, cardiometabolic risk, VAI, AI, CI.

# İÇİNDEKİLER

|                                                              | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------|-------|
| İÇ KAPAK .....                                               | I     |
| BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....                         | II    |
| KABUL VE ONAY SAYFASI.....                                   | III   |
| TEŞEKKÜR.....                                                | IV    |
| ÖZET.....                                                    | V     |
| ABSTRACT.....                                                | VI    |
| İÇİNDEKİLER.....                                             | VII   |
| KISALTMALAR VE SİMGELER İZİNİ.....                           | IX    |
| TABLolar DİZİNİ.....                                         | XI    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                         | XIII  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                        | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                       | 4     |
| 2.1. Aksiyel Spondiloartritler.....                          | 4     |
| 2.1.1. Ankilozan Spondilit.....                              | 5     |
| 2.1.2. Tarihçe.....                                          | 6     |
| 2.1.3. Epidemiyoloji.....                                    | 6     |
| 2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez.....                           | 6     |
| 2.1.5. Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma.....                 | 7     |
| 2.1.6. Klinik Bulgular.....                                  | 14    |
| 2.1.6.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu.....                   | 14    |
| 2.1.6.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Tutulum.....               | 16    |
| 2.1.7. Laboratuvar Bulguları.....                            | 20    |
| 2.1.8. Fizik Muayene Bulguları.....                          | 21    |
| 2.1.9. Radyografi.....                                       | 22    |
| 2.1.10. Aktivite ve İzlem İndeksleri.....                    | 26    |
| 2.1.11. Tedavi.....                                          | 29    |
| 2.1.11.1. Farmakolojik Tedavi.....                           | 30    |
| 2.1.11.2. Non-Farmakolojik Tedavi .....                      | 32    |
| 2.1.12. AS'de Kardiyovasküler Tutulum ve Risk.....           | 33    |
| 2.2. Kardiyovasküler Riski Etkileyen Değişkenler .....       | 34    |
| 2.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Önerileri..... | 40    |
| 2.3. Visseral Adipozite İndeksi(VAİ).....                    | 41    |
| 2.3.1. VAI ve Kardiyovasküler Risk Arasındaki İlişki .....   | 42    |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 2.4. Obezite ve Metabolik Sendrom ..... | 43 |
| 2.4.1. Tanım .....                      | 43 |
| 2.4.2. Epidemiyoloji .....              | 44 |
| 2.4.3. Etiyopatogenez.....              | 45 |
| 2.4.4. Metabolik Sendrom.....           | 45 |
| 2.5. Aterojenik İndeks (Aİ).....        | 47 |
| 2.6. Koniklik İndeksi (KOİ).....        | 48 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                 | 49 |
| 3.1. Etik Kurul Onayı.....              | 49 |
| 3.2. Çalışma Grubu.....                 | 49 |
| 3.3. Çalışma Planı.....                 | 50 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz.....          | 50 |
| 4. BULGULAR.....                        | 51 |
| 5. TARTIŞMA .....                       | 63 |
| 6. SONUÇ .....                          | 79 |
| 7. KAYNAKLAR.....                       | 80 |

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- ANTI-TNF a:** Tümör Nekroz Faktörü-a İnhibitörü
- ANTXR2:** Antraks Toksin Reseptör 2
- AS:** Ankilozan Spondilit
- ASAS:** Assessment of SpondyloArthritis International Society
- ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru
- AI:** Aterojenik İndeks
- AxPsA:** Aksiyel Psöriyatik Artrit
- axSpA:** Aksiyel Spondiloartrit
- BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
- BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CH:** Crohn Hastalığı
- CM:** Santimetre
- CRP:** C-Reaktif Protein
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DMARDs:** Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EDB:** Eklem dışı bulgu
- ERAP1:** Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1
- ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- ESSG:** Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
- HDL-K:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
- HRCT:** Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Toraks Tomografisi
- HT:** Hipertansiyon
- IBH:** İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
- IgA:** İmmunglobulin A
- IL-1R2:** İnterlökin 1 Reseptör Tip 2
- IL-17:** İnterlökin 17
- IL-23:** İnterlökin 23
- IL-23R:** İnterlökin 23 Reseptör
- IL-6:** İnterlökin 6

**IR:** İnsülin Direnci

**JAK:** Januz kinaz

**JAK/STAT:** Janus kinaz/Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

**KOI:** Koniklik İndeksi

**KV:** Kardiyovasküler

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık

**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**MI:** Myokard İnfarktüsü

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Metabolik Sendrom

**Nr-axSpA:** Non-radyografik Aksiyel Spondiloartrit

**NSAII:** Non-steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar

**PsA:** Psöriyatik Artrit

**r-axSpA:** Radyografik Aksiyel Spondiloartrit

**SAA:** Serum Amiloid A

**SCORE:** Sistemik Koroner Risk Tahmini

**SİE:** Sakroiliak Eklem

**SPA:** Spondiloartrit

**TG:** Trigliserid

**TNF:** Tümör Nekroz Faktörü

**USpA:** Undiferansiye Spondiloartrit

**ÜK:** Ülseratif Kolit

**VAİ:** Visseral Adipozite İndeksi

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**VLDL:** Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. R-AXSPA ve NR-AXSPA Karşılaştırması .....                                                                                            | 5  |
| Tablo 2. İnflamatuar Bel Ağrısı Kriterleri.....                                                                                               | 8  |
| Tablo 3. Spondiloartrit (SPA) Grubundaki Hastalıklar.....                                                                                     | 9  |
| Tablo 4. Roma Sınıflama Kriterleri.....                                                                                                       | 9  |
| Tablo 5. Modifiye New York Kriterleri.....                                                                                                    | 10 |
| Tablo 6. Amor Kriterleri.....                                                                                                                 | 11 |
| Tablo 7. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri.....                                                                        | 12 |
| Tablo 8. 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) Sınıflama Kriterleri.....                                          | 13 |
| Tablo 9. Ankilozan Spondilitin Pulmoner Bulguları.....                                                                                        | 19 |
| Tablo 10. Sakroileit Radyografik Evreleme.....                                                                                                | 23 |
| Tablo 11. Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI).....                                                                    | 26 |
| Tablo 12. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI).....                                                                           | 28 |
| Tablo 13. Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru(ASDAS) Formülleri.....                                                                 | 29 |
| Tablo 14. Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörlerinin Sınıflaması.....                                                                | 38 |
| Tablo 15. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Değerlendirmesinde Kullanılan Antropometrik İndeksler.....                                       | 39 |
| Tablo 16. Visseral Adipozite İndeksi (VAI) Hesaplama Formülleri.....                                                                          | 41 |
| Tablo 17. Visseral Adipozite İndeksi (VAI) Risk Skorlaması.....                                                                               | 42 |
| Tablo 18. Dünya Sağlık Örgütüne Göre Obezite Sınıflaması.....                                                                                 | 44 |
| Tablo 19. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-1999 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....                                                               | 46 |
| Tablo 20. National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III-2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....                      | 46 |
| Tablo 21. Aksiyel Spondiloartrit Tanılı Hastaların ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin ve Komorbiditelerinin Dağılımı..... | 51 |
| Tablo 22. Aksiyel Spondiloartrit Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları, Tedavi, VAI, AI ve KOİ Analizi.....                                 | 52 |
| Tablo 23. Vaka ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri, Komorbiditeleri, Lipid Profili ve VAI, KOİ, AI Karşılaştırılması.....     | 54 |
| Tablo 24. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....                                                            | 55 |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 25. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Komorbiditeleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....                                           | 56 |
| Tablo 26. AXSPA ve NR-AXSPA'nın Tedavilerinin Karşılaştırılması.....                                                                        | 57 |
| Tablo 27. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Laboratuvar Değerlerinin, Skorlama İndeksleri ve Kardiyovasküler Risk Skorlarının Karşılaştırılması ..... | 58 |
| Tablo 28. Parametreler ile VAI, KOİ, Aİ Arasındaki Spearman Korelasyon Analiz.....                                                          | 60 |
| Tablo 29. VAI, KOİ ve Aİ'nin Spearman Korelasyon Analizi.....                                                                               | 61 |
| Tablo 30. HLA-B27 Pozitif ve Negatif Grupta VAI, Aİ ve KOİ Karşılaştırması.....                                                             | 61 |
| Tablo 31. Ekstraartiküler Tutulumu Olan ve Olmayan Grupta VAI, Aİ ve KOİ Karşılaştırması.....                                               | 61 |
| Tablo 32. Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD ±NSAII Kullanan ve NSAII kullanan Grupta VAI, Aİ ve KOİ Karşılaştırması.....   | 62 |
| Tablo 33. VAI, Aİ ve KOİ'nin Sağlıklı Kontrol Grubuyla Karşılaştırmalı Özeti.....                                                           | 76 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil-1. Erken evreden geç evreye aksiyal SpA'nın ilerlemesinin şematik gösterimi.....                                | 5  |
| Şekil-2. Ankilozan Spondilit'de Görülen Postür Değişiklikleri.....                                                    | 21 |
| Şekil-3. Bilgisayarlı Tomografi'de sakroiliak eklem aralığında daralma, eklem yüzlerinde erozyon ve skleroz (ok)..... | 23 |
| Şekil-4. Manyetik Rezonans Görüntüleme'de sol sakroiliak eklem iliak yüzünde ödem(ok).....                            | 24 |
| Şekil-5. a) Sindesmofit, b) Omurgada kareleşme.....                                                                   | 25 |
| Şekil-6. Lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme'de Romanus Lezyonu, parlayan köşe(ok).....                              | 25 |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyel spondiloartrit(axSpa), genellikle omurga ve sakroiliyak eklem(SİE) tutulumu olan spondiloartrit(SpA) olarak tanımlanır. Bu kategoride, ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik aksiyel SpA(nr-axSpA) bulunur. AS'de sakroiliak eklem grafisinde bilateral evre iki veya tek taraflı evre üç-dört sakroileit mevcuttur. SpA ile uyumlu omurga ağrısı ve diğer bulgular mevcut olmasına rağmen, sakroiliak eklem grafisi normal çıkabilir. Bu durumda nr-axSpA'dan bahsedilir. Bu tür hastalarda, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) SİE'lerde inflamasyon tespit edilir; bir kısmında daha sonraki yıllarda AS gelişebilir (1).

Ankilozan spondilit (AS); kökeni bilinmeyen, çoğunlukla aksiyel iskeleti etkileyen, kronik, inflamatuvar ve yaygın bir romatizmal hastalıktır. Ayrıca periferik eklemleri, tendonları ve ligamentleri de etkileyebilir (2, 3). Hastalığın dünya genelindeki yaygınlığı yaklaşık olarak %0,5 olarak tahmin edilmektedir. Ülkemiz verilerine göre ise AS sıklığı %0,49 olarak rapor edilmiştir (4). Patogenezinde, kesin olmamakla birlikte immün sistem mekanizmaları, insan lökosit antijeni HLA-B27, inflamatuvar hücresel infiltrasyonlarının yanı sıra kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (5). AS hastalarının yaklaşık %90'ında HLA-B27 bulunmaktadır (6). AS belirtilerinin başlangıcı genellikle 15-40 yaş aralığında olur. Ancak, hastalık daha küçük çocuklarda veya 40 yaş üstünde de başlayabilir. Genel olarak, SpA'lar erkek ve kadınları eşit olarak etkiler; ancak AS, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (en fazla 2-3 kat) (1).

AS'de ilk başvuru yakınması genellikle inflamatuvar bel ağrısıdır. İnflamatuvar bel ağrısı, genç yaşlarda ve sessizce başlar. Daha çok dinlenmeyle ve gecenin ilerleyen saatlerinde ortaya çıkar ve hareketle azalır. Ağrıya uzun süreli sabah tutukluğu eşlik eder (1). AS'de kas-iskelet sistemindeki belirtiler dışında; tekrarlayıcı ön üveit atakları, ağız içinde aftlar, çeşitli deri bulguları (psöriasis, eritema nodosum), inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) nedeniyle uzun süren kanlı ishal ve karın ağrısı, aort kapağında inflamasyon ve aort yetmezliği ile kalpte iletim bozuklukları, akciğer, böbrek tutulumu ve kardiyovasküler tutulum gelişebilir (7).

AS tanı kriterlerinden ilk olarak kullanılmaya başlanan Roma kriterleri ve sonrasında geliştirilen New York kriterleridir. Daha sonra 1984 yılında Modifiye New York kriterleri olarak güncellenmiş, 1990/1991 yıllarında geliştirilen Amor kriterleri ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri kullanılmaya başlanmıştır. 2009 yılında ise Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (8).

AS ve nr-axSpA'da farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler yer almaktadır (9). Non-farmakolojik tedavide egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri en önemli tedavi basamağını oluşturur (10). Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar(NSAİİ)'in, hastalık aktivitesini ve semptomlarını kontrol altında tutmak için sıklıkla inflamasyonu baskılamada etkili olduğu rapor edilmiştir (11). AS patogenezinde anahtar rol oynayan sitokin Tümör Nekroz Faktörü-a (TNF- $\alpha$ )'dır ve AS tedavisinde anti-TNF ajanlarının kullanılmasıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (9). IL-17'nin axSpA ve AS patogenezinde rol oynadığının keşfedilmesinden sonra, IL-17'yi inhibe eden ilaçların tedavide etkili olduğu bulunmuştur. NSAİİ tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, TNF- $\alpha$  inhibitörleri veya IL-17 inhibitörleri ilk tercih olarak önerilmektedir (12). Hücre işlevindeki en önemli iletişim noktası Janus kinaz/Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) sinyal yoludur (13). Ülkemizde oral tirozin kinaz inhibitörü olan Tofacitinib endikasyon almıştır (12). Tofacitinib'in AS'de yapılan 12 haftalık randomize plasebo kontrollü Faz 2 çalışmada semptomları azalttığı gösterilmiştir (14). Bir Janus kinaz inhibitörü olan upadasitinibin diğer biyolojik ajanlara yetersiz yanıt veren aktif ankilozan spondilitli hastalarda 14 haftalık tedavide plaseboya göre anlamlı olarak daha etkili olduğu görülmüş ve tedavide onay almıştır (15).

AS hastalarında kardiyovasküler tutulum, morbidite ve mortalitede artışta önemli bir risk teşkil etmektedir (16). Bu nedenle, kardiyak tutulumun hastalığın erken dönemlerinde tespit edilmesi klinik açıdan büyük önem taşır (17).

Kardiyovasküler hastalıklar, ABD'deki kadınlar ve erkekler için tek başına en büyük mortalite ve morbidite nedenidir (18). Bu derece önemli bir sağlık sorununda, yüksek maliyetle yürütülen tedavi çalışmalarından ziyade, primer ve sekonder korunma çalışmalarına öncelik verilmesi gerekmektedir. Primer korumanın en temel amacı, risk faktörlerinin gelişimini engellemektir (19). Son dönemlerde metabolik

sendrom (MS) yaygınlığının hızla artması, temel olarak obezite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon (HT) ve insülin direnci (IR) gibi bileşenleri içermesi nedeniyle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından önemli bir risk oluşturmaktadır (20). Obezite, KVH risk faktörleri olan HT, diyabet ve dislipidemi riskini artırarak KVH morbiditesini ve mortalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir. Fazla kilo ve obezitenin belirlenmesinde birçok antropometrik ölçüm yöntemi kullanılmaktadır; bunların arasında en yaygın olanı vücut kitle indeksidir (VKI). Bel çevresi, abdominal yağlanma ile güçlü bir ilişki gösteren bir antropometrik ölçüttür ve son dönemde KVH riskinin belirlenmesi ve yönetilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (21).

VKI, bel çevresi, trigliserid ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) gibi faktörlerin visseral yağ dağılımıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Visseral yağ dokusu kardiyometabolik risk, KVH ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (22).

Biz bu çalışmamızda axSpA tanılı hastalarda VKI, bel çevresi, boy, HDL, TG gibi kardiyovasküler risk parametreleri kullanılarak hesaplanan, kardiyovasküler risk belirleyicileri olan visseral adipozite indeksi (VAİ), aterosklerotik indeks (AI) ve koniklik indeksi (KOİ)'ni kullanarak axSpA hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu kardiyovasküler risk açısından karşılaştırarak axSpA'nın kardiyovasküler tutulumunu ve axSpA hasta grubunda radyografik ve klinik bulguların kardiyovasküler risk ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aksiyel Spondiloartritler

Aksiyel spondiloartrit genellikle omurga ve sakroiliyak eklem (SİE) tutulumu olan spondiloartrit (SpA) olarak tanımlanır. Bu kategoride, radyografik axSpA olan ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) yer alır. Non-radyografik axSpA'dan farklı olarak AS'de sakroiliak eklem grafisinde bilateral evre iki veya tek taraflı evre üç-dört sakroileit görülür. SpA ile uyumlu omurga ağrısı ve diğer bulgular mevcut olmasına rağmen, sakroiliak eklem grafisi normal görülür. Bu durumda nr-axSpA'dan bahsedilir. Bu tür hastalarda MRG'de SİE'lerde inflamasyon tespit edilir; hastaların bir kısmında da daha sonraki yıllarda AS gelişebilir (1). Yapılan bir çalışma, SpA olarak tanımlanan ancak radyografik sakroileiti olmayan 88 hastada beş yıl içinde %36, on yılda ise %59 oranında radyografik sakroileit geliştiğini rapor etmiştir (23).

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit kavramı klinik kol (HLA-B27 pozitifliği) ve görüntüleme kolu (MR pozitifliği) olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır (23, 24,25).

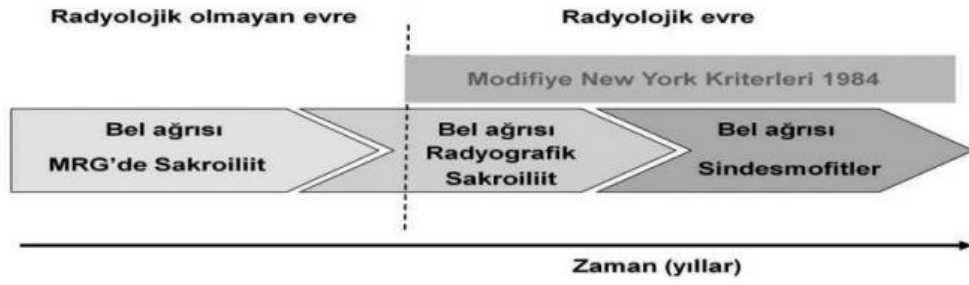
**1-Radyografik aksiyel SpA** (direk grafide Modifiye New York kriterlerine göre sakroileiti olan AS hastaları) (26, 27).

**2-Non-radyografik aksiyel SpA** (direk grafide kesin sakroileit diyemediğimiz hastalar) (26, 27). Bu hastalar iki türlü tanı alabilir;

**i-Görüntüleme kolu:** SİE MRG de sakroileiti olup bir SpA bulgusu olan hastalar (26, 27).

**ii-Klinik kol:** HLA-B27 pozitifliği olup iki SpA bulgusu olan hastalar (26, 27).

Şekil 1'de erken evreden geç evreye axSpA'nın ilerlemesi gösterilmiştir (28).



**Şekil 1. Erken evreden geç evreye aksiyal SpA'nın ilerlemesinin şematik gösterimi**

R-axSpA ve nr-axSpA karşılaştırması tablo 1'de özetlenmiştir (8, 11, 24, 25).

**Tablo 1. R-AXSPA ve NR-AXSPA Karşılaştırması**

| Özellik                           | R-AXSPA                                          | NR-AXSPA                                              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Tanım</b>                      | Sakroileit radyografik olarak gösterilmiş        | Sakroileit radyografide yok, MR veya klinik kriterler |
| <b>Görülme Sıklığı (cinsiyet)</b> | Erkeklerde daha sık                              | Kadınlarda daha sık                                   |
| <b>Tanı Zamanı</b>                | Daha kolay tanı konur (görüntüleme belirgin)     | Tanı gecikebilir( belirsiz radyoloji)                 |
| <b>Crp/Sedimentasyon</b>          | Daha sık anlamlı düzeyde yüksek                  | Sıklıkla normal veya hafif yüksek                     |
| <b>MR Bulguları</b>               | Hem aktif hem kronik bulgular (erozyon, ankiloz) | Aktif sakroileit veya kemik iliği ödemi               |
| <b>Radyografik Hasar</b>          | Belirgin sakroileit, vertebral ankiloz           | Yok veya minimal                                      |
| <b>Progresyon Riski</b>           | Yapısal hasar gelişmiş                           | %10-30'u 5-10 yıl içinde r-axSpA'ya dönüşebilir       |
| <b>Tedavi Yaklaşımı</b>           | NSAII>>biyolojik tedavi                          | NSAII>>biyolojik tedavi                               |

R-AXSPA: Radyografik aksiyel spondiloartropati, NR-AXSPA: Nonradyografik aksiyel spondiloartropati, NSAII: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, MR: Manyetik rezonans

### 2.1.1. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit (AS); kökeni bilinmeyen, hastalığın erken evresinde sakroiliyak eklemleri etkileyen, ileri evrelerde aksiyel iskeleti tutan, sakroiliyak grafide bilateral evre iki veya tek taraflı evre üç-dört sakroileit yapan kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır (2, 3, 29). Hastalığın dünya genelindeki ve ülkemizdeki yaygınlığı yaklaşık olarak %5 olarak bildirilmiştir (4).

### **2.1.2. Tarihçe**

Spondiloartropati kavramı 1970 yılında ilk defa Moll ve Right isimli çalışmacılar tarafından tanımlanmıştır (30). AS tanısında radyografik tetkiklerin kullanılması ancak 1930'larda gerçekleşmiştir. Krebs, Scott ve Forestier tarafından 1930'larda sakroileit tanımlanmış, ardından kısa bir süre sonra Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (29, 31). Patolojik olarak ilk kez AS tanımı 1693'de Doktor Betnard Connor tarafından yapılmıştır (32).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Hastalığın dünya genelindeki yaygınlığı yaklaşık olarak %0,5 olarak tahmin edilmektedir. Ülkemiz verilerine göre ise AS sıklığı %0,49 olarak rapor edilmiştir (4). Ülkemizdeki her 100 kişiden birinde SpA, her 1.000 kişiden beşinde AS olduğu tahmin edilmektedir (1).

AS belirtilerinin başlangıcı genellikle 15-40 yaş aralığında olur. Ancak, hastalık daha küçük çocuklarda veya 40 yaş üstünde de başlayabilir. ASAS sınıflandırma kriterlerine dayalı aksiyel SpA prevalansını araştıran çalışmalar sınırlıdır. Reveille ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ASAS kriterlerine göre SpA prevalansı %0,7 olarak bulunurken, Amor kriterlerine göre %0,9 ve ESSG kriterlerine göre ise %1,4 olarak tespit edilmiştir (33). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise aksiyel SpA prevalansı %1'in hafif altında bulunmuştur (34).

AS'nin genetik olarak yatkın bireylerde, yani ailesinde SpA grubu hastalığı olanlarda, daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu yatkınlığı arttıran genetik faktörlerin başında HLA-B27 geni gelmektedir (1). AS hastalarının yaklaşık %90'ında HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (6).

### **2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez**

Patogenezinde kesin olmamakla birlikte immün sistem mekanizmaları, insan lökosit antijeni HLA-B27, inflamatuvar hücresel infiltrasyonlarının yanı sıra kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (5). AS hastalarının yaklaşık %90'ında HLA-B27 bulunmaktadır (6). AS'de HLA-B27'nin patofizyolojik

rolü tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, en güçlü immünogenetik bağlantısı HLA-B27 ile ilişkili bulunmuştur ve HLA-B27 pozitif bireylerde AS için risk %2-5 arasındadır (35). HLA-B27'nin 35 alt tipi bulunmaktadır. Farklı etnik gruplarda, bu alt tiplerin prevalansı çeşitlilik göstermektedir. HLA-B2705 ve HLA-B2702, beyazlarda en sık görülen alt tipleridir ve her ikisinin de hastalık ile ilişkisi bulunmaktadır (36).

Hastalığın patogenezi ve klinik açıdan SİE tutulumu oldukça önemlidir. Erken dönemde sakroileitin direkt grafi ile tanısının konması zor olduğundan MRG'nin yaygınlaşması ve MRG teknolojilerinin gelişmesi sayesinde tanı daha erken konulabilmektedir (35).

AS vakalarında T hücrelerinin önemi büyüktür. Sakroiliak eklem örneklerinde gerçekleştirilen immünohistolojik çalışmalar, bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılmıştır ve bu çalışmalar, inflamatuvar sakroiliyak eklem bölgelerinde CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile makrofajların varlığını ortaya koymuştur. Ayrıca, yeni kemik oluşumu bölgelerinde TGF- $\beta$  mRNA'sı tespit edilmiştir (37).

Patogeneizde HLA dışı genler de tanımlanmıştır. Tanımlanan başlıca genler ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), IL-23R (interlökin 23 reseptör), IL-1R2 (interlökin 1 reseptör tip 2) ve ANTXR2 (antraks toksin reseptör 2)'dir. HLA-B27 için popülasyon atfedilebilir risk ilişkisi %90 iken, oranlar ERAP-1 için %26 ve IL-23R için ise %1 olarak belirlenmiştir (38).

#### **2.1.5. Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma**

AS ve nr-axSpA tanısı konulurken, çoğu hastalıkta olduğu gibi öncelikle hastalığın öyküsü ve klinik değerlendirme ön plandadır. Çoğu hastada, inflamatuvar bel ağrısının ilk başvuru yakınması olarak belirlenmesi, AS tanısında en önemli ipucudur. Bel ağrısı en sık görülen başvuru nedenlerinin başında gelir (1). Kırk yaşın altında başlayan bel ağrısı, kronikleşme eğilimi gösteren bir karaktere sahip olması, sabah tutukluğu ile ilişkili olması, egzersizle ağrının hafiflemesi ve sabah tutukluğunun 30 dakikadan uzun sürmesi tanıda oldukça önemlidir (29).

AS tanı kriterlerinden ilk olarak kullanılmaya başlanan Roma kriterleri (Tablo 4) ve sonrasında geliştirilen New York kriterleridir. Daha sonra 1984 yılında Modifiye New York kriterleri (Tablo 5) olarak güncellenmiş, 1990/1991 yıllarında geliştirilen Amor kriterleri (Tablo 6) ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri (Tablo 7) kullanılmaya başlanmıştır. 2009 yılında ise Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sınıflama kriterleri (Tablo 8) geliştirilmiştir (8, 29, 39).

Tablo 2’de inflamatuvar bel ağrısı kriterleri özetlenmiştir (39).

**Tablo 2. İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri**

| <b>Calin ve ark.</b>                 | <b>Rudwaleit ve ark.</b>                         | <b>ASAS eksper kriterleri</b>     |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1.40 yaş altında başlama             | 1.30 dk’dan fazla süren sabah sertliği           | 1.40 yaş altında başlama          |
| 2.Üç aydan fazla süren bel ağrısı    | 2.Egzersizle düzelme, istirahatle düzelmeme      | 2.Sinsi başlangıç                 |
| 3.Sinsi başlangıç                    | 3.Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma | 3.Egzersizle düzelme              |
| 4.Sabah sertliği                     | 4.Gezici gluteal ağrı                            | 4.İstirahatle düzelme olmaması    |
| 5.Egzersizle bel ağrısının düzelmesi |                                                  | 5.Gece ağrısı (kalkmakla düzelme) |
| <b>5 kriterden en az 4</b>           | <b>4 kriterden en az 2</b>                       | <b>5 kriterden en az 4</b>        |

Tablo 3’de spondiloartrit grubundaki hastalıklar özetlenmiştir (40).

**Tablo 3. Spondiloartrit (SPA) Grubundaki Hastalıklar**

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| Ankilozan spondilit                                                             |
| Non-radyografik spondiloartropati                                               |
| Reaktif artrit                                                                  |
| İnflamatuvar barsak hastalığı artropatisi (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ) |
| Psöriatik artrit ile ilişkili SPA                                               |
| Andiferansiye SPA                                                               |
| Juvenil başlangıçlı ankilozan spondilit                                         |

SPA: Spondiloartrit

**Tablo 4. Roma Sınıflama Kriterleri**

|                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Üç aydan fazla sebat eden ve istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve sertlik varlığı                           |
| 2.Torakal bölgede ağrı ve sertlik                                                                             |
| 3.Lomber omurga hareketlerinde kısıtlılık                                                                     |
| 4.Göğüs ekspansiyonunda azalma                                                                                |
| 5.İritis öyküsü veya sekel varlığı                                                                            |
| <b>Radyolojik Kriterleri</b>                                                                                  |
| 6.Röntgenografik olarak bilateral AS’e has SİE değişikliklerinin olması ve bilateral osteoartritin dışlanması |
| <b>Kesin AS için;</b>                                                                                         |
| <b>1.Grade 3-4 bilateral sakroileit ve bir klinik kriter</b>                                                  |
| <b>2.En az 4 klinik kriter</b>                                                                                |

AS: Ankilozan Spondilit, SİE: Sakroiliak Eklem

**Tablo 5. Modifiye New York Kriterleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KLİNİK KRİTERLER</b><br>1.Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu<br>2.Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı<br>3.Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması |
| <b>RADYOLOJİK KRİTERLER</b><br>a. Evre 3-4 tek taraflı sakroileit<br>b. Evre 2-4 iki taraflı sakroileit                                                                                                                                                                                             |
| <b>Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri</b><br><b>Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter</b>                                                                                                                                                       |

AS: Ankilozan Spondilit

**Tablo 6. Amor Kriterleri**

|                             |                                                                                                                |   |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Klinik Kriterler</b>     | Geceleri olan sırt ve bel ağrısı veya sabah tutukluğu                                                          | 1 |
|                             | Asimetrik oligoartrit                                                                                          | 2 |
|                             | Kalça ağrısı                                                                                                   | 1 |
|                             | Eğer sağ ve sol bilateral kalça ağrısı varsa                                                                   | 2 |
|                             | Sosis parmak (daktilit)                                                                                        | 2 |
|                             | Topuk ağrısı veya diğer tanımlanmış entesopatiler (entezit)                                                    | 2 |
|                             | İritis                                                                                                         | 2 |
|                             | Non-gonokokkal üretrit veya servisit (artrit başlangıcında veya başlamadan bir ay öncesinde)                   | 1 |
|                             | Akut diare (artrit başlangıcında veya başlamadan bir ay öncesinde)                                             | 1 |
|                             | Psöriasis, balanitis veya inflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit, crohn hastalığı) varlığı veya öyküsü | 2 |
| <b>Radyografik Bulgular</b> | Sakroileit (bilateral ise en az evre 2, unilateral ise en az evre 3)                                           | 3 |
| <b>Genetik</b>              | HLA-B27 (+) veya AS, reiter sendromu, psöriasis, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı için aile öyküsü       | 2 |
| <b>Tedaviye Yanıt</b>       | 48 saat içerisinde NSAII'lere yanıt veya NSAII'lere devam edilmezse 48 saat içinde ağrılarda artış             | 2 |

NSAII: Non-steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar, AS: Ankilozan spondilit

AS dışındaki SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları ilk kez bir kriter seti ileri sürmüşler ve hastanın başvuru yakınması ne olursa olsun sınıflamasına olanak sağlamıştır (Tablo 6) (8). Altı ve üzerinde puan alan hastalar SpA olarak sınıflandırılabilir (41).

Kronik bel ağrısı olan ve 45 yaş altındaki bir hastada MRG veya radyografide sakroileit bulgularına ek olarak bir SpA bulgusu; eğer HLA B27 pozitif ise de ek olarak iki SpA (HLA B27 dışında) bulgusunun olması aksiyal SpA sınıflaması için yeterlidir (Tablo 7) (39).

**Tablo 7. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>ESSG SINIFLAMA KRİTERLERİ</b><br/><b>( European Spondylarthropathy Study Group,</b><br/><b>Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)</b></p> <p><b>İnflamatuvar Bel Ağrısı veya Sinovit ( asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede )</b></p> <p style="text-align: center;"><b>artı</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Aşağıdakilerden bir tanesi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Entezit (topuk)</li><li>❖ Pozitif aile öyküsü</li><li>❖ Psöriazis</li><li>❖ Crohn hastalığı, ülseratif kolit</li><li>❖ Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit/servisit veya akut diyare</li><li>❖ Kalça bölgesi ağrısı (sağ ve sol gluteal bölgeler arasında taraf değiştirebilen)</li><li>❖ Sakroileit</li></ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ESSG kriterlerinin getirdiği en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olmasına rağmen belirli bir alt tip ile eşleşmeyen hastaların, yani undiferansiye SpA (uSpA) hastalarının ilk kez tanımlanmış olmasıydı. AS için tanısal radyolojik değişikliklerin hastaların çoğunda yavaş gelişmesi nedeniyle, sakroiliak grafiler pek çok hastada erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (28).

**Tablo-8. 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) Sınıflama Kriterleri (8)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3 aydan uzun süreli bel ağrısı + 45 yaştan önce başlangıç</b>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
| <b>Görüntülemelerde sakroileit * ve <math>\geq 1</math> SpA özellikleri veya HLAB27 ve <math>\geq 2</math> SpA diğer özellikleri</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                      |
| <b>SpA Özellikleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Görüntülemelerde Sakroileit *</b>                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>❖ İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>❖ Artrit New York</li><li>❖ Entezit (topuk)</li><li>❖ Üveit</li><li>❖ Daktilit</li><li>❖ Psöriazis</li><li>❖ Crohn hastalığı / Kolit</li><li>❖ NSAII'lere iyi yanıt</li><li>❖ Aile öyküsü</li><li>❖ HLAB27</li><li>❖ Yüksek CRP</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-MRG'de akut(aktif) inflamasyon</li><li>-Radyografide Modifiye</li><li>Kriterleri'ne göre sakroileit</li></ul> |

SpA: Spondiloartrit

ASAS, uluslararası bir çalışma başlatarak aksiyel spondiloartrit tanı kriterleri oluşturmayı amaçlamıştır. On altı ülke ve 25 merkezden toplamda 649 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İlk aşamada, 71 hasta formu 20 uzman tarafından değerlendirilmiş, aday kriterler oluşturulmuş ve daha sonra bu kriterler uluslararası çalışmanın verilerinde test edilmiş ve son olarak ASAS tarafından onaylanan kriterler, ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflandırma kriterleri olarak yayınlanmıştır (25).

ESSG ve Amor kriterlerine MRG ile sakroileitin saptanması da eklenerek yapılan değerlendirmede ASAS kriterlerinin daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (25).

### 2.1.6. Klinik Bulgular

Genellikle ilk belirti kronik bel ağrısı ve tutukluktur (42).

Hastaların çoğu bel ağrısı şikayetiyle başvurur ve bu ağrı inflamatuvar karakterdedir, istirahatle artar ancak egzersizle azalır ve sabahları daha belirgin haldedir (32).

Kas-iskelet sistemi belirtilerinin yanı sıra sakroiliak inflamasyon, akut anterior üveit, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve psöriasis gibi eklem dışı bulgular (EDB) bu hastalarda sıklıkla ortaya çıkar (43).

#### 2.1.6.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

**Aksiyal Tutulum:** Aksiyel spondiloartrit'in temel klinik semptomu, genellikle sakroileit ile başlayan ve belli karakteristik özelliklere sahip olan inflamatuvar bel ağrısıdır (44). Sakroiliak eklemler, SpA'lı hastalarda en sık tutulan bölgelerden biri olarak öne çıkar ve bu eklemler, maruz kaldığı mekanik yükten dolayı bel hareketlerinde ağrı, hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluluğu gibi şikayetlerle kendini gösterir (45).

ASAS, inflamatuvar bel ağrısının parametrelerini aşağıdaki gibi belirlemiştir (46);

- ❖ Başlangıç < 45 yaş
- ❖ Sinsi başlangıç
- ❖ İstirahat ile iyileşmeme
- ❖ Egzersiz ile düzelme
- ❖ Gece ağrısı

AS'de görülen bel ağrısı yavaş yavaş başlar ve zamanla artar. Sabah ve istirahat sonrası tutukluluk belirgindir ve en az üç aydır devam eder. Yakınmalar egzersizle azalır. Ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt bir karakterdedir, lokalizasyonu zordur ve başlangıcı sinsidir. Ağrı başlangıçta genellikle tek taraflı veya aralıktır, ancak birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir. Ağrı sabahları belde daha fazla hissedilir ve hastayı uykudan uyandırabilir (29).

Vertebral kolon, SpA'nın hedef tutulum bölgelerinden biridir ve yükün en fazla olduğu lumbosakral vertebralar en sık etkilenen bölgeler arasındadır. Hastalığın erken dönemlerinde hiperekstansiyonda kısıtlılık gözlenirken, ilerleyen dönemlerde fleksiyon etkilenir ve günlük aktiviteler sırasında bel hareketlerinde ağrı, duyarlılık ve kısıtlılık şikayeti ortaya çıkar (47).

AS'nin ayırt edici özelliklerinden biri vertebral cisimlerde köprüleşme oluşturabilen sindesmofitlerdir ve bu durum ankiloza neden olabilir. Kişi, uygun tedavi almadığında ardışık omurların füzyon geçirebileceği ve "bambu omurga" olarak bilinen bir tablonun ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Sindesmofit oluşumu yavaş bir süreçte olsa da hastalık ilerleyişi, mevcut sindesmofitlere sahip hastalarda olmayanlara kıyasla belirgin bir şekilde daha hızlı seyreder (48).

**Periferik Tutulum:** SpA kliniğindeki periferik artrit genellikle asimetric ve alt ekstremitelerde yer alır ve sıklıkla tutulan eklem sayısı sınırlıdır (dört ya da daha az) (47). En sık periferik tutulum kalça ekleminde, daha sonra genellikle alt ekstremitelerde özellikle diz eklemini etkileyen asimetric oligoartrit tablosu şeklinde görülür. Kalça ve omuz tutulumu, hareket kısıtlılığını artırabilir (49, 50). Diğer romatolojik hastalıklara kıyasla, hastalığın başlangıcında kalça tutulumu daha yaygındır ve bazı hastalarda tek belirti olarak görülebilir (47).

Hastalığın tipik klinik bulgularından biri, egzersizle ve uzun süre ayakta kalmayla artan ayak ağrılarıdır. Bu ağrılar, intertarsal eklemlerin, tendonların, entez bölgelerinin ve yumuşak dokunun inflamasyonuna sekonder olarak ortaya çıkar. (47).

Sternoklavikular, akromiyoklavikular, dirsek, ayak bileği, metakarpofalangeal, metatarsofalangeal eklemler ve ellerin proksimal interfalangeal eklemi gibi diğer periferik eklemler de tutulabilir (51). Sosis parmak olarak da bilinen daktilit görülen diğer periferik bulgularından biridir ve SPA'da prevalansı genellikle %6-8 olarak belirtilir (43).

Ayrıca sternoklavikular, kostosternal ve manubriosternal bölgelerin tutulumu lokalize hassasiyetle seyreden göğüs ağrılarına neden olabilir ve bu durum göğüs ekspansiyonunda kısıtlılığa yol açarak restriktif solunum sıkıntılarına sebep olabilir (47).

**Entezitler:** "Entez" kelimesi, eski Yunan dilinde "insersion" kelimesinden türetilmiştir ve tendon ya da ligamentlerin kemik yüzeyine yapıştığı yerleri tanımlar. Entez yapıları, kaslardaki hareket gücünü kemiklere mükemmel bir şekilde ileten yapılar olarak görev yapar ve bu görevi yerine getirmek için özel histolojik yapılar içerirler (52).

Tekrarlayan mekanik stres, entez bölgelerinde artan basınca bağlı inflamasyona yol açabilir. Sağlıklı bireylerde bu durum genellikle tek bir entez bölgesinde gelişir ve kendiliğinden gerileme eğilimindedir (dirseğin lateral ve medial epikondiliti). SpA'da ise daha düşük şiddette mekanik stresle ya da mekanik stres olmaksızın kontrol dışı ve kronikleşmeye eğilimli entez inflamasyonu görülebilir (53). Sıklıkla karşılaşılan entezitler, aşıl tendonu ve plantar fasya bölgelerinde görülür. Çoğunlukla ağrı ve şişlik semptomları ile karşımıza gelir (54).

Yapılan fare çalışmalarında makrofaj ve dendritik hücrelerden elde edilen IL-23'ün entezit gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (55). Entez bölgelerinde bulunan hücreler özellikle IL-23 salgılayan T hücreleri ve reseptörlerini barındıran hücrelerdir. Bu T hücreleri Tümör Nekroz Faktörü (TNF) ile IL-17'nin temel hücresel kaynağıdır (56). IL-17 üretimi de IL-6, IL-8 ve GM-CSF gibi çeşitli sitokinlerin entez bölgelerinde artışına neden olarak inflamasyonun artışında önemli bir rol oynar (57). Hastalık aktivitesindeki artış, fonksiyonel yetersizlik ve düşük yaşam kalitesi ile entezit varlığını ilişkilendirilen pek çok çalışma bulunmaktadır (58).

#### **2.1.6.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Tutulum**

Ankilozan spondilitte eklem dışı bulgular arasında üveit, akciğer ve barsak hastalığı, kalp, böbrek, nörolojik ve deri tutulumu bulunmaktadır (59, 60).

**Göz Tutulumu:** Ankilozan spondilitte en sık rastlanan ekstraartiküler tutulum akut anterior üveittir ve HLA-B27'nin pozitif olduğu hastalarda daha sık görülme eğilimindedir (59, 60). Üveitin yıllık insidansı 100.000'de sekiz olup 65 yaş üzerinde ise bu oran 100.000'de 220 olarak artış göstermektedir. Üveitin görülme yaşı genellikle 30-40 yaş aralığındadır (61).

Çeşitli sistemik hastalıklarla birlikte görülen üveit, AS hastalarında genellikle tek taraflı başlar ve ilerleyen dönemlerde bilateral hale gelebilir. Sıklıkla akut başlayarak tekrarlayan nongranülomatöz iridosiklit atakları gelişebilir (62). Hastalarda görme bozukluğu ortaya çıkabilir ve göz kırmızı ve ağrılıdır. Erken evrede tedavi ile hastaların çoğunda ataklar genellikle 4-8 hafta içinde sekelsiz ve komplikasyonsuz bir şekilde iyileşir (63). Ancak, tedavi edilmezse veya tedavide gecikme olursa posterior sineşiler, glokom, katarakt gibi komplikasyonlar, çok nadiren de hipopiyon gelişebilir (63, 64).

**Deri Bulguları:** Çeşitli çalışmalarda, AS tanılı hastaların %10-15'inde psöriasis lezyonlarının eşlik ettiği klinik tablo bildirilmiştir. Bu hastalarda periferik eklem tutulumunun daha fazla olduğu ve daha kötü bir hastalık prognozu ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir (7).

Psöriyasis, poligenik tip bir kalıtıma sahip olan, çevresel ve sosyal faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır (65). Her yaşta görülebilen psöriyasis genellikle 20-30 ve 50-60 yaşları arasında iki pik yapmaktadır (66). Psöriasis görülme sıklığı aile öyküsü olan olgularda aile öyküsü olmayanlara göre yaklaşık üç kat daha fazla görülmektedir (67).

Psöriyatik artrit (PsA), psöriyasis ile ilişkilendirilen kronik inflamatuvar bir artrittir ve periferik eklemleri, omurga ve entezis bölgelerini etkiler (68). Aksiyel-spinal tutulumun öne çıktığı form, asimetrik sakroileit ve spinal sindesmotitlerin gelişimiyle seyreder. Aksiyal psöriyatik artrit (AxPsA) veya PsA'nın spondiloartritik tutulumu, inflamatuvar bel ağrısının varlığı, spinal mobilitede azalma, sakroiliak grafide bilateral grade iki ve üzeri veya unilateral grade üç ve üzeri sakroileit varlığı ile tanımlanır (69).

Psöriyasisin, tırnak yatağı ve matrisini etkileyen karakteristik tırnak bulguları arasında noktalanma (pitting), onikolizis, hiperkeratoz ve splinter hemoraji gibi belirtiler bulunmaktadır (70). Psöriyatik tırnak tutulumunun şiddeti, psöriyasis hastalığının ve PsA'nın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (71).

**Gastrointestinal Tutulum:** IBH primer olarak kolon ve ince barsağın hastalığı olmasına rağmen diğer organ ve dokuları da etkileyebildiği için sistemik hastalıklar

olarak kabul edilir. Ülseratif kolitis (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nin ana alt tipleridir (72).

İBH'nin ekstraintestinal bulguları genellikle eklemler, deri, göz ve hepatobiliyer sistem ile ilgili belirtiler ve bulgulardır. Artrit, İBH'nın en sık görülen ekstraintestinal bulgusudur. Gastrointestinal sistem patolojileri ile birlikte görülen artropatiler "enteropatik artritler" olarak tanımlanır (73).

İBH ile ilişkilendirilen aksiyel artropatiler, periferik artropatiden daha az sıklıkta görülür ve hastaların %3-5'inde ortaya çıkar. Ancak, gerçek prevalansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir çünkü subklinik aksiyel tutulum mümkündür (74). Erkekler kadınlara göre daha çok etkilenmektedirler. İBH'de sakroileit açısından hastalar genellikle asemptomatik olup bu durum tesadüfen görüntüleme yöntemleri ile saptanır (75). Sakroileit genellikle tek taraflı seyrederek ilerleme eğilimi göstermez. Sakroileiti olan çoğu hasta HLA-B27 için negatif sonuç verir (76).

Klinik olarak, bu hastaların çoğunda erken yaşta başlayan, genellikle sabahları tutuklukla birlikte olan ve dinlenme sonrası artan ciddi bel ağrısı (inflamatuvar bel ağrısı) şikayeti mevcuttur. Spinal ağrı genellikle lomber vertebradan servikal vertebraya doğru ilerler. Hastalığın seyri genellikle ilerleyicidir ve kalıcı iskelet hasarına neden olabilir (75).

İBH ile ilişkili aksiyel artropatilerde, spinal mobilitenin korunması ve spinal deformitelerin gelişiminin engellenmesinde fizik tedavinin önemi büyüktür. Egzersiz programları genellikle derin nefes almayı, spinal egzersizleri ve yüzme gibi aktiviteleri içerir. İBH ile ilişkili AS tedavisi, İBH olmayan hastalardaki ankilozan spondilit tedavisiyle büyük oranda benzerdir (77).

**Pulmoner Tutulum:** Akciğer tutulumu nadir ve genellikle geç bir bulgu olarak görülür. Rosenow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plöropulmoner tutulumun oranı %1,3 olarak tespit edilmiştir (78).

Akciğer üst loblarının yavaş ilerleyen fibrozisi ile karakterize olan tutulum, lezyonların kistik hale gelmesiyle sonuçlanabilir ve bu kaviteler *Aspergillus* ile kolonize olarak miçetom oluşumuna sebep olabilir (79).

Hastalar genellikle öksürük, nefes darlığı ve bazen de hemoptiziden yakınrlar (79). Belirtilerin başlangıcı genellikle sinsidir ve çoğunlukla 19 ile 40 yaşları arasında başlar. Hastalık, ilerleyici olarak fonksiyonel kapasitenin kaybı ile karakterizedir ve genellikle hastalığın ilk on yılında ortaya çıkmaktadır (80). Pulmoner tutulum, hem AS'nin kas-iskelet sistemi üzerindeki kısıtlayıcı etkilerinden dolayı kaynaklanabilir hem de akciğerlerde oluşan interstisyel, nodüler ve parankimal anormallikler gibi değişiklikler neticesinde gelişebilir (81).

**Tablo 9. Ankilozan Spondilitin Pulmoner Bulguları**

|                                            |                                                                                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Göğüs duvarı ve solunumsal bozukluk</b> | Anterior göğüs duvarı ağrısı<br>Restriktif akciğer hastalığı                                        |
| <b>Plöroparankimal hastalık</b>            | Obstruktif uyku apnesi<br>Apikal fibrozis<br>Spontan pnömotoraks<br>Aseptomatik HRCT anormallikleri |
| <b>Havayolu hastalığı</b>                  | Krikoaritenoid artrit<br>KOA                                                                        |

HRCT: yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi

AS'de solunum sistemi tutulumu, hastanın yaşam kalitesi ve hastalığın prognozu üzerine önemli etkisi olan bir faktördür. Bu nedenle, hastalık süreci boyunca solunum sistemi tutulumuna etkisi olan faktörlerin bilinmesi ve pulmoner tutulumun erken dönemde tanınması büyük önem taşımaktadır. Dolayısıyla, hastalığın başlangıcında ve takiplerinde AS'li hastaların pulmoner tutulum açısından mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir (80). Ankilozan spondilitte görülebilen pulmoner bulgular tablo 9'da özetlenmiştir (80).

**Renal Tutulum:** AS'li hastalarda nadir görülen ancak morbidite ve mortalite oranı yüksek olan komplikasyon renal tutulumudur. Renal fonksiyonun asemptomatik olarak bozulmasından amiloidozise kadar ilerleyen geniş bir skalada izlenebilir (82).

Hastaların yaklaşık üçte birinde mikroskopik hematüri ve proteinüri gözlemlenebilir (83). AS tanılı birçok hastada IgA (İmmunglobulin A) nefropatisi bildirilmiş olup amiloidoz nadir bir komplikasyon olarak görülmüştür (84, 85).

**Nörolojik Tutulum:** Ankilozan spondilit ile ilişkilendirilen nörolojik komplikasyonlar genellikle atlantoaksiyal eklemdaki subluksasyonlar, farklı seviyelerde meydana gelebilecek vertebral kırıklar ve spinal kord ile sinir sıkışması gibi problemleri içerir. Ayrıca, transvers miyelit sonucu oluşabilecek nörolojik sorunlar da bu kapsamda yer alır (82).

AS'li hastalarda kırıklar genellikle daha küçük travmalar sonucu oluşabilmektedir (82). Kırıklar genellikle servikal bölgede meydana gelir. En sık etkilenen omurlar genellikle C5-C6 ve C6-C7'dir (86).

#### **2.1.7. Laboratuvar Bulguları**

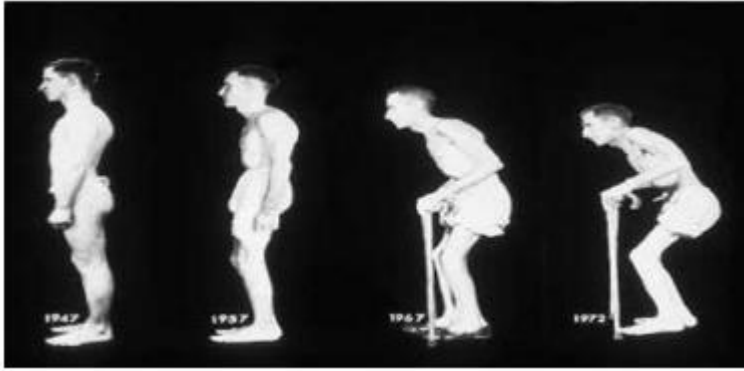
AS'de spesifik laboratuvar testleri bulunmamakla birlikte Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH ) ve C-reaktif Protein (CRP) seviyeleri hastaların %75'inde artış göstermektedir (87, 88). ESH ve CRP, hastalık aktivitesinin izlenmesinde sıkça kullanılmaktadır (89). ESH ve CRP'nin normal seviyelerdeki test sonuçları aktif hastalığın varlığını kesin olarak dışlatmaz (87, 88). Periferik eklem tutulumu veya inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda ise ESH ve CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir (90). Ayrıca, yüksek serum CRP düzeylerinin sakroileit progresyonunda güçlü bir pozitif belirteç olduğu belirlenmiştir (91).

AS hastalarının yaklaşık %90'ında HLA-B27 pozitif bulunmaktadır (6). HLA-B27 pozitifliği, sağlıklı bireylerde de görülebilir. Normal popülasyonda, HLA-B27 pozitifliği oranı %1 ile %7 arasında değişmektedir (92).

Enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz inflamasyonda Serum Amiloid A (SAA) değerleri CRP'ye kıyasla daha erken ve daha hızlı bir şekilde yükselir. Altı-sekiz saat içinde normal değerinin 1000 katına çıkabilir (93). Bir çalışmada AS hastalarında SAA düzeylerindeki artış ile ESH, CRP ve klinik aktivite skoru olan Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur (94).

### 2.1.8. Fizik Muayene Bulguları

Gövde fleksiyon deformitesi, lomber omurganın ekstansiyonu ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ile karakterize omurgada hareket kaybı temel fiziksel bulgulardır. Tedavi edilmeyen ağır vakalarda hastanın postürü belirgin değişikliklere uğrayabilir. Lomber lordoz azalır, kalçalar atrofiye uğrar, torasik kifoz belirginleşir ve boyun öne doğru eğilir (5). AS'de görülen postür değişiklikleri şekil 2'de gösterilmiştir (95).



**Şekil 2. Ankilozan Spondilit'te Görülen Postür Değişiklikleri**

**Modifiye Schober Testi:** Günümüzde spinal mobilitayı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerden biri lomber fleksiyonu ölçen Schober testidir (96). Ölçüm sırasında hasta dik durumda olmalıdır. Spina iliakalardan bir çizgi çizilir ve bu çizginin on santimetre üstü ile beş santimetre altı işaretlenir. Hasta maksimum öne eğilir ve artış kaydedilir. İki ölçümden en iyisi kaydedilir. Normal spinal mobilitaya sahip bireylerde, beş santimetre veya daha fazla bir artış belirlenmelidir (97).

**Tragus Duvar Mesafesi Ölçümü ve Servikal Rotasyon:** Tragus-duvar mesafesi ve servikal rotasyon ölçümleri ile servikal omurganın tutulumu belirlenebilir (98).

Tragus-duvar mesafesindeki artış, torakal kifozda artış ile servikal ve lomber lordozdaki azalmayla ilişkilidir. Hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanıp baş duvara yaslanır ve tragus ile duvar arasındaki mesafe ölçülür. İki ölçümden en iyi olanı yazılır (97).

Servikal rotasyonda hasta dik pozisyonda sandalyeye oturtulur. Hedef burun çizgisi olarak ayarlanır. Baş önce maksimum sağa, sonra maksimum sola rotasyona getirilerek iki ölçümün ortalaması kayıt altına alınır (97).

**Lateral Spinal Fleksiyon:** Hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanırken orta parmak hizasına bir işaret konulur ve dizlerin fleksiyonda olmamasına dikkat edilmelidir. Hasta lomber lateral fleksiyon gerçekleştirir ve orta parmak hizası tekrar işaretlenerek iki ölçüm arasındaki fark hesaplanır. Her iki taraftaki sonuçlar toplanarak ortalaması alınarak kaydedilir (97).

**Göğüs Ekspansiyonu:** Hastadan ellerini başının arkasında birleştirmesi istenir. Ölçüm, dördüncü interkostal mesafeden gerçekleştirilir. Maksimum inspirasyon ile ekspirasyon arasındaki mesafe (santimetre(cm)) ölçülerek kayıt altına alınır. Ekspansiyon normal şartlar altında beş santimetre ve üzerindedir ve iki buçuk santimetreden az olması anormal kabul edilir (97).

#### 2.1.9. Radyografi

Radyolojik görüntüleme, hastalığın teşhisi, takibi, inflamasyonun ve komplikasyonların değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar. Teşhis ve değerlendirme için direkt grafi, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (99, 100).

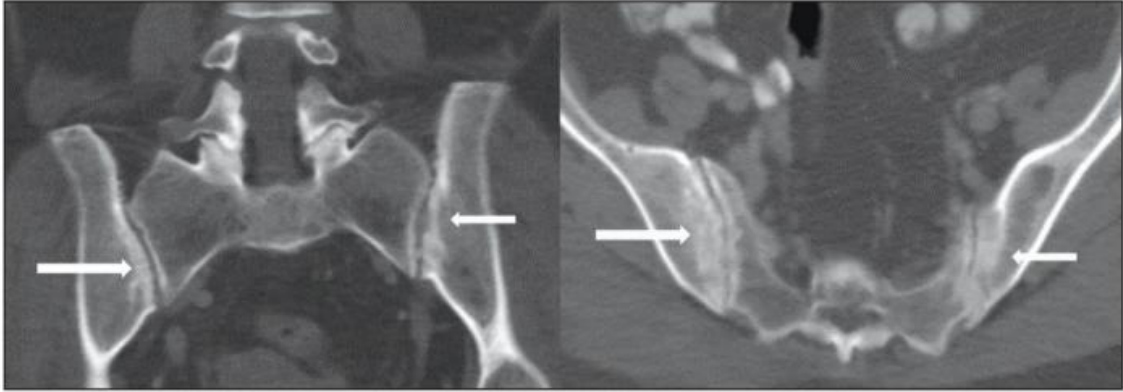
AS'li hastalarda direkt grafi, birçok sağlık merkezinde bulunabilir olması, hızlı ve maliyet açısından ucuz olması nedeniyle genellikle ilk tercih edilen yöntemdir. Direkt grafi, BT ve MRG'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda, sakroileit tespitinde en duyarlı yöntemin MRG olduğu saptanmıştır (101).

MRG, eklemlerde, entezlerde ve kemik iliğinde inflamasyonu saptamada en etkili görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. MRG'nin erken teşhis için inflamasyonu ve hastalık aktivitesini değerlendirmesi, hastalık seyrinin erken döneminde yapısal lezyonları göstermesi, hastalık komplikasyonlarını tespit etmesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmesi gibi birçok faydası vardır (102).

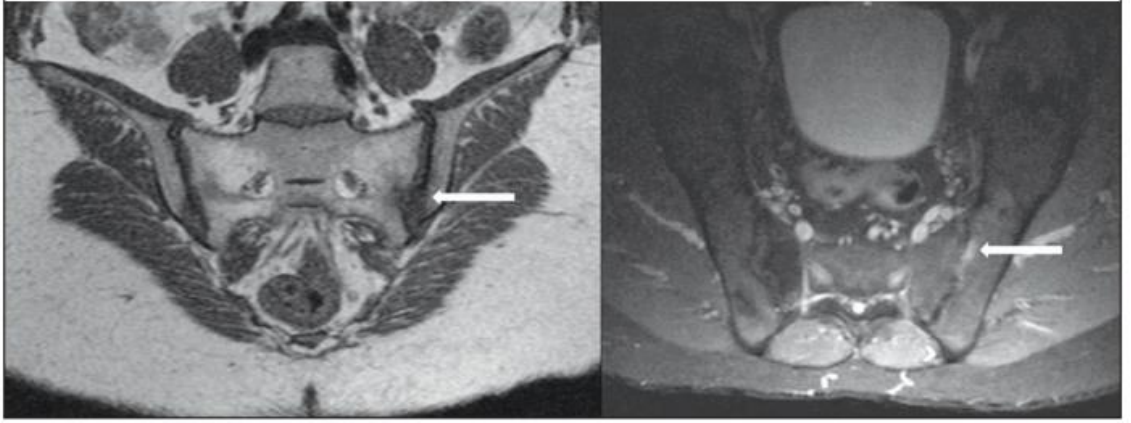
Sakroileit radyografik evrelemesi tablo 10'da özetlenmiştir (103).

**Tablo 10. Sakroileit Radyografik Evreleme**

|                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EVRE 0:</b> Normal                                                                                                                                                                           |
| <b>EVRE 1:</b> Şüpheli değişiklikler                                                                                                                                                            |
| <b>EVRE 2:</b> Minimal anormallik ( eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın ,erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar )                                                                   |
| <b>EVRE 3:</b> Bariz anormallik (erozyon, skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroileit) |
| <b>EVRE 4:</b> Şiddetli anormallik- total ankiloz                                                                                                                                               |



**Şekil 3. Bilgisayarlı Tomografi’de sakroiliak eklem aralığında daralma, eklem yüzlerinde erozyon ve skleroz (ok)**



**Şekil 4. Manyatik Rezonans Görüntüleme’de sol sakroiliak eklem iliak yüzünde ödem (ok)**

BT ve MR görüntülerinde sakroiliak eklem aralığında daralma, eklem yüzlerinde erozyon, skleroz ve ödem şekil 3 ve 4’te gösterilmiştir (104).

AS’de omurgada gözlenen ilk değişiklikler vertebra cisimlerinin köşelerinde erozyon oluşmasıdır. Bu erozyonlar sonucunda vertebra köşelerinin konkav yapısında azalma meydana gelerek vertebra köşeleri kareleşir, parlak hale gelir. Parlak köşeye sahip olan bu lezyonlara ‘‘Romanus Lezyonu’’ denir (105).

Anulus fibrozusunun dış tabakasında ve longitudinal ligamanların derin tabakalarında kemikleşmeyle sindesmofitler meydana gelir. Sindesmofitler omurgada simetrik bir şekilde yukarı doğru ilerleyerek bambu kamışı görünümü oluşturabilir (105).



**Şekil 5. a) Sindesmofit, b) Omurgada kareleşme**



**Şekil 6. Lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme’de Romanus Lezyonu, parlayan köşe(ok)**

Şekil 5’de sindesmofit ve omurgada kareleşme , şekil 6’da MR’da romanus lezyonu, parlayan köşe gösterilmiştir (97, 104).

### 2.1.10. Aktivite ve İzlem İndeksleri

Hastaların ağrı durumlarını, hareket kısıtlılıklarını ve hastalık aktivitelerini anlamak AS'in izlenmesi açısından önemlidir (106).

Aktivite değerlendirmede yaygın olarak kullanılan indeks BASDAI'dir (107). BASDAI, yorgunluk, aksiyel tutulum, periferik eklem tutulumu, entezopati ve sabah tutukluğu gibi altı sorudan oluşan, hastaların kendi değerlendirmelerine dayalı bir ölçektir (Tablo 11) (108).

**Tablo 11. Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI)**

| <b>Geçen hafta ile ilişkili olarak aşağıdaki cümleleri 0-10 arasında puanlayınız.</b> |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Yorgunluğunuzun derecesi sizce kaç?                                                | ( ) |
| 2. Boyun, sırt, kalça ağrınıza kaç puan verirsiniz?                                   | ( ) |
| 3. Boyun, sırt, kalça dışındaki eklem ağrılarınıza kaç puan verirsiniz?               | ( ) |
| 4. Hassas noktalarınızda dokunmak ya da bastırmakla hissettiğiniz ağrının derecesi?   | ( ) |
| 5. Uyandığınızda hissettiğiniz sabah sertliğinizin derecesi?                          | ( ) |
| 6. Sabah sertliğiniz ne kadar sürüyor?                                                | ( ) |
| <b>0:yok, 5: 1 saat, 10: 2 saat ve üzeri</b>                                          |     |

Beşinci ve altıncı soru sabah tutukluğu ile ilgili olup bu soruların ortalaması tek soru olarak değerlendirilir. Toplam puan beşe bölünür. Toplam skor sıfır ile on arasında değişir ve dörtten yüksek skorlar aktif hastalığı gösterir. BASDAI, hastalık aktivitesinin ölçümü açısından ASAS tarafından onaylanmış bir indekstir (109, 110).

BASDAI;

<2,1: düşük hastalık aktivitesi

2,1-3,9: orta hastalık aktivitesi

4-5: yüksek hastalık aktivitesi

>5: çok yüksek hastalık aktivitesi (109, 110).

Hastanın fonksiyonel kısıtlılığını değerlendirmede kullanılan indeks Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)'dir (111). AS'deki işlevle ilgili sekiz soru ve hastanın günlük yaşamla baş edebilme yeteneğini yansıtan iki soru içerir (Tablo 12) (112). Skor beşten yüksekse daha kötü olan fonksiyonel durumu göstermektedir (113).



**Tablo 12. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFi)**

|                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aşağıdaki aktiviteleri ne ölçüde yapabileceğinizi göstermek için lütfen aşağıdaki çizgiler üzerine işaret koyunuz (son bir hafta için).</b> |
| 1. Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>           |
| 2. Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>  |
| 3. Yüksek bir rafa başkasından yardım almadan ya da yardımcı bir araç olmadan uzanabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>          |
| 4. İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>                               |
| 5. Yerde sırtüstü yatarken yardım almadan kalkabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>                                              |
| 6. Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>                                          |
| 7. Her basamağa bir adım atara, merdiven trabzanı veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b> |
| 8. Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>                                           |
| 9. Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri, spor yapabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>                                        |
| 10. Evde ya da iş yerinde, bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz?<br><b>KOLAY 0.....10 İMKANSIZ</b>                        |
| <b>TOPLAM /10 (BASFi SKOR)</b>                                                                                                                 |

Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru (ASDAS), yüksek aktiviteli ancak düşük fonksiyonelliğe sahip AS hastalarını tespit etmek için oldukça spesifik ve hassas bir testtir (114). ASDAS, bel ağrısı, sabah tutukluğu süresi, hastanın genel hastalık aktivitesi değerlendirmesi ve periferik eklem ağrısı/şişliği ile CRP ve ESH'nin birleştirilmesiyle hesaplanır (115).

Hastalık aktivite durumunu belirlemede ASDAS'ın BASDAI'ye üstünlüğü gösterilememiş, ancak alt grup analizinde CRP seviyeleri yüksek olan hasta grubunda ASDAS'ın performansının BASDAI'den daha etkili olduğu belirtilmiştir (116). ASDAS CRP ve ASDAS ESH farklı formüllerle hesaplanır (Tablo 13) (117).

**Tablo 13. Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru(ASDAS) Formülleri**

|                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASDASCRP: $0.12 \times \text{BASDAI 2.soru} + 0.11 \times \text{hasta global} + 0.07 \times \text{BASDAI 3.soru} + 0.06 \times \text{BASDAI 6.soru} + 0.579 \times \ln(\text{CRP}+1)$ . |
| ASDASESH: $0.08 \times \text{BASDAI 2.soru} + 0.07 \times \text{BASDAI 6.soru} + 0.11 \times \text{hasta global} + 0.09 \times \text{BASDAI 3.soru} + 0.29 \times \sqrt{\text{ESR}}$    |

ASDAS 2,1'den fazla ise yüksek hastalık aktivitesi, 3,5'ten yüksek ise çok yüksek hastalık aktivitesi olarak tanımlanırken;  $\text{ASDAS} \geq 2,1$ , anti-TNF tedavisine başlanması için uygun bir eşik değeri olarak değerlendirilmiştir (118).

ASDAS-CRP;

<1,3: düşük hastalık aktivitesi

1,3-2,1: orta hastalık aktivitesi

2,2-3,5: yüksek hastalık aktivitesi

>3,5: çok yüksek hastalık aktivitesi (118).

### 2.1.11. Tedavi

AS tedavisinin temel amacı ağrıyı ve tutukluluğu azaltmak, hareket kısıtlılığını önlemek, deformiteleri engellemek, fonksiyonel kapasiteyi korumak, hastalık aktivitesini kontrol altına almak, olası eşlik edebilecek komorbiditeleri önleyerek hastaların yaşam kalitesini artırabilmektir (119).

Her ne kadar bazı ortak özellikleri olsa da AS her hastada farklı seyrirde ve şiddette görülebilir, bu nedenle tedavi her aşamasında mutlaka bireysel ihtiyaçlara

göre planlanmalıdır. AS'nin en iyi yönetimi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonunu içerir (120, 121).

#### **2.1.11.1. Farmakolojik Tedavi**

**Non-steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):** AS'li hastalar için NSAİİ'ler genellikle ilk tedavi seçeneğidir. AS'li hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık %70-80'i) NSAİİ'lerin kullanımıyla 48-72 saat içerisinde inflamatuvar bel ağrısı ve hareket kısıtlılığı gibi semptomlarda belirgin bir azalma yaşadıklarını bildirmektedir. NSAİİ'ler periferik artritte de etkili bulunmuştur (122).

Yerleşik AS vakalarında NSAİİ tedavisinden sonra remisyon oranları genellikle %11 ile %15 arasında değişmektedir, ancak erken AS vakalarında bu oran %35 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar erken tedavinin önemini göstermektedir. NSAİİ tedavisi ile CRP seviyelerinde anlamlı düşüş olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (123, 124).

Uzun süreli NSAİİ kullanımının omurgada yapısal hasarın ilerlemesini azalttığı bilinse de yan etkilere bakıldığında NSAİİ'nin sürekli kullanımıyla ilgili farklı görüşler oluşmuştur. 2016 yılında ASAS tavsiyelerine göre tedavinin kesilmesi ile semptomların tekrarlaması halinde sürekli kullanım önerilmiştir (125).

Çalışmalar, yüksek akut faz cevabına ve sindesmo fit varlığına sahip olan hastalarda, yüksek dozda NSAİİ tedavisinin ardından radyografik progresyonun yavaşladığını göstermektedir (126). Tedavisi sürecinde gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, hepatik ve alerjik reaksiyon oluşma riskleri açısından dikkatli olunarak semptomları azaltmada tolere edilebilen maximum anti-inflamatuvar doz hedeflenmelidir (127).

**Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar (DMARDs):** Periferik tutulum olan hastalarda sulfasalazin kullanımı önerilmekle birlikte aksiyal tutulumda sentetik DMARD'lar etkisiz olması nedeni önerilmemektedir (128).

**Glukokortikoidler:** AS tedavisinde aksiyal tutulum üzerinde etkinlikleri yoktur. Periferik artrit ve üveit tedavisinde tercih edilmektedir. Güncel tedavi önerilerinde AS hastalarında yeri bulunmamaktadır (129).

**Anti-Tümör Nekrozan Faktör- $\alpha$  Tedavisi (Anti-TNF- $\alpha$ ):** AS tedavisinde onay almış beş adet Anti-TNF-a ajanı bulunmaktadır. Bu ajanlar infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumabdır. Yeterli NSAİİ tedavisi ile hastalık aktivitesinde kontrol sağlanmayan hastalarda Anti-TNF-a tedavileri önerilmektedir (130).

TNF- $\alpha$  bloke edici ajanların etkinliğinin AS ve nr-axSpA'lı hastalarda benzer olduğu saptanmıştır (131). AS'de yapılan çalışmalarda anti-TNF-a tedavileri karşılaştırılarak etkinlikleri arasında fark olmadığı ve güvenlik profili açısından benzer oldukları tespit edilmiştir (132).

Anti-TNF-a ile tedavi edilen AS'li hastalarda tedaviden sonra bakılan MRG'lerde spinal ve/veya sakroiliak eklemdaki akut inflamatuvar lezyonlar üzerinde iyileşme sağladığı görülmüş fakat yapısal hasarın önleminde etkili görülmemiştir (133, 134). Buna karşı son yapılan çalışmalarda eroziv hasar gelişmeden erken dönemde Anti-TNF- $\alpha$  ajanların kullanılmasının yapısal hasarın ilerlemesini önleyebileceği görüşü hakim olmuştur (135).

Anti-TNF- $\alpha$  ajanları ile tedavi edilen hastaların başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyonlara eğilimleri artmaktadır. Hastaların tedaviden önce hem aktif hem de latent tüberküloz açısından değerlendirilip tedavi öncesinde gerekli olduğu durumda tüberküloz profilaksisi verilmelidir (136).

**Anti-TNF'ler dışındaki Biyolojik Ajanlar:** TNF inhibitörleri dışında kullanılan biyolojik ajanlar içinde secukinumab ve ixekizumab (IL17 monoklonal antikoru) yer almaktadır (137). Ayrıca januz kinaz intibitörü olan Tofacitinib ile upadasitinib de yapılan çalışmalarda AS tedavisinde onay almıştır (12, 15). Anti-TNF-a dışı biyolojik ajanların AS tedavisinde Anti-TNF-a ajanları kadar etkinliği olduğuna dair veriler bulunmamaktadır (138, 139).

### 2.1.11.2. Non-Farmakolojik Tedavi

**Eğitim ve Günlük Yaşam Aktivitelerinin Düzenlenmesi:** Hastalara tanı konulduğunda, onlara hastalıkları hakkında eğitim verilmelidir. Hastalığın sürekli bir durum olduğu ve günlük yaşamlarında bazı düzenlemelere ihtiyaç duyabilecekleri belirtilmelidir. Hastalara tedavinin temel amacının postürü ve fiziksel aktiviteyi korumak olduğu anlatılmalıdır. Sigara kullanmamaları gerektiği anlatılmalıdır. Yapılan bir çalışma, sigara içen hastalarda fonksiyonel sonuçların daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (140).

Çalışma koşulları postüre uygun olarak düzenlenmelidir. Boynu ve sırtı destekleyen sandalyeler tercih edilmelidir. Uzun süre masa başında çalışan hastalara belirli aralıklarla bir süre kalkıp dolaşmaları önerilmelidir (141).

AS'de sadece eğitimin hastalık sürecinde etkinliği çok net değildir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, eğitim alan hastalarda üç hafta sonra fonksiyonlarda bir iyileşme gözlemlenmiş, ancak altıncı ayda ağrı veya fonksiyon açısından kontrol grubuna üstünlük görülmemiştir (142).

**Egzersiz:** Egzersiz, AS tedavisinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Günümüzdeki görüşlere göre egzersiz fonksiyonel kapasiteyi korumak ve deformiteleri önleme açısından temel tedavi olarak kabul edilmektedir (143).

#### AS tedavisinde kullanılan egzersizler (144) ;

- ❖ Eklem hareket açıklığı ve postür egzersizleri
- ❖ Germe ve güçlendirme egzersizleri
- ❖ Solunum ve kardiyovasküler kapasiteyi arttırıcı egzersizler

Karapolat ve ark. yaptıkları bir çalışmada yüzme ve yürümenin fonksiyonel kapasiteyi artırdığına dair ek bilgi vermişlerdir (145). Kraag ve ekibi, eğitim ve hastalık hakkında bilgilendirme programı ile birlikte uygulanan bireysel egzersiz programının dört ay içinde kontrol grubuna kıyasla fonksiyonlarda anlamlı bir iyileşme sağladığını rapor etmişlerdir (146).

**Fizik Tedavi Ajanları:** AS'li hastalarda ağrıyı azaltmak ve bu sayede egzersize toleransı artırmak için fizik tedavi yöntemlerinden yararlanılabilir. Bu kapsamda,

elektroterapi, yüzeysel sıcak veya soğuk tedaviler ve derin ısıtıcılar gibi yöntemler kullanılabilir (147). Bu ajanlar ağrıyı hafifletir, kas spazmını azaltır ve yumuşak doku kontraktürlerinin açılması üzerine etkili olurlar (148).

AS'li hastalarda üzerinde en çok çalışma yapılmış fizik tedavi yöntemi kaplıca tedavisi olarak belirlenmiştir. Spa tedavisinde egzersize ek yarar sağladığı yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur (144).

#### **2.1.12. AS'de Kardiyovasküler Tutulum ve Risk**

AS tanısı almış bireylerin, AS olmayan bireylere kıyasla KVH açısından en az %25 artmış bir risk taşıdığı belirlenmiştir (149). AS hastalarında mortalitenin %20-40'ını kardiyovasküler olaylar oluşturmaktadır (150, 151).

AS hastalarının miyokard infarktüsü (MI) ve inme riski genel popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (152).

AS hastalarında artmış KVH riskinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Öncelikle, sürekli yüksek sistemik inflamasyon durumu ve kullanılan tedaviler suçlanmaktadır. İnflamasyon, ateroskleroz ve plak oluşumu arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca, inflamasyonun AS hastalarında aterosklerotik lipid profiliyle de ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (153, 154). AS hastalarında dislipidemi oranının genel topluma göre 1,2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (155). AS hastalarında mevcut olan hareket kısıtlılığı, buna bağlı kilo artışı, dislipidemi ve insülin direnci gibi faktörlerin metabolik sendromun tetiklenmesine neden olabileceği bilinmektedir (156).

KVH'nin en az %80'inin konvansiyonel risk faktörlerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla KVH'ye bağlı morbidite ve mortalite oranında %80-90 azalma görülebilmektedir (157).

Yapılan bir çalışmada axSpA hastalarında yaş, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve diyabetes mellitus (DM) varlığının karotis plaklarının prevalansını artırarak kardiyovasküler riski arttırdığı tespit edilmiştir (158).

Çoğu çalışma akut fazlar ve aktivite indeksleri ile karotis aterosklerozu arasındaki bağlantıyı göstermektedir (155, 159, 160).

Aterosklerotik hastalıklarda EAM'lerden olan psöriasis, üveit ve IBH'nin artan kardiyovasküler risk ve MI ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (161, 162).

AS'de en çok görülen kardiyak anormallikler arasında aortit, aort yetmezliği ve iletici bozuklukları yer alır. Daha nadir görülenler arasında ise perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığı yer almaktadır (163).

## **2.2. Kardiyovasküler Riski Etkileyen Değişkenler**

KVH'lar dünya genelindeki tüm ölümlerin yaklaşık %32,0'inden sorumlu olup yılda yaklaşık 17,9 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (164). Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve küreselleşme KVH için değiştirilemez risk faktörleridir; ancak obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, hareketsiz yaşam tarzı, sağlıklı beslenme ve sigara kullanımı gibi faktörler değiştirilebilir risk faktörleridir (165).

KVH riskini değerlendirmek için çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Framingham risk skoru ve Sistemik Koroner Risk Tahmini (SCORE) risk sistemi, bu algoritmaların örnekleri arasında yer alır (166, 167).

KVH'da risk değerlendirmesi için toplam vücut yağını, vücut yağ dağılımını ve vücut bileşimini değerlendirmek için antropometrik ölçümler, antropometrik indeksler ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilir (168).

**Vücut Kitle İndeksi (VKI):** VKI vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine ( $m^2$ ) bölünmesiyle hesaplanır. VKI'nin  $30 \text{ kg}/m^2$  veya daha fazla olması obezite varlığını gösterir (169).

### **VKI sınıflamasında;**

- ❖ 18,5 ve altı: Zayıf.
- ❖ 18,5 - 24,9: Normal kilolu.
- ❖ 25,0 – 29,9: Fazla kilolu.
- ❖ 30 – 34,9: Obez (birinci derece obezite)
- ❖ 35 – 39,9: Aşırı obez (ikinci derece obezite)

❖ 40 ve üstü: Morbid obez (üçüncü derece obezite) (170).

Abdominal yağlanmanın değerlendirilememesi, obezitenin izlenmesinde önemli bir değişken olması nedeniyle VKI parametresinin önemli bir eksikliğidir (171). Yapılan araştırmalarda KVH ve risk değerlendirmesinde sagittal abdominal çap, bel çevresi, bel/boy oranı gibi vücut yağ dağılımını değerlendiren antropometrik ölçümler ile visseral adipozite indeksi (VAI) gibi güncel antropometrik indekslerin VKI'den daha güçlü gösterge olduğu bildirilmiştir (172-178).

Yeni kanıtlar metabolik olarak sağlıklı olan bireylerin beden yapılarının da KVH hastalık gelişimi açısından riskli bir grup olarak takip edilmesi gerektiğini göstermektedir (179).

**Bel Çevresi:** Son yıllarda, tek başına bel çevresinin ölçülmesinin karın yağ dağılımının bir göstergesi olarak kullanımı önem kazanmıştır (180). Abdominal subkutan ve visseral yağ dokusu, metabolik denge üzerinde farklı etkilere sahiptir; ancak bu dokuların yüksek oranlarda bulunması ve dağılımları, kardiyometabolik hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (181).

Bel çevresi ölçümü son palpasyonla belirlenen en alt kosta ile iliyak krest arasındaki merkezi noktadan gerçekleştirilir. Bel çevresinin kadınlarda 80 cm'den, erkeklerde ise 94 cm'den büyük olması metabolik komplikasyon riskini ifade ederken, kadınlarda 88 cm'den büyük olması ve erkeklerde 102 cm'den büyük olması yüksek risk grubunu temsil etmektedir (169).

Abdominal adipozite proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artmasına neden olur ve bu durum artan KVH riskiyle ilişkilendirilir (182).

Çin'de yapılan bir araştırmada, bel çevresinin kardiyometabolik risk faktörü olan anormal kan basıncını öngörmeye her iki cinsde de en güçlü belirleyici olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bel çevresi kadınlarda dislipidemiye öngören en güçlü antropometrik ölçü olarak da belirlenmiştir (173). Başka bir çalışmada, bel çevresi ve bel/boy oranı gibi abdominal obezite ölçümlerinin, VKI'den bağımsız olarak KVH'lara bağlı ölüm riskini daha iyi öngördüğü bulunmuştur (182).

Bel çevresinin subkutan ve visseral yağ birikimini ayırt etmede başarısız olması önemli bir kısıtlılıktır (174).

**Bel/Boy ve Bel/Kalça Oranları:** Bel/boy oranı ve bel/kalça oranı özellikle abdominal yağ dağılımının değerlendirilmesinde kullanılır. Bel/kalça oranının erkeklerde  $\geq 0,90$ , kadınlarda  $\geq 0,85$  olması yüksek metabolik komplikasyon riskini göstermektedir (169).

Araştırmalar, kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerin bel/boy oranı ve bel/kalça oranının, hastalığı olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (172, 183). Ancak, bel/kalça oranı santral adipoziteyi doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Çünkü bu oranın yüksek olması, sadece bel çevresinin yüksek olması ile değil aynı zamanda düşük kalça çevresi ile de ilişkili olabilir (184).

Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada, her iki cinsiyette de bel/boy oranının on yıllık koroner kalp hastalığı insidansı ile diğer ölçümlere kıyasla daha güçlü bir ilişki gösterdiği ve bu ölçümün yüksek koroner kalp hastalığı riskini en iyi tahmin eden antropometrik yöntem olduğu rapor edilmiştir (185).

**Sagittal Abdominal Çap ve Transvers Abdominal Çap:** Sagittal abdominal çap, L4-L5 vertebra seviyesinde abdomenin anteroposterior çapını ölçen antropometrik bir yöntemdir. Transvers abdominal çap ise umblikus seviyesinde abdomenin en geniş açıklığı olan ölçümdür (181). Yapılan bir çalışmada düşük KVH riskine sahip gruptaki bireylerin sagittal abdominal çapları, orta ve yüksek risk grubundakilerden anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (167).

Sagittal abdominal çapın visseral yağ miktarıyla yüksek derecede korelasyon göstermesi önemli bir avantajdır. Ancak, özel bir alet gerektirmesi ve ölçümünün diğer yöntemlere göre zor olması dezavantaj oluşturmaktadır (181).

**Dislipidemi:** Büyük çalışmalar, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) plazma seviyelerindeki artışın aterosklerozla ilişkili olduğunu ve bu seviyelerin düşürülmesi durumunda aterosklerozun azaldığını göstermektedir. Trigliserid açısından zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçmekte, inflamatuvar süreci artırmakta ve ekstrasellüler matriks birikimine neden olmaktadır. Plazma total kolesterol seviyesinde %10'luk bir azalma, beş yıllık KVH insidansında %25'lik bir azalma ile ilişkilidir (186).

HDL kolesterol, damar duvarındaki kolesterolü toplayarak ve katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı koruyucu bir etki göstermektedir (187).

Son zamanlarda, trigliserit (TG)/HDL-K oranının, sağlıklı bireylerde insülin direncini ve kardiyometabolik riski belirlemek için basit bir yöntem olarak önerildiği görülmektedir. Bir vaka kontrol çalışması, yüksek TG/HDL-K oranının miyokard enfarktüsü riskini güçlü bir şekilde öngörebileceğini ortaya koymuştur (188).

**Sigara:** Sigara kullanımının metabolik sendrom, kalp damar hastalıkları, kanserler gibi bir dizi sağlık sorununa olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (189, 190).

Sigara kaynaklı kalp ve damar hastalıklarının temelini oluşturan faktörler arasında sigaranın neden olduğu oksidatif stres, insülin direnci ve sempatik sinir aktivasyonu bulunmaktadır (191).

Sigara kullanımının kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm ve hastalık gelişmesinde önemli bir rolü vardır. Sigara kullanımının kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm ve hastalık gelişmesinde önemli bir katkısı bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Araştırmalar, aktif sigara içicilerinde koroner arter hastalığı gelişme riskinin %80 arttığını, pasif içicilerde bile bu riskin %30 arttığını belirtmektedir (192).

**Kronik Hastalıklar:** HT, KVH'a ek olarak kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, inme ve böbrek yetersizliği gibi diğer durumlar için de oldukça önemli bir risk faktörüdür. Tüm aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. Kan basıncında artış, aterosklerozun patogeneğinde endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak rol oynamaktadır. Araştırmalar, kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığını göstermektedir. Bu nedenle, kan basıncının kontrol altında tutulması, hem başlangıçta hem de mevcut durumun kötüleşmesini önlemede hayati bir öneme sahiptir (192, 193).

Birçok klinik çalışma, ateroskleroz oluşumu ve KVH gelişiminde bir risk faktörü olarak diyabetin önemli bir yer aldığını göstermiştir. DM'de sürekli hiperglisemi,

ileri glikoliz son ürünlerinin üretiminde artışa neden olarak arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. DM tanılı hastalarda DM tanısı olmayan hastalara kıyasla kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskinde iki ile altı kat artış olduğu bulunmuştur (192, 194).

Kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla böbrek hastalığı ile ilişkilidir ve böbrek hastalığına bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir (195). Artmış kardiyovasküler sonuçlarımlarla ilişkilendirilen inflamasyon ve oksidatif stres; plak oluşumu ve plak rüptürü patogeneğinde rol oynayan ana mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (196, 197). Ayrıca, kronik böbrek hastalığında görülen artmış mineralokortikoid salınımı ve bozulmuş kemik metabolizması da kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar arasındadır (198, 199).

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri tablo 14’te, risk değerlendirmede kullanılan antropometrik ölçümler tablo 15’te sınıflandırılmıştır (200, 201).

**Tablo 14. Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörlerinin Sınıflaması**

| <b>Değiştirilemez Risk Faktörleri</b>                        | <b>Değiştirilebilir Risk Faktörleri</b>                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1. Yaş                                                       | 1.Diyabetes mellitus ve kan şekeri disregülasyonu         |
| 2. Cinsiyet                                                  | 2.Sigara                                                  |
| 3. Birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığı öyküsü | 3.Hipertansiyon                                           |
|                                                              | 4.Dislipidemi                                             |
|                                                              | 5.Sedanter yaşam, obezite veya visseral yağlanma          |
|                                                              | 6.Psikososyal faktörler                                   |
|                                                              | 7.Meyve ve sebze tüketiminin az olması                    |
|                                                              | 8.Alkol kullanımının önerilen miktarların üzerinde olması |
|                                                              | 9.Fiziksel aktivitenin az olması                          |

**Tablo 15. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Değerlendirmesinde Kullanılan Antropometrik İndeksler**

| Kısaltma       | İngilizce                            | Türkçe                     | Formül                                                                                                                          |
|----------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BMI</b>     | Body mass index                      | Beden kitle indeksi        | Vücut ağırlığı (kg)/ (boy uzunluğu (m)) <sup>2</sup>                                                                            |
| <b>ABSI</b>    | A body shape index                   | Beden şekil indeksi        | Bç (cm)/(BKİ <sup>2/3</sup> x boy uzunluğu(m) <sup>1/2</sup> )]                                                                 |
| <b>VAI</b>     | Visceral adiposity index             | Visseral adipozite indeksi | Erkek:<br>Bç(cm)/36,58+(1,88×BKİ)]*(Tg/1,03)<br>*(1,31/HDL)<br><br>Kadın:<br>Bç(cm)/(36,58+(1,88×BKİ)]*(Tg/0,81)<br>*(1,52/HDL) |
| <b>BAI</b>     | Body adiposity index                 | Vücut adipozite indeksi    | [Kç (cm)/boy uzunluğu (m)] <sup>1,5</sup> -18                                                                                   |
| <b>LAP</b>     | Lipid accumulation produc            | Lipid birikim ürünü        | Erkek: Bç (cm)-65]*[Tg (mmol/L)] Kadın:<br>Bç (cm)-58]*[Tg (mmol/L)]                                                            |
| <b>CI</b>      | Conicity index                       | Koniklik indeksi           | Bç (m)/0,109 [ağırlık (kg)/boy (m)] <sup>1/2</sup>                                                                              |
| <b>BRI</b>     | Body roundness' index                | Vücut yuvarlaklık indeksi  | 365,2-365,5 [(1 -(((Bç/2π) <sup>2</sup> )/[(0,5xboy uzunluğu) <sup>1/2</sup> ]) <sup>1/2</sup>                                  |
| <b>AVI</b>     | abdominal volume index               | Abdominal hacim indeksi    | aVI=[2*Bç2(cm)+0,7×(Bç/Kç)2(cm)]/1000                                                                                           |
| <b>TyG</b>     | Triglycerides-glucose Index          | Trigliserit/glukoz indeksi | ln (Tg*AKŞ/2)                                                                                                                   |
| <b>Tyg-BMI</b> | Triglyceride glucose-body mass Index | Trigliserit/glukoz-BK      | Tyg indeks*BK                                                                                                                   |

BÇ: Bel çevresi; TG: Trigliserid; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; KÇ: Kalça çevresi; AKŞ: açlık kan şekeri, m: metre, cm: santimetre

### 2.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Önerileri

Toplumsal düzeyde yaşam tarzı değişiklikleri, korunma önlemlerinin bir parçasıdır. Kalp ve damar hastalıkları riski orta ile yüksek olan bireylerde koruyucu tedbirlerin uygulanması ve risk faktörlerinin düzeltilmesi hedeflenir (202, 203).

Korunma, birincil ve ikincil olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Kanıtlanmış KVH'ı olan hastalarda ikincil koruma; hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet veya dislipidemi gibi birden fazla risk faktörünü içeren ve KVH gelişme riski orta ile yüksek olan bireyler birincil koruma kapsamındadır (204).

Son yıllarda özellikle kan basıncı ve sigara gibi risk faktörleriyle mücadele sonucunda KVH'a bağlı ölümlerde önemli bir azalma kaydedilmiştir. Ancak, obezite ve tip 2 diyabetin artış göstermesi nedeniyle, KVH hala önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir (204).

#### **KVH 'lardan korunma önlemleri;**

- ❖ Sigara kullanmama
- ❖ Yeterli düzeyde fiziksel aktivite
- ❖ Sağlıklı beslenme
- ❖ Fazla kilodan kaçınma, VKİ 20-25 kg /m<sup>2</sup> olması
- ❖ Bel çevresi erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm olması
- ❖ Kan basıncı <140/90 mmHg olması
- ❖ Total kolesterolün <190 mg/dl olması
- ❖ Normal glukoz metabolizması (204).

LDL tedavinin odak noktasıdır. Çok yüksek risk grubundaki bireylerde LDL seviyesi 70 mg/dl'nin altında, yüksek risk grubundaki bireylerde LDL seviyesi 100 mg/dl'nin altında, düşük-orta risk grubundaki bireylerde ise LDL seviyesinin 115 mg/dl'nin altında olması amaçlanır. HDL-K ve TG için belirlenmiş bir hedef değer yoktur. Ancak, erkeklerde HDL-Kolesterol seviyesinin 40 mg/dL'den yüksek, kadınlarda ise 45 mg/dL'den yüksek olması düşük riski ile ilişkilendirilir. TG seviyesinin 150 mg/dL'nin altında olması düşük riskle ilişkilendirilir (204).

KVH riskini artıran faktörlerden biri erken yaşta (birinci derece erkek yakınlarında 55 yaşından önce veya kadın yakınlarında 65 yaşından önce) kanıtlanmış KVH geçmişi olan aile öyküsüdür (205).

Tedaviye uyum ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlamak için psikososyal risk faktörleri son derece önemlidir. KVH riski yüksek olan kişilerde psikososyal risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunma için klinik görüşme veya standart anketler kullanılması önerilir (204).

### 2.3. Visseral Adipozite İndeksi(VAİ)

Visseral adipozite indeksi (VAİ), matematiksel bir ölçümdür ve antropometrik ve fonksiyonel parametreleri içerir (22).

VAİ değeri, visseral yağın fonksiyonunu değerlendirmek için bel çevresi, VKİ ve lipitler gibi geleneksel parametrelere kıyasla daha yüksek hassasiyet ve özgünlüğe sahiptir. Bu nedenle, kardiyometabolik risk oranlarını değerlendirmede faydalı olduğu vurgulanmıştır (22).

VKİ, bel çevresi, TG ve HDL-K değerleri ile kadınlar ve erkekler için standartize edilmiş ayrı formüller ile hesaplanır (22).

**Tablo 16. Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) Hesaplama Formülleri**

|                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VAİ Kadınlarda:</b> $[\text{Bel çevresi (cm)} / (36,58 + (1,89 \times \text{VKİ}) ) \times [\text{Trigliserid (mmol/L)} / 0,81] \times [1,52 / \text{HDL (mmol/L)}]$ |
| <b>VAİ Erkeklerde:</b> $[\text{Bel çevresi (cm)} / (39,68 + (1,88 \times \text{VKİ}) ) \times [\text{Trigliserid (mmol/L)} / 1,03] \times [1,31 / \text{HDL (mmol/L)}]$ |

**Tablo 17. Visseral Adipozite İndeksi (VAI) Risk Skorlaması**

|                 |            |
|-----------------|------------|
| <b>1. dilim</b> | 0,28-1,17  |
| <b>2. dilim</b> | 1,18-1,47  |
| <b>3. dilim</b> | 1,48-2,02  |
| <b>4. dilim</b> | 2,03-10,42 |

VAİ;

0,28-1,17: Normal visseral yağ düzeyi

1,18-1,47: Hafif artmış visseral yağ düzeyi

1,48-2,02: Orta dercede artmış visseral yağ düzeyi

>2,02: Yüksek visseral adipozite (206) .

### **2.3.1. VAI ve Kardiyovasküler Risk Arasındaki İlişki**

VAİ değeri, visseral yağ fonksiyonunu değerlendirmek için bel çevresi, VKI ve lipidler gibi geleneksel parametrelere kıyasla daha yüksek hassasiyet ve özgünlüğe sahiptir. Bu nedenle, kardiyometabolik risk oranlarını değerlendirmede faydalı olduğu vurgulanmıştır (22).

Başka bir çalışmada VAI değerlerinin artmış adipositokin üretimi, proenflamatuvar aktivite, insülin duyarlılığında bozulma, artmış diyabet riski, dislipidemi, HT, ateroskleroz ve bunlarla ilişkili KVH riski ve yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (207).

Amato ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, insülin duyarlılığı ile bel çevresi ve VKI arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, yeni bir parametre olan VAI'nin MRG ile değerlendirilen visseral yağ dokusu ve kardiyometabolik risk arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (22).

VAİ'nin KVVH riskini belirlemede kullanışlı bir araç olabileceği düşünölmektedir. Ancak bu sonuçları doğrulamak için daha geniş hasta gruplarını kapsayan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (208).

## **2.4. OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM**

### **2.4.1. Tanım**

Obezitenin dünya genelinde giderek artan bir sıklığa sahip olması, çağımızda gelişmiş ve gelişmekte olan ölkelerde yaşamı tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan obezite tanımı, "sağlığı bozacak derecede yağ dokusunda anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesi" olarak belirtilmiştir (209, 210). Tablo 18'de de obezite sınıflaması gösterilmiştir (209).

Vücut yağ miktarını doğrudan kilo olarak belirlemek zor olduğu için obezite tanımında VKİ kavramı kullanılmaktadır. Bu endeks, vücuttaki yağ miktarını boy ve kilo arasındaki oran üzerinden tahmin etmeye yardımcı olur ve obeziteyi değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir araçtır (211).

**Tablo 18. Dünya Sağlık Örgütüne Göre Obezite Sınıflaması**

| <b>Sınıflandırma</b>  | <b>BKI (kg/ m<sup>2</sup>)</b> |
|-----------------------|--------------------------------|
| <b>Düşük kilo</b>     | <18,5                          |
| <b>Normal aralık</b>  | 18,5-24,9                      |
| <b>Fazla kilolu</b>   | ≥25,0                          |
| <b>Preobez</b>        | 25-29,9                        |
| <b>OBEZ</b>           | ≥ 30,0                         |
| <b>Obez sınıf I</b>   | 30,0-34,0                      |
| <b>Obez sınıf II</b>  | 35,0-39,9                      |
| <b>Obez sınıf III</b> | ≥ 40                           |

BKI: beden kitle indeksi

#### **2.4.2. Epidemiyoloji**

Son yıllarda dünya genelinde obezite prevalansı önemli ölçüde artmıştır. 1980 ile 2008 yılları arasında, küresel obezite prevalansı yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır. 2008 yılı DSÖ verilerine göre, dünya genelinde 20 yaşından büyük yetişkinlerin %35'i aşırı kilolu iken, erkeklerin %10'u ve kadınların %14'ü obez olarak belirlenmiştir (212). 2015'te DSÖ tarafından açıklanan verilere göre tüm yaş gruplarında fazla kilolu oranları erkeklerde %30, kadınlarda ise %40'lara ulaşmışken obezite oranı ise %15'lere yükselmiştir (213).

DSÖ'ye göre dünya nüfusunun %65'inden fazlasının aşırı kilolu olduğu ve obezitenin ağırlıktan daha fazla hastalığa ve ölüme yol açtığı düşünülmektedir (214).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda obezite ( $VKI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) prevalansı kadınlarda yaklaşık %36, erkeklerde % 21,5, genel popülasyonda ise %25 olarak belirlenmiştir (215). Yine yapılan başka bir çalışmada kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 olarak belirlenmiştir (216).

### 2.4.3. Etiyopatogenez

Obezite, enerji alımındaki artış veya enerji harcamasındaki azalma gibi enerji homeostaz dengesinin bozulması sonucunda oluşur. Obezitenin gelişiminde genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen yer alır (211).

Bilimsel araştırmalar, obeziteye genetik yatkınlığın rolünün %40 ile %70 arasında olduğunu göstermektedir (217). Bir bireyin ebeveynlerinden birisi obez ise kişinin obezite riski üç-dört kat, İki ebeveynin de obez olması durumunda ise risk on kattan fazla artış göstermektedir (218, 219). Obeziteye yatkınlığa yol açan yüzlerce gen belirlenmiş olsa da klinikte genetik taramanın bir anlamı yoktur. Çünkü genlerin etkili olabilmesi için çevresel faktörlerin etkisiyle aktive edilmesi gereklidir. Prader-Willi ya da Bardet-Biedl sendromu gibi sendromik obezitetler bu duruma istisna oluşturmaktadır (220).

Sosyoekonomik ve çevresel etkenlerin obezite gelişimindeki etkisi yaklaşık olarak %30 civarındadır. Obezite, gelir ve eğitim düzeyi yüksek bireylerde daha az görülme eğilimindedir. Bu durum, ırk, etnik köken ve cinsiyetten bağımsızdır (221).

### 2.4.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan glukoz intoleransı veya DM, abdominal obezite, dislipidemi, HT ve KVH gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu ölümcül bir endokrinopati olarak ifade edilir (222, 223). Metabolik sendromun başlıca kriterleri, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu, HT, abdominal obezite, vasküler inflamasyon, protrombotik durum ve insülin direncidir (224, 225, 226).

MS yanlış beslenme alışkanlıkları ve artan sedanter yaşam tarzıyla birlikte tüm dünyada giderek daha yaygın bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. MS'lu bireyler KVH ve DM açısından artmış risk altındadır (227, 228, 229).

Metabolik sendromun en önemli kriterlerinden olan obezitenin sıklığındaki artış ile MS sıklığında ciddi bir artış olmuştur (230).

**Tablo 19. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-1999 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aşağıdakilerden en az biri:</b><br><br>1. Aşikâr diabetes mellitus<br><br>2. İnsülin direnci<br><br>3. Bozulmuş glukoz toleransı ve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Aşağıdakilerden en az ikisi:</b><br><br>4. Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL)<br><br>5. Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m <sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte > 0,90, kadında > 0,85)<br><br>6. Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)<br><br>7. Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 µg/dakika veya albumin/kreatinin oranı 30 mg/g) |

BKİ: Beden kitle indeksi; HDL: High-density lipoprotein

**Tablo 20. National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III-2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aşağıdakilerden en az üçü:</b><br><br>1. Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$ mg/dL)<br><br>2. Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)<br><br>3. Hiperglisemi (açlık kan glukozu $\geq 110$ mg/dL)<br><br>4. Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)<br><br>5. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

HDL: High-density lipoprotein

DSÖ'ye göre metabolik sendrom tanı kriterleri tablo 19'da (224, 231, 232, 233); national cholesterol education programına göre de tablo 20'de özetlenmiştir (223, 231, 232, 233).

**İnsülin Direnci ve Tip 2 DM:** İnsülin direnci, özellikle MS'un oluşumunda önemli bir rol oynadığı için kardiyovasküler risk artışında önemli bir faktördür (234).

Yüksek insülin seviyeleri, obezite, aşırı karbonhidrat alımı ve yüksek insülin dozları gibi faktörler insülin reseptörlerinin sayısını ve duyarlılığını azaltabilir. Bu durumda, karaciğerden glukoz üretimi kontrol altına alınamaz ve lipojenik yol aktive olarak trigliserid seviyelerinde artışa neden olabilir (226).

Tip 2 DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransını içeren glukoz metabolizma bozukluğu MS tanımlarında yer alan başlıca kriterlerden biri olarak kabul edilir. Çalışmalar, MS ve tip 2 DM gelişim riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmektedir (235, 236, 237).

**Hipertansiyon:** Metabolik sendromun bileşenlerinden biri olan HT, temel kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir ve sol ventrikül hipertrofisine neden olması durumunda riski daha da artırır. MS ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişkide, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi HT da sorumlu tutulmaktadır (238).

İnsülin direnci durumunda nitrik oksit yapımı bozulur, vazodilatasyon engellenir ve HT oluşur (239). Sempatik sinir sisteminin uyarılmasının yanı sıra damar düz kaslarının proliferasyonu, endotel fonksiyon bozuklukları ve plazma renin-anjiyotensin sistemindeki artış gibi faktörler hipertansiyona yol açar (226).

**Dislipidemi:** Aterojenik dislipidemi MS'lu hastalarda kardiyovasküler olayların sık görülmesinin en temel sebebi olarak bilinmektedir (240, 241).

Abdominal obezitesi olan kişilerde insülin direncinin varlığında hormona duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamamaktadır (242). Adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı artar. Bu yağ asitleri, karaciğere fazla miktarda ulaşır ve trigliseridden zengin ve Apo B içeren VLDL üretimini artırır (243).

Obez kişilerde artmış enzim aktiviteleri ile anti-aterojen özellikte olan HDL-K katabolizması hızlanır (242). Trigliseridden zengin HDL-K daha hızlı yıkılmaya eğilimlidir. Bu sebeple TG seviyesi yüksek olan kişilerde HDL-K değerleri daha düşük görülme eğilimindedir (238).

## 2.5. Aterojenik İndeks (AI)

Aterojenik indeks (AI), kardiyovasküler hastalık riskini ve dislipidemiyi iyi yansıtan bir indekstir (244). AI TG'in HDL'ye logaritmik oranı ile hesaplanır. Majör

kardiyovasküler ölüm sebebi olan hastalıklarda kuvvetli bir öngörücü olarak gösterilmiştir (244, 245). Koroner arter hastalığı ve plazma aterosklerozunu öngörmede önemli bir yere sahiptir (246). PAI'nin insülin direnci ve KVVH'da risk ile olan ilişkisi birçok çalışmada da gösterilmiştir (247, 248).

$$PAI = \log_{10} (TG/HDL-K) \quad (244,245)$$

PAI;

<0,11: Düşük kardiyovasküler risk

0,11-0,21: Orta derece kardiyovasküler risk

>0,21: Yüksek kardiyovasküler risk (246).

## 2.6. Koniklik İndeksi (KOİ)

Koniklik indeksi (KOİ), obezite ve vücut yağ dağılımının göstergelerinden biridir. KVVH riskini belirlemede bel çevresi, bel kalça oranı gibi parametrelerden daha ayırt edici olduğu gösterilmiştir (249). Yapılan birçok çalışmada KOİ ile KVVH risk faktörleri arasındaki ilişkinin diğer antropometrik ölçümlerden daha güçlü olduğu gösterilmiştir (250).

$$KOİ = \frac{\text{Bel Çevresi (m)}}{\sqrt{0.109} \sqrt{\text{Ağırlık(kg)/boy uzunluğu(m)}}} \quad (251).$$

KOİ;

<1,18: Normal yağ dağılımı, düşük kardiyovasküler risk

1,18-1,25: Artmış abdominal yağlanma, orta derece kardiyovasküler risk

>1,25: Yüksek visseral obezite ve yüksek kardiyovasküler risk (249).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Toplantı tarihi: 19.04.2024, Toplantı numarası: 2024/2, Toplantı saati: 09:30, Karar sayısı: 2024/14).

#### 3.2. Çalışma Grubu

Çalışma için 01/01/2020-18/04/2024 tarihleri arasındaki axSpA tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza AFSÜ Tıp Fakültesi etik kurulundan 19/04/2024 tarih ve 2024/14 protokol sayılı onay alındıktan sonra AFSÜ Romatoloji polikliniklerine başvuran axSpA tanısı almış başka bir komorbid hastalığı olmayan 18-65 yaş aralığında 168 hasta ve aynı tarih aralığında AFSÜ İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 18-65 yaş aralığında hiçbir komorbid hastalığı olmayan 101 sağlıklı birey dahil edildi. Aksiyel spondiloartrit tanılı hastalar kendi aralarında radyografik-axSpA (r-axSpA) ve nonradyografik-axSpA (nr-axSpA) olarak iki kola ayrıldı. R-axSpA kolunda 112 hasta, nr-axSpA kolunda 56 hasta bulunmaktaydı.

AxSpA grubunda 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri bireyler, DM,HT,KVH gibi herhangi bir komorbid hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubunda komorbid hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı, sağlıklı 18-65 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edildi.

Dahil etme kriterleri;

- ❖ 18-65 yaş arası kadın ve erkekler
- ❖ Vaka grubunda aksiyel spondiloartrit tanısı olan hastalar
- ❖ Sağlıklı kontrol grubunda bilinen komorbid hastalığı olmayan kişiler

Dışlama Kriterleri;

- ❖ 18 yaş altında ve 65 yaşın üstünde olan kişiler
- ❖ DM, HT, KVH gibi herhangi bir komorbid hastalığı olan hastalar

### 3.3. Çalışma Planı

Hastaların; yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, VKI, aktif sigara içiciliği, sigara paket yılı, ailede KVH öyküsü, HDL, TG, LDL, biyolojik DMARD ve hedefe yönelik sentetik DMARD veya NSAIİ kullanımı, hastalık süresi, ekstraartiküler tutulumu, HLA-B27, BASDAI indeksi, ASDAS-CRP indeksi, CRP ve sedimentasyon değeri kaydedildi.

Bel çevresi, VKI, TG ve HDL değerleri kullanılarak VAI, HDL ve TG değerleri kullanılarak AI, bel çevresi, kilo, boy uzunluğu kullanılarak KOİ var olan formül sistemleri ile hesaplandı.

Vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubunda demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. VAI, AI ve KOİ üzerinden kardiyovasküler risk açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda vaka grubu da r-axSpA ve nr-axSpA olarak iki kola ayrılarak demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandı. VAI, AI ve KOİ üzerinden kardiyovasküler risk açısından karşılaştırıldı. Son olarak da demografik, klinik ve laboratuvar nicel parametreler ile VAI, AI ve KOİ arasındaki korelasyon analizi yapıldı.

Bu çalışmada axSpA'nın sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak KVH riski üzerine etkisi ve axSpA'da radyografik ve klinik bulguların KVH riski üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskalwallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

**Tablo-21. Aksiyel Spondiloartrit Tanılı Hastaların ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin ve Komorbiditelerinin Dağılımı**

|                                     |                  | Min-Mak      | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|-------------------------------------|------------------|--------------|--------|-------------|
| Yaş                                 |                  | 18,0 - 65,0  | 41,0   | 41,5 ± 10,8 |
| Cinsiyet                            | Kadın            |              |        | 142 52,8%   |
|                                     | Erkek            |              |        | 127 47,2%   |
| Boy (m)                             |                  | 1,54 - 1,9   | 1,68   | 1,68 ± 0,08 |
| Ağırlık (kg)                        |                  | 45,0 - 172,0 | 78,0   | 78,1 ± 14,6 |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )            |                  | 18,5 - 54,2  | 27,3   | 27,6 ± 4,7  |
| Bel Çevresi (cm)                    |                  | 60 - 130     | 90     | 90 ± 10     |
| Ekstra Artiküler Tutulum            | (-)              |              |        | 141 83,9%   |
|                                     | Üveit            |              |        | 21 12,5%    |
|                                     | Psöriasis        |              |        | 3 1,8%      |
|                                     | İBH              |              |        | 3 1,8%      |
| Aktif Sigara Kullanımı              | (-)              |              |        | 200 74,3%   |
|                                     | (+)              |              |        | 69 25,7%    |
| Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl) |                  | 0,0 - 27,0   | 0,0    | 3,4 ± 6,0   |
| Ailede KVH Öyküsü                   | (-)              |              |        | 176 65,4%   |
|                                     | (+)              |              |        | 93 34,6%    |
| Tanı                                | R-AXSPA          |              |        | 112 41,6%   |
|                                     | NR-AXSPA         |              |        | 56 20,8%    |
|                                     | Sağlıklı Kontrol |              |        | 101 37,5%   |

VKI: Vücut kitle indeksi, m: metre, kg: kilogram, m<sup>2</sup>:metre kare, cm: santimetre , İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, R-AXSPA: Radyografik aksiyel spondiloartropati, NR-AXSPA: Nonradyografik aksiyel spondiloartropati

**Tablo-22. Aksiyel Spondiloartrit Tanılı Hastaların Laboratuvar Bulguları, Tedavi, VAI, Aİ ve KOİ Analizi**

|                           |                                                                   | Min-Mak      | Medyan | Ort.±ss/n-%  |       |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------------|-------|
| BASDAI                    |                                                                   |              |        |              |       |
| <2.1                      |                                                                   |              |        | 61           | 36,3% |
| 2.1-3.9                   |                                                                   | 0,4 - 5,8    | 2,4    | 88           | 52,4% |
| 4-5.0                     |                                                                   |              |        | 13           | 7,7%  |
| >5                        |                                                                   |              |        | 6            | 3,6%  |
| ASDAS-CRP                 |                                                                   |              |        |              |       |
| <1.3                      |                                                                   |              |        | 49           | 29,2% |
| 1.3-2.1                   |                                                                   | 0,6 - 3,7    | 1,5    | 95           | 56,5% |
| 2.2-3.5                   |                                                                   |              |        | 21           | 12,5% |
| >3.5                      |                                                                   |              |        | 3            | 1,8%  |
| HLA-B27                   | Negatif                                                           |              |        | 50           | 29,8% |
|                           | Pozitif                                                           |              |        | 118          | 70,2% |
| CRP (mg/l)                |                                                                   | 0,1 - 52,0   | 3,2    | 5,9 ± 7,6    |       |
| Sedimentasyon (mm/saat)   |                                                                   | 1,0 - 58,0   | 10,0   | 14,4 ± 12,1  |       |
| HDL (mg/dl)               |                                                                   | 22,0 - 87,0  | 47,0   | 46,8 ± 10,3  |       |
| Trigliserid (mg/dl)       |                                                                   | 38,0 - 369,0 | 120,0  | 134,8 ± 58,1 |       |
| LDL (mg/dl)               |                                                                   | 63,0 - 220,0 | 108,5  | 114,2 ± 27,0 |       |
| VAİ                       |                                                                   | 0,3 - 10,7   | 1,6    | 1,9 ± 1,3    |       |
| KOİ                       |                                                                   | 1,0 - 1,5    | 1,2    | 1,2 ± 0,1    |       |
| Aİ                        |                                                                   | -0,3 - 1,1   | 0,4    | 0,4 ± 0,2    |       |
| Hastalık Süresi (yıl)     |                                                                   | 0,5 - 39,0   | 3,0    | 6,1 ± 6,7    |       |
| Tedavi                    | Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD± NSAIIKullanan |              |        | 105          | 62,5% |
|                           | NSAII Kullanan                                                    |              |        | 63           | 37,5% |
| Biyolojik DMARD Kullanımı | <b>ANTI-TNF-alfa</b>                                              |              |        | 71           | 42,2% |
|                           | Adalimumab                                                        |              |        | 20           | 11,9% |
|                           | Golimumab                                                         |              |        | 15           | 8,9%  |
|                           | Sertolizumab                                                      |              |        | 16           | 9,5%  |
|                           | İnfliksımab                                                       |              |        | 9            | 5,3%  |
|                           | Etanersept                                                        |              |        | 11           | 6,5%  |
|                           | <b>Anti IL-17</b>                                                 |              |        | 25           | 14,9% |
|                           | Secukinumab                                                       |              |        | 25           | 14,9% |
|                           | <b>JAK İnhibitörleri</b>                                          |              |        | 9            | 5,4%  |
|                           | Upadacitinib                                                      |              |        | 7            | 4,1%  |
|                           | Tofacitinib                                                       |              |        | 2            | 1,1%  |

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar, TNF: Tümör nekroz faktörü, IL17: İnterlökin 17, JAK: Januz kinaz, NSAII: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, mg: miligram, l: litre, dl: desilitre, mm: milimetre

Kontrol ve vaka grupları arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Kontrol ve vaka grupları arasında boy, kilo, VKI değeri anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Kontrol ve vaka grupları arasında bel çevresi anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Kontrol ve vaka grupları arasında aktif sigara kullanım oranı, yıllık sigara kullanım miktarı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Kontrol ve vaka grupları arasında HDL, trigliserid, LDL değeri anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Vaka grubunda VAI değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksekti. Kontrol ve vaka grupları arasında KOİ ve AI değeri anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).



**Tablo-23. Sağlıklı Kontrol ve Vaka Grubunun Demografik Özellikleri, Komorbiditeleri, Lipid Profili ve VAI, KOİ, Aİ Karşılaştırılması**

|                                     |       | Sağlıklı Kontrol Grubu<br>(n:101) |        | Vaka Grubu (n:168) |        | p                         |
|-------------------------------------|-------|-----------------------------------|--------|--------------------|--------|---------------------------|
|                                     |       | Ort.±ss/n-%                       | Medyan | Ort.±ss/n-%        | Medyan |                           |
| Yaş                                 |       | 40,9 ± 7,3                        | 40,0   | 41,9 ± 12,5        | 42,0   | 0,563 <sup>m</sup>        |
| Cinsiyet                            | Kadın | 56                                | 55,4%  | 86                 | 51,2%  | 0,498 <sup>X²</sup>       |
|                                     | Erkek | 45                                | 44,6%  | 82                 | 48,8%  |                           |
| Boy (m)                             |       | 1,68 ± 0,08                       | 1,68   | 1,67 ± 0,07        | 1,67   | 0,341 <sup>m</sup>        |
| Kilo (kg)                           |       | 80,4 ± 18,6                       | 78,0   | 76,8 ± 11,4        | 78,0   | 0,247 <sup>m</sup>        |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )            |       | 28,2 ± 5,5                        | 28,0   | 27,3 ± 4,1         | 27,2   | 0,352 <sup>m</sup>        |
| Bel Çevresi (cm)                    |       | 90 ± 10                           | 90     | 90 ± 10            | 90     | 0,977 <sup>m</sup>        |
| Aktif (-)                           |       | 79                                | 78,2%  | 121                | 72,0%  | 0,260 <sup>X²</sup>       |
| Sigara Kullanımı (+)                |       | 22                                | 21,8%  | 47                 | 28,0%  |                           |
| Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl) |       | 3,3 ± 6,3                         | 0,0    | 3,5 ± 5,9          | 0,0    | 0,497 <sup>m</sup>        |
| Ailede KVBH (-)                     |       | 65                                | 64,4%  | 111                | 66,1%  | 0,775 <sup>X²</sup>       |
| Öyküsü (+)                          |       | 36                                | 35,6%  | 57                 | 33,9%  |                           |
| HDL (mg/dl)                         |       | 47,5 ± 10,2                       | 48,0   | 46,3 ± 10,4        | 46,0   | 0,144 <sup>m</sup>        |
| Trigliserid (mg/dl)                 |       | 134,0 ± 48,6                      | 120,0  | 135,2 ± 63,2       | 121,0  | 0,602 <sup>m</sup>        |
| LDL (mg/dl)                         |       | 114,5 ± 23,5                      | 111,0  | 113,9 ± 29,0       | 107,5  | 0,546 <sup>m</sup>        |
| VAİ                                 |       | 1,7 ± 1,1                         | 1,4    | 2,1 ± 1,4          | 1,8    | <b>0,001</b> <sup>m</sup> |
| KOİ                                 |       | 1,2 ± 0,1                         | 1,2    | 1,2 ± 0,1          | 1,2    | 0,163 <sup>m</sup>        |
| Aİ                                  |       | 0,4 ± 0,2                         | 0,4    | 0,4 ± 0,2          | 0,4    | 0,957 <sup>m</sup>        |

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X²</sup> Ki-kare test

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi, VKI: Vücut kitle indeksi, m: metre, kg: kilogram, m<sup>2</sup>: metre kare, cm: santimetre, KVBH: Kardiyovasküler hastalık, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

R-axSpA ve nr-axSpA arasında hastaların yaşı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 24).

Nr-axSpA grubunda kadın hastaların oranı r-axSpA grubunda anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksekti. R-axSpA ile nr-axSpA grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p<0,05$ ) farklılık göstermiştir (Tablo 24).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında boy anlamlı olarak farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında kilo, VKI ve bel çevresi anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

**Tablo-24. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

|                          |                   | <sup>1</sup> R-AXSPA<br>Grubu (n:112) | <sup>2</sup> NR-AXSPA<br>Grubu (n:56) | p                                     |
|--------------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Yaş                      | Ort.±ss<br>Medyan | 41,3 ± 11,9<br>41,0                   | 42,9 ± 13,6<br>44,0                   | 0,432 <sup>K</sup>                    |
| <b>Cinsiyet</b>          |                   |                                       |                                       |                                       |
| Kadın                    | n-%               | 49 43,8%                              | 37 66,1%                              | <b>0,006</b> <sup>X<sup>2</sup></sup> |
| Erkek                    | n-%               | 63 56,3%                              | 19 33,9%                              |                                       |
| Boy                      | Ort.±ss<br>Medyan | 1,68 ± 0,07<br>1,69                   | 1,66 ± 0,08<br>1,65                   | 0,058 <sup>K</sup>                    |
| Kilo                     | Ort.±ss<br>Medyan | 77,8 ± 11,6<br>80,0                   | 74,7 ± 10,8<br>75,0                   | 0,090 <sup>K</sup>                    |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> ) | Ort.±ss<br>Medyan | 27,3 ± 4,2<br>26,7                    | 27,3 ± 4,0<br>27,7                    | 0,684 <sup>K</sup>                    |
| Bel Çevresi<br>(cm)      | Ort.±ss<br>Medyan | 90 ± 10<br>90                         | 90 ± 10<br>90                         | 0,465 <sup>K</sup>                    |

<sup>K</sup>Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup>Ki-kare test

R-AXSPA: Radyografik aksiyel spondiloartropati, NR-AXSPA: Nonradyografik aksiyel spondiloartropati, VKI: Vücut kitle indeksi, kg: kilogram, m<sup>2</sup>: metre kare, cm: santimetre

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında HLA-B27 pozitifliği ve negatifliği anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir ( Tablo 25).

Nr-axSpA grubunda hastalık süresi r-axSpA grubundan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşüktür (Tablo 25).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında ekstra artiküler tutulum oranı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 25).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında aktif sigara kullanım oranı ve sigara kullanım miktarı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 25).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında ailede KVH öyküsü anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 25).

**Tablo-25. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Komorbiditeleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

|                                        |           |         | <sup>1</sup> R-AXSPA<br>Grubu (n:112) |           | <sup>2</sup> NR-<br>AXSPA<br>Grubu<br>(n:56) |       | p                               |
|----------------------------------------|-----------|---------|---------------------------------------|-----------|----------------------------------------------|-------|---------------------------------|
| HLA-B27                                |           |         | 83                                    | 74,1%     | 35                                           | 62,5% | 0,121 <sup> X<sup>2</sup></sup> |
| Pozitif                                |           |         | 29                                    | 25,9%     | 21                                           | 37,5% |                                 |
| Negatif                                |           |         |                                       |           |                                              |       |                                 |
| Hastalık süresi(yıl)                   |           |         | Ort.±ss                               | 7,6 ± 7,4 | 3,1 ± 3,5                                    |       | 0,000 <sup> K</sup>             |
|                                        |           |         | Medyan                                | 5,0       | 2,0                                          |       |                                 |
| Ekstra Artiküler<br>Tutulum            | (-)       | Ort.±ss | 93                                    | 83.0%     | 48                                           | 85%   | 0,656 <sup> X<sup>2</sup></sup> |
|                                        | Üveit     |         | 15                                    | 13,4%     | 6                                            | 10,7% |                                 |
|                                        | Psöriasis |         | 1                                     | 0,9%      | 2                                            | 3,6%  |                                 |
|                                        | İBH       |         | 3                                     | 2,7%      | 0                                            | 0,0%  |                                 |
| Aktif Sigara Kullanımı                 |           |         | (-) n-%                               | 76 67,9%  | 45 80,4%                                     |       | 0,089 <sup> X<sup>2</sup></sup> |
|                                        |           |         | (+) n-%                               | 36 32,1%  | 11 19,6%                                     |       |                                 |
| Sigara Kullanım Miktarı<br>(paket/yıl) |           |         | Ort.±ss                               | 3,8 ± 5,6 | 2,8 ± 6,4                                    |       | 0,052 <sup> K</sup>             |
|                                        |           |         | Medyan                                | 0,0       | 0,0                                          |       |                                 |
| Ailede KVH Öyküsü                      |           |         | (-) n-%                               | 74 66,1%  | 37 66,1%                                     |       | 1,000 <sup> X<sup>2</sup></sup> |
|                                        |           |         | (+) n-%                               | 38 33,9%  | 19 33,9%                                     |       |                                 |

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

R-AXSPA: Radyografik aksiyel spondiloartropati, NR-AXSPA: Nonradyografik aksiyel spondiloartropati, İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD ± NSAII kullanımı ve NSAII kullanım oranı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında biyolojik DMARD kullanımı biyolojik DMARD alt gruplarına göre anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 26).

**Tablo-26. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Tedavilerinin Karşılaştırılması**

|                                                                     | R-AXSPA Grubu<br>(n:112) |        | NR-AXSPA Grubu<br>(n:56) |        | p                    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|----------------------|
|                                                                     | Ort.±ss/n-%              | Medyan | Ort.±ss/n-%              | Medyan |                      |
| Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD ± NSAIİ Kullanan | 70                       | 62,5%  | 35                       | 62,5%  | 1,000 X <sup>2</sup> |
| NSAIİ Kullanan                                                      | 42                       | 37,5%  | 21                       | 37,5%  |                      |
| ANTI-TNF-alfa                                                       | 47                       | 41,9%  | 24                       | 42,8%  | 0,883 X <sup>2</sup> |
| Adalimumab                                                          | 9                        | 8,0%   | 11                       | 19,6%  |                      |
| Golimumab                                                           | 9                        | 8,0%   | 6                        | 10,7%  |                      |
| Sertolizumab                                                        | 13                       | 11,6%  | 3                        | 5,3%   |                      |
| İnfliksımab                                                         | 9                        | 8,0%   | 0                        | 0%     |                      |
| Etanersept                                                          | 7                        | 6,2%   | 4                        | 7,1%   |                      |
| ANTI-IL17                                                           | 17                       | 15,1%  | 8                        | 14,2%  | 0,871 X <sup>2</sup> |
| Secukinumab                                                         | 17                       | 15,1%  | 8                        | 14,2%  |                      |
| JAK İNH.                                                            | 6                        | 5,3%   | 3                        | 5,3%   | 1,000 X <sup>2</sup> |
| Upadacitinib                                                        | 4                        | 3,5%   | 3                        | 5,3%   |                      |
| Tofacitinib                                                         | 2                        | 1,7%   | 0                        | 0%     |                      |

X<sup>2</sup> Ki-kare test

R-AXSPA: Radyografik aksiyel spondiloartropati, NR-AXSPA: Nonradyografik aksiyel spondiloartropati, DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar, NSAIİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, TNF: Tümör nekroz faktörü, IL17: İnterlökin 17, JAK İn: Januz kinaz inhibitörleri

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında CRP, sedimentasyon değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 27).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında BASDAI ve ASDAS-CRP skoru anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 27).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında HDL, trigliserid, LDL değeri anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 27).

R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında kardiyovasküler risk skorları olan VAI, KOİ ve Aİ değerleri anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 27).

**Tablo-27. R-AXSPA ve NR-AXSPA'nın Laboratuvar Değerlerinin, Skorlama İndeksleri ve Kardiyovasküler Risk Skorlarının Karşılaştırılması**

|                            |                   | <sup>1</sup> R-AXSPA<br>Grubu<br>(n:112) | <sup>2</sup> NR-AXSPA<br>Grubu (n:56) | p                  |
|----------------------------|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Sedimentasyon<br>(mm/saat) | Ort.±ss<br>Medyan | 13,9 ± 12,1<br>0,1                       | 15,4 ± 12,0<br>0,1                    | 0,172 <sup>K</sup> |
| CRP (mg/l)                 | Ort.±ss<br>Medyan | 6,3 ± 8,4<br>3,1                         | 5,1 ± 5,7<br>3,4                      | 0,785 <sup>K</sup> |
| BASDAI                     | Ort.±ss<br>Medyan | 2,6 ± 1,1<br>2,4                         | 2,5 ± 1,0<br>2,3                      | 0,934 <sup>K</sup> |
| ASDAS-CRP                  | Ort.±ss<br>Medyan | 1,7 ± 0,7<br>1,5                         | 1,7 ± 0,6<br>1,6                      | 0,901 <sup>K</sup> |
| HDL (mg/dl)                | Ort.±ss<br>Medyan | 45,6 ± 10,8<br>45,0                      | 47,7 ± 9,4<br>47,0                    | 0,185 <sup>K</sup> |
| Trigliserid<br>(mg/dl)     | Ort.±ss<br>Medyan | 137,3 ± 64,1<br>118,5                    | 131,0 ± 61,7<br>131,5                 | 0,719 <sup>K</sup> |
| LDL<br>(mg/dl)             | Ort.±ss<br>Medyan | 114,3 ± 29,7<br>107,0                    | 113,2 ± 27,8<br>109,8                 | 0,940 <sup>K</sup> |
| VAİ                        | Ort.±ss<br>Medyan | 2,11 ± 1,26<br>1,70                      | 2,09 ± 1,55<br>1,99                   | 0,917 <sup>K</sup> |
| KOİ                        | Ort.±ss<br>Medyan | 1,18 ± 0,10<br>1,17                      | 1,17 ± 0,10<br>1,15                   | 0,384 <sup>K</sup> |
| Aİ                         | Ort.±ss<br>Medyan | 0,45 ± 0,24<br>0,43                      | 0,40 ± 0,26<br>0,43                   | 0,356 <sup>K</sup> |

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

R-AXSPA: Radyografikaksiyel spondiloartropati, NR-AXSPA: Nonradyografik aksiyel spondiloartropati, CRP: C-reaktif protein, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VAI: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi, mg: miligram, l: litre, dl: desilitre

VAİ ile yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, sigara kullanım miktarı, trigliserid, LDL, hastalık süresi arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. VAI ile HDL arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 28).

VAİ ile boy, BASDAI, ASDAS-CRP, CRP, sedimentasyon arasında anlamlı ( $p>0,05$ ) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 28).

KOİ ile kilo, boy, VKI, bel çevresi, sigara kullanım miktarı, hastalık süresi arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. KOİ ile sedimentasyon, HDL arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 28).

KOİ ile yaş, BASDAI, ASDAS-CRP, CRP, trigliserid arasında anlamlı ( $p>0,05$ ) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 28).

Aİ ile yaş, kilo, VKI, bel çevresi, sigara kullanım miktarı, trigliserid, LDL, hastalık süresi arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Aİ ile HDL arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 28).

Aİ ile boy, BASDAI, ASDAS-CRP, CRP, sedimentasyon arasında anlamlı ( $p>0,05$ ) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 28).

**Tablo-28. Parametreler ile VAI KOİ, Aİ Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi**

|                                     |   | VAİ          | KOİ          | Aİ           |
|-------------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| Yaş                                 | r | 0,261        | 0,068        | 0,272        |
|                                     | p | <b>0,000</b> | 0,266        | <b>0,000</b> |
| Kilo                                | r | 0,468        | 0,356        | 0,523        |
|                                     | p | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> |
| Boy                                 | r | -0,110       | 0,351        | 0,071        |
|                                     | p | 0,071        | <b>0,000</b> | 0,243        |
| VKI (kg/ m <sup>2</sup> )           | r | 0,585        | 0,203        | 0,517        |
|                                     | p | <b>0,000</b> | <b>0,001</b> | <b>0,000</b> |
| Bel Çevresi (cm)                    | r | 0,495        | 0,749        | 0,476        |
|                                     | p | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> |
| Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl) | r | 0,197        | 0,381        | 0,246        |
|                                     | p | <b>0,001</b> | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> |
| BASDAI                              | r | -0,050       | -0,067       | -0,110       |
|                                     | p | 0,516        | 0,390        | 0,157        |
| ASDAS-CRP                           | r | -0,027       | 0,020        | -0,079       |
|                                     | p | 0,728        | 0,801        | 0,306        |
| CRP (mg/l)                          | r | 0,038        | 0,045        | 0,047        |
|                                     | p | 0,624        | 0,562        | 0,544        |
| Sedimentasyon (mm/saat)             | r | 0,068        | -0,199       | -0,027       |
|                                     | p | 0,378        | <b>0,010</b> | 0,726        |
| HDL (mg/dl)                         | r | -0,576       | -0,311       | -0,694       |
|                                     | p | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> | <b>0,000</b> |
| Trigliserid (mg/dl)                 | r | 0,818        | 0,104        | 0,902        |
|                                     | p | <b>0,000</b> | 0,090        | <b>0,000</b> |
| LDL (mg/dl)                         | r | 0,587        | -0,018       | 0,618        |
|                                     | p | <b>0,000</b> | 0,773        | <b>0,000</b> |
| Hastalık Süresi (yıl)               | r | 0,152        | 0,210        | 0,41         |
|                                     | p | <b>0,050</b> | <b>0,006</b> | <b>0,002</b> |

Spearman Korelasyon

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi, VKI: Vücut kitle indeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, kg: kilogram, m<sup>2</sup>: metre kare, cm: santimetre, mg: miligram, l: litre, dl: desilitre

KOİ ile VAI arasında anlamlı (p<0,05) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Aİ ile VAI ve KOİ arasında anlamlı (p<0,05) pozitif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 29).

**Tablo-29. VAI, KOİ ve Aİ'nin Spearman Korelasyon Analizi**

|     |   | VAİ          | KOİ          |
|-----|---|--------------|--------------|
| KOİ | r | 0,216        |              |
|     | p | <b>0,000</b> |              |
| Aİ  | r | 0,875        | 0,203        |
|     | p | <b>0,000</b> | <b>0,001</b> |

Spearman Korelasyon

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi

HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında VAI, KOİ ve Aİ anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 30).

**Tablo-30. HLA-B27 Pozitif ve Negatif Grupta VAI, Aİ ve KOİ Karşılaştırması**

|     | HLA-B27 (-) (n:50) |        | HLA-B27 (+) (n:118) |        | p                  |
|-----|--------------------|--------|---------------------|--------|--------------------|
|     | Ort.±ss            | Medyan | Ort.±ss             | Medyan |                    |
| VAİ | 2,11 ± 1,59        | 1,71   | 2,10 ± 1,25         | 1,80   | 0,868 <sup>m</sup> |
| KOİ | 1,16 ± 0,11        | 1,15   | 1,19 ± 0,09         | 1,17   | 0,051 <sup>m</sup> |
| Aİ  | 0,41 ± 0,24        | 0,42   | 0,44 ± 0,25         | 0,44   | 0,501 <sup>t</sup> |

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi

Ekstraartikuler tutulum olan ve olmayan gruplar arasında VAI, KOİ ve Aİ anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 31).

**Tablo-31. Ekstraartiküler Tutulumu Olan ve Olmayan Grupta VAI, Aİ ve KOİ Karşılaştırması**

|     | Ekstraartikuler Tutulum(-) (n:141) |        |  | Ekstraartikuler Tutulum (+) (n:27) |        | p                  |
|-----|------------------------------------|--------|--|------------------------------------|--------|--------------------|
|     | Ort.±ss                            | Medyan |  | Ort.±ss                            | Medyan |                    |
| VAİ | 2,05 ± 1,30                        | 1,75   |  | 2,41 ± 1,61                        | 2,29   | 0,42 <sup>m</sup>  |
| KOİ | 1,18 ± 0,10                        | 1,17   |  | 1,16 ± 0,07                        | 1,15   | 0,212 <sup>m</sup> |
| Aİ  | 0,43 ± 0,24                        | 0,42   |  | 0,48 ± 0,28                        | 0,50   | 0,304 <sup>t</sup> |

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi

Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD ± NSAII kullanan ve NSAII kullanan gruplar arasında VAI ve Aİ anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 32).

Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD ± NSAII kullanan grupta KOİ anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 32).

**Tablo-32. Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD  $\pm$ NSAII Kullanan ve NSAII kullanan Grupta VAI, Aİ ve KOİ Karşılaştırması**

|     | Biyolojik DMARD veya Hedefe Yönelik Sentetik DMARD $\pm$ NSAII Kullanan (n:105) |             | NSAII Kullanan (n:63)             |             | p                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|---------------------------|
|     | Ort. $\pm$ ss                                                                   | Medyan      | Ort. $\pm$ ss                     | Medyan      |                           |
| VAİ | 2,12 $\pm$ 1,45                                                                 | 1,77        | 2,08 $\pm$ 1,20                   | 1,76        | 0,812 <sup>m</sup>        |
| KOİ | <b>1,20 <math>\pm</math> 0,10</b>                                               | <b>1,17</b> | <b>1,15 <math>\pm</math> 0,08</b> | <b>1,14</b> | <b>0,005 <sup>m</sup></b> |
| Aİ  | 0,43 $\pm$ 0,25                                                                 | 0,44        | 0,43 $\pm$ 0,25                   | 0,43        | 0,933 <sup>t</sup>        |

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test

VAİ: Visseral adipozite indeksi, Aİ: Aterojenite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi, DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar, NSAII: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

## 5.TARTIŞMA

Aksiyel spondiloartrit (AxSpA), sadece kas-iskelet sistemi ile sınırlı kalmayan, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini de artırabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, dislipidemi ve abdominal yağ birikimi gibi metabolik etkiler, bu riski pekiştirir. Bu nedenle, axSpA hastalarında kardiyometabolik riski doğru şekilde tahmin eden indekslerin kullanımı önem kazanmıştır. Bu çalışmada, VAI (Visseral Adipozite İndeksi), AI (Aterojenik İndeks) ve KOİ (Koniklik İndeksi) gibi üç önemli parametre, axSpA hastalarında değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda aksiyel spondiloartropatili hastaların yaş ortalaması  $41,9 \pm 12,5$  yıl, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması  $40,9 \pm 7,3$  yıl olarak bulundu ve iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,563$ ). R-axSpA grubunda yaş ortalaması  $41,3 \pm 11,9$  yıl ve nr-axSpA grubunda yaş ortalaması  $42,9 \pm 13,6$  yıl bulunarak iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,432$ ). Çalışmamızda aksiyel spondiloartropati hastalarında saptanan ortalama tanı yaşı, literatürde bildirilen verilerle uyumlu bulunmuştur (252). Elde edilen bulgular, aksiyel spondiloartropatinin genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında başladığına ilişkin mevcut bilgilerle tutarlılık göstermektedir (252). VAI ve AI, yaş ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır ( $p=0,000$ ); ancak KOİ ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,266$ ). Literatürde yer alan çalışmalarda, yaş ilerledikçe KOİ değerlerinde paralel bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (253, 254, 255). Ancak, çalışmamızda elde edilen bulgular bu verilerle örtüşmemektedir. Bu uyumsuzluğun olası nedenlerinden biri, çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün sınırlı olması olabilir.

Çalışmamızda vaka grubunda %51,2 oranla 86 hasta kadın, %48,8 oranla 82 hasta erkek iken sağlıklı kontrol grubunda %55,4 oranla 56 kişi kadın, %44,6 oranla 45 kişi erkek olarak tespit edildi. Vaka ve sağlıklı kontrol grubu kadın erkek oranı olarak benzerdir fakat aksiyel spondiloartropatili hastaların %51,2'si kadın, %48,8'i erkek olup literatür ile uyumsuzdur. Bodur ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çok merkezli bir çalışmada aksiyel spondiloartropati grubunda hastaların %71'i erkek,

%29'u kadın olarak bulunmuştur (256). Cinsiyetin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanması nedeniyle, olası saptamaları en aza indirmek amacıyla çalışmamızda vaka ve sağlıklı kontrol gruplarında kadın erkek oranlarının benzer tutulmasına dikkat edilmiştir. Çalışmamızda vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,498$ ). R-axSpA grubunda 49 kadın 63 erkek hasta, nr-axSpA grubunda 37 kadın 19 erkek hasta tespit edildi. Çalışmamızda, r-axSpA grubunda anlamlı düzeyde daha fazla sayıda erkek hasta bulunurken, nr-axSpA grubunda ise kadın hasta sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,006$ ). Literatürde yapılan çalışmalarda, r-axSpA'nın erkeklerde kadınlara kıyasla 2-3 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir; ASAS sınıflama kriterlerinin kullanılmaya başlanmasının ardından yapılan çalışmalarda da r-axSpA'nın erkeklerde, nr-axSpA'nın ise kadınlarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir (257). Çalışmamızda elde edilen bulgular, bu literatür verileriyle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda vaka grubunda boy ortalaması 1,67 metre, kilo ortalaması 78 kg, bel çevresi ortalaması 90 cm, VKİ ortalaması  $27,2 \text{ kg/m}^2$ ; sağlıklı kontrol grubunda boy ortalaması 1,68 metre, kilo ortalaması 78 kg, bel çevresi ortalaması 90 cm, VKİ ortalaması  $28 \text{ kg/m}^2$  olup iki grup arasında boy, VKİ ve BÇ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (boy için  $p=0,341$ , VKİ için  $p=0,352$ , BÇ için  $p=0,977$ ). Kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilen bu parametrelerin iki grup arasında benzerlik göstermesi, çalışmanın içsel geçerliliği ve sonuçların güvenilirliği açısından önem taşımaktadır. Literatürde kilo, VKİ ve bel çevresi gibi antropometrik ölçütlerin kardiyovasküler riski artırdığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur; ayrıca, kardiyovasküler hastalık riskinin öngörülmesinde bel çevresi, bel-boy oranı, VAI ve KOİ gibi güncel parametrelerin, VKİ'ye kıyasla daha güçlü prediktörler olduğu bildirilmiştir (173, 174, 258). Kilo, VKİ ve bel çevresi ile VAI, KOİ ve AI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Boy ile KOİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ( $p=0,000$ ); boy ile VAI ve AI ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Onat ve arkadaşları tarafından, 2676 orta yaşlı hem sağlıklı hem de DM ve HT tanılı erişkini kapsayan ve 7-8 yıllık klinik muayene ile laboratuvar testleri (LDL, HDL, TG, CRP, insülin) içeren prospektif takip sürecini içeren çalışmada, VKİ ile AI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (244). Niroumand ve

arkadaşlarının, 500 erkek ve 500 kadından oluşan toplum temelli kesitsel ve Aİ ile VKİ, bel çevresi ve fiziksel aktivite arasındaki kardiyovasküler risk ilişkisini değerlendiren çalışmalarında ise VKİ ile Aİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve VKİ'nin artışıyla birlikte Aİ düzeylerinde de belirgin bir artış gözlenmiştir (259). Ayrıca, Nansseu ve arkadaşları tarafından Sahra Altı Afrika'da yaşayan 108 postmenopozal kadın üzerinde yapılan çalışmada, Aİ ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki etkileşimi incelemişler ve VKİ ile Aİ arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (260). Güney Afrika'nın kırsal kesiminde, 21-30 yaş arası 624 sağlıklı genç yetişkinin antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreler ve kan basıncı ile KOİ arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan bir çalışmada olduğu gibi benzer şekilde 165 postmenopozal kadında bel çevresi, VKİ ve KOİ'nin kardiyovasküler risk açısından ilişkisini araştıran çalışmada da KOİ ile VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (250, 251). Amato ve arkadaşları tarafından obez olmayan sağlıklı bireylerde yapılan, bel çevresi, VKİ, TG ve HDL düzeylerine dayalı olarak, dolaylı bir şekilde visseral yağ fonksiyonunu ifade eden yeni bir cinsiyete özgü endeksin geliştirilmesini amaçlayan çalışmada, bel çevresi ve VKİ ile VAI arasında kardiyovasküler risk açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır (22). VAI, KOİ ve Aİ ile VKİ ve bel çevresi arasındaki korelasyonlar, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde yalnızca VKİ'nin tek başına kullanılmasına kıyasla, VKİ ve bel çevresinin birlikte değerlendirilmesinin daha güçlü bir prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda vaka grubunda %72 oranla 121 hasta aktif olarak sigara içerken %28 oranla 47 hasta aktif olarak sigara içmemektedir. Sağlıklı kontrol grubunda %78,2 oranla 79 kişi aktif olarak sigara içerken %21,8 oranla 22 kişi aktif olarak sigara içmemektedir. İki grup arasında aktif sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,260$ ). Sigara kullanımı paket/yıl olarak karşılaştırıldığında vaka grubunda  $3,5\pm5,9$  yıl, sağlıklı kontrol grubunda  $3,3\pm6,3$  yıl olarak bulunmuştur. İki grup arasında sigara paket yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,497$ ). R-axSpA ve nr-axSpA grubu arasında sigara paket yılı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,052$ ). Çalışmamızda sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ile VAI, KOİ ve Aİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırası ile  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). AS hastalarıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, sigara paket yılı

ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, radyografik sakroileit şiddetinin sigara içme miktarından etkilendiği gösterilmiştir. Bu bulgular, sigara kullanımının (paket yılı) en azından bağımsız bir değişken olarak artmış hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini de ortaya koymaktadır (261, 262). Yüksek hastalık aktivitesi kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından potansiyel bir risk faktörüdür; dolayısıyla bu konuda daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Japon toplumunda 20-79 yaş aralığında toplam 3.177 bireyi kapsayan bir çalışmada, metabolik sendrom ile sigara kullanımı arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bir ilişki ortaya konmuş olup benzer şekilde, Dobiasova tarafından Aİ'in kardiyovasküler riskin bir belirleyicisi olarak öngörücülüğünü değerlendiren ve 6 farklı popülasyondan 8.394 kişiyi içeren bir başka çalışmada da Aİ ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (190, 263). Öte yandan, Nansseu ve arkadaşları tarafından Sahra Altı Afrika'da yaşayan 108 postmenopozal kadın üzerinde gerçekleştirilen ve Aİ ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki etkileşimi inceleyen çalışmada, bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (260). Benzer şekilde, Uganda'nın kırsal bölgelerinde yaşayan 7.507 katılımcıyla yürütülen, sosyodemografik veriler, fiziksel ölçümler (kan basıncı, vücut ağırlığı, boy, bel ve kalça çevresi) ve lipid profilinin değerlendirildiği bir çalışmada da Aİ ile aktif sigara içiciliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (264). Bu alandaki mevcut literatür, metodolojik farklılıklar ve örneklem özelliklerindeki heterojenite nedeniyle tutarsız bulgular sunmaktadır ve Aİ ile sigara kullanımı arasındaki potansiyel ilişkinin netleştirilebilmesi adına daha geniş örneklemli, prospektif ve metodolojik olarak güçlü çalışmalara duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda vaka grubunda %33,9 oranla 57 hastanın ailesinde KVH öyküsü saptanırken %66,1 oranla 111 hastanın ailesinde KVH öyküsü saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubunda %35,6 oranla 36 kişinin ailesinde KVH öyküsü saptanırken %64,4 oranla 65 kişinin ailesinde KVH öyküsü saptanmadı. Vaka ve sağlıklı kontrol grubu arasında ailede KVH öyküsü bulunması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,775$ ). R-axSpA ve nr-axSpA grubu arasında da ailede KVH öyküsü bulunması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=1,000$ ). Ailede KVH öyküsünün bulunması, bireylerde genetik yatkınlık yoluyla kardiyovasküler riskin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda kardiyovasküler risk

faktörleri açısından benzer özellikler gösteren iki grup oluşturulmuş; kardiyovasküler risk üzerine etkisi olabilecek diğer değişkenlerin minimize edilerek, aksiyel spondiloartropatiye özgü parametrelerin kardiyovasküler risk üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda vaka grubunda HDL ortalaması  $46,3 \pm 10,4$  mg/dl olup sağlıklı kontrol grubunda  $47,5 \pm 10,2$  mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasında HDL açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,144$ ). Çalışmamızda vaka grubunda TG ortalaması  $135,2 \pm 63,2$  mg/dl olup sağlıklı kontrol grubunda  $134,0 \pm 48,6$  mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasında TG açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,602$ ). Vaka grubunda LDL ortalaması  $113,9 \pm 29,0$  mg/dl olup sağlıklı kontrol grubunda  $114 \pm 23,5$  mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasında LDL açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,546$ ). R-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında da HDL, TG ve LDL değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). HDL ile VAI, KOİ ve AI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görülürken ( $p<0,05$ ); TG ve LDL ile VAI ve AI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ); fakat TG ve LDL ile KOİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Amato ve arkadaşları tarafından obez olmayan sağlıklı bireylerde bel çevresi, VKİ, TG ve HDL düzeylerine dayalı olarak, visseral yağ fonksiyonunu dolaylı yoldan yansıtan cinsiyete özgü yeni bir indeks geliştirilmesini amaçlayan çalışmada, VAI'nin metabolik sendromun tüm bileşenleri ve kardiyovasküler olaylarla anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (22). Dağ ve arkadaşları tarafından, 83 obez birey ve 53 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 136 katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada, AI düzeyinin yüksek olduğu hasta grubunda metabolik sendrom görülme sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiştir (265). Milagres LC ve arkadaşları tarafından %70'i HT tanısına sahip 402 yaşlı birey ile gerçekleştirilen ve kardiyometabolik risk faktörleri ile KOİ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada, ayrıca Ruperto M ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında KOİ ile adipozite arasındaki ilişkiyi beslenme ve inflamatuvar belirteçler üzerinden değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada, KOİ ile HDL düzeyleri arasında negatif yönde; TG ve LDL düzeyleri ile ise pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir (255, 266, 267). Andrade MD ve arkadaşları tarafından 573 HT ve DM tanılı kadında KOİ ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada, KOİ ile HDL düzeyleri arasında negatif

yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (268). Çeşitli çalışmalarda, metabolik sendromun temel bileşenleri olan bel çevresi, HDL ve TG düzeyi ile VAI, Aİ ve KOİ arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmektedir. Ancak, çalışmamızda TG ve LDL düzeyi ile KOİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, KOİ'nin yalnızca boy, kilo ve bel çevresi gibi antropometrik parametrelere dayalı olarak hesaplanması ve lipit profilini içermemesi nedeniyle, TG ve LDL gibi lipid parametreleriyle olan korelasyonunun sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda KOİ ile HDL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptanmış olup bu bulgu literatürde de sıklıkla raporlandığı üzere, HDL'nin kardiyometabolik sağlık üzerindeki koruyucu etkisini yansıtan güçlü ilişkisiyle açıklanabilir (255, 266, 267, 268).

Çalışmamızda, r-axSpA grubunda hastaların %74,1'inde HLA-B27 pozitif bulunurken, nr-axSpA grubunda ise hastaların %62,5'inde HLA-B27 pozitiflik oranı saptanmıştır ve iki grup arasında HLA-B27 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,121$ ). Literatürde 2017 yılında Çin'de Huang J. ve arkadaşları tarafından r-axSpA ve nr-axSpA hastalarının hastalık aktivitesi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, HLA-B27 pozitiflik oranı r-axSpA grubunda %86,8, nr-axSpA grubunda ise %81,3 olarak saptanmış; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,455$ ) (269). Benzer şekilde, Erol K. ve arkadaşları tarafından yürütülen, r-axSpA ve nr-axSpA hastalarının hastalık yükü açısından karşılaştırıldığı çalışmada, HLA-B27 pozitiflik oranı r-axSpA hastalarında %66,3, nr-axSpA hastalarında ise %57,9 olarak rapor edilmiştir (270). 2017 yılında Suudi Arabistan'da yapılan, aksiyel spondiloartropati tanılı hastalarda HLA-B27 prevalansını araştıran bir çalışmada, r-axSpA grubunda HLA-B27 pozitiflik oranı %69,4, nr-axSpA grubunda ise %25,4 olarak saptanmıştır (271). Çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif olan vaka grubu karşılaştırıldığında VAI, KOİ ve Aİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışmamız, mevcut literatür ile genel anlamda tutarlılık göstermektedir. Ancak, HLA-B27'nin kardiyovasküler risk ile ilişkisini araştıran yeterli veri ve kapsamlı bilimsel araştırmalar bulunmamaktadır.

Çalışmamızda r-axSpA grubunda hastalık süresi ortalaması  $7,6\pm 7,4$  yıl, nr-axSpA grubunda ise  $3,1\pm 3,5$  yıl olup iki grup arasında hastalık süresi açısından anlamlı olarak fark saptanmıştır ( $p=0,000$ ). Wallman JK ve arkadaşları tarafından

yapılan, r-axSpA ile nr-axSpA hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, nr-axSpA hastalarının hastalık süresinin daha kısa olduğu gözlemlenmiştir (272). Radyografik sakroileit tespiti ve hastaların ankilozan spondilit (AS) tanısı alabilmesi için daha uzun bir süre gereklidir, bu da hastalık süresiyle güçlü bir ilişkiyi işaret etmektedir. Çalışmamızda hastalık süresi ile kardiyovasküler risk belirteçleri olan VAI, AI ve KOİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Yapısal hasar ve hastalık süresi, kardiyovasküler risk ile ilişkili hastalıkla bağlantılı değişkenler arasında yer almaktadır (150). Ancak, 2022 yılında 838 hasta ile yapılan axSpA hastalarında subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler risk ile ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, axSpA hastalık süresi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki doğrulanamamıştır (273). AxSpA için pro-aterojenik faktörlere ilişkin mevcut veriler sınırlıdır ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması ve farklı stratejilerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, ekstraartiküler tutulum gösteren hasta sayısı r-axSpA grubunda 19 hasta ile %17 oranında, nr-axSpA grubunda ise 8 hasta ile %15 oranında saptanmıştır. İki grup arasında ekstraartiküler tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,656$ ). R-axSpA grubunda ekstraartiküler tutulum gösteren 19 hastanın %78'inde (15 hasta) üveit, %5'inde (1 hasta) psöriasis, %15'inde ise (3 hasta) İBH tespit edilmiştir. Nr-axSpA grubunda ise 8 hastanın %75'inde (6 hasta) üveit, %25'inde (2 hasta) ise psöriasis saptanmıştır. Corli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nr-axSpA grubunda psöriasis sıklığının daha yüksek olduğu gözlemlenirken, diğer ekstraartiküler tutulum bulgularının benzer olduğu belirlenmiştir (274). Yapılan bir meta-analizde, 2236 r-axSpA ve 1242 nr-axSpA hastasını kapsayan ekstraartiküler tutulumlar karşılaştırılmış; iki grup arasında psöriasis ve İBH açısından anlamlı bir fark saptanmamışken, r-axSpA grubunda üveit sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (43). Çalışmamızda ekstraartiküler tutulumu olan ve olmayan vaka grubu karşılaştırıldığında VAI, KOİ ve AI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). İBH ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi ve psöriasis ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, psöriasis ve İBH'nin bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (161, 275). Ayrıca, üveit, ankilozan spondilit hastalarında akut miyokard enfarktüsü gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup, bu bulgu Tayvan Ulusal Veri

Tabanı'ndan 5905 hastayı içeren yakın tarihli 2022 yılına ait bir retrospektif kohort çalışmasında rapor edilmiştir (162). Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, literatürle hem benzer hem de farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkili durumlar, sınırlı hasta sayısının etkisiyle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda r-axSpA grubunda ESH ortalaması  $13,9 \pm 12,1$  mm/saat, CRP ortalaması  $6,3 \pm 8,4$  (medyan değer 3,1) mg/l olarak saptandı. Nr-axSpA'da ESH ortalaması  $15,4 \pm 12,0$  mm/saat, CRP ortalaması  $5,1 \pm 5,7$  (medyan değer 3,4) mg/l olarak saptandı. İki grup arasında ESH ve CRP açısından anlamlı fark saptanmamıştır (ESH için  $p=0,172$ , CRP için  $p=0,785$ ). Alman popülasyonunda yapılan bir çalışmada, r-axSpA hastalarının CRP düzeylerinin, nr-axSpA hastalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (276). Kore'de yapılan bir diğer çalışmada ise, r-axSpA hastalarında CRP düzeyinin 2,21, nr-axSpA hastalarında ise 1,97 olduğu ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir (277). Ayrıca, 2019 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, r-axSpA ve nr-axSpA gruplarının CRP düzeylerinin benzer olduğu tespit edilmiştir (271). Çalışmamızda, iki grubun CRP ve ESH düzeyi arasında genel literatür bilgisiyle uyumlu olarak istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmamız tedavisi devam etmekte olan hastaları içermekte olup, tedavi altındaki hastaların CRP ve ESH değerinin değerlendirilmiş olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Ayrıca, aktif hastalığı bulunan hastaların yalnızca %50-70'inde CRP ve ESH değerinin yüksek olduğunu da dikkate almak gerekir (107). Çalışmamızda CRP ile VAI, KOİ, AI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). ESH ile KOİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmıştır ( $p=0,010$ ). 2022 yılında, 838 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, axSpA tanılı hastalarda subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler risk ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve r-axSpA ile nr-axSpA arasındaki potansiyel pro-aterojenik faktörlerin etkisindeki olası farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, axSpA hastalarında ateroskleroz gelişimi üzerinde inflamatuvar sürecin etkisi doğrulanamamıştır (273). Tanı anındaki ESH ve CRP seviyelerinin, özellikle CRP'nin 3 mg/l'yi aşması durumunda, 33 hastada meydana gelen KV olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak, çalışma süresince gözlemlenen yüksek hastalık aktivitesi ile geçmiş KV olay öyküsü ilişkilendirilmiş, primer hastalığa bağlı inflamatuvar aktivite ile kardiyovasküler risk arasındaki bağlantı açıkça ortaya

konulamamıştır ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, sonuçları yanıltıcı hale getirmiştir (273). Çalışmamızda, genel literatürle uyumlu olarak CRP ve ESH ile KV arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır fakat ESH ile KOİ arasındaki negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Negatif korelasyon bazen örnekleme ve metodolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, yüksek ESH değerlerine sahip bireylerde, genel kardiyovasküler riskin her zaman belirgin olmaması, KOİ ile ESH arasında zayıf ya da negatif bir ilişki doğurabilir. ESH, daha çok inflamasyonu yansıtan bir parametreyken, KOİ'deki değerler genel kardiyovasküler risk faktörlerinin birleşiminden oluştuğu için bu iki parametre arasında her zaman doğrusal bir ilişki olmayabilir. Sonuç olarak, ESH ile KOİ arasındaki negatif yönde korelasyon, inflamasyonun ve kardiyovasküler riskin farklı yönlerden etki etmesiyle ilişkilendirilebilir ve bu tür ilişkilerde daha fazla araştırma yapılarak, bu iki parametre arasındaki etkileşimin doğası daha net anlaşılabilir.

Çalışmamızda r-axSpA grubunda BASDAİ ortalaması  $2,6 \pm 1,1$  (medyan 2,4), ASDAS-CRP ortalaması  $1,7 \pm 0,7$  (medyan 1,5) bulundu. Nr-axSpA'da BASDAİ ortalaması  $2,5 \pm 1,0$  (medyan 2,3), ASDAS-CRP ortalaması  $1,7 \pm 0,6$  (medyan 1,6) olarak saptandı. İki grup arasında BASDAİ ve ASDAS-CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (BASDAİ için  $p=0,934$ , ASDAS-CRP için  $p=0,901$ ). Çalışmamızda bulunan BASDAİ ve ASDAS-CRP medyan değerleri orta şiddette hastalık aktivitesini göstermektedir (109, 110, 118). ASDAS-CRP'nin BASDAİ'den daha iyi bir hastalık aktivite izlem aracı olduğu görülmüş ve CRP temelli bakılan ASDAS'ın öncelikli kullanımı tavsiye edilmiştir (108,278). Rumyantseva DG ve arkadaşları, Song IH ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmalarda, r-axSpA ve nr-axSpA hastaları arasında BASDAİ, ASDAS-CRP ve diğer risk skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (279, 280). Ayrıca, 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada da r-axSpA ve nr-axSpA hastaları arasında BASDAİ skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (281). Çalışmamızda da, Rumyantseva DG ve arkadaşlarının ve Song IH ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde, r-axSpA ve nr-axSpA hastaları arasında BASDAİ ve ASDAS-CRP skorları açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu bulgu, her iki hasta grubunun hastalık aktivitesi açısından benzer bir profile sahip olduğu yönünde bir değerlendirme yapmayı

mümkün kılmaktadır. 2022 yılında gerçekleştirilen ve 838 hastayı kapsayan bir çalışmada, axSpA tanılı bireylerde subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişki gösteren faktörler belirlenmiş ve r-axSpA hasta grubu ile nr-axSpA hasta grubu arasındaki potansiyel pro-aterojenik faktörlerin etkisine dair olası farklılıklar incelenmiş olup çalışmada; BASDAİ ve ASDAS-CRP skorları üzerinden yapılan değerlendirmeler sonucunda, axSpA'da ateroskleroz gelişimi üzerinde inflamatuvar sürecin etkisi doğrulanmış fakat yüksek hastalık aktivitesinin kardiyovasküler olay öyküsü ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular CRP ve ESH'da da olduğu gibi axSpA'da inflamatuvar aktivite ile KV risk arasındaki bağlantıyı açıkça gösterememektedir (273). Çalışmamızda BASDAİ ve ASDAS-CRP ile VAI, KOİ, Aİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu bulgular, literatürdeki mevcut verilerle uyumlu olup, hastalık aktivite indekslerinin kardiyovasküler risk ile doğrudan ilişkisinin saptanamadığı bilgisini desteklemektedir. AxSpA'nın diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklara kıyasla daha düşük düzeyde inflamatuvar yanıt göstermesi, hastalık aktivitesinin objektif parametrelerle değerlendirilmesindeki güçlükler ve mevcut çalışmaların sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olması, literatürde hastalık aktivitesi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin ilişkinin net bir biçimde ortaya konamamasını açıklayabilir.

Tedavi açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda hastaların 105'i (%62,5) biyolojik DMARD veya hedefe yönelik DMARD  $\pm$  NSAII kullanmaktaydı; 63 hasta (%37,5) ise yalnızca NSAII kullanmaktaydı. Biyolojik DMARD veya hedefe yönelik sentetik DMARD  $\pm$  NSAII kullanan grupta tüm tedaviye oranla %42,2 anti-TNF-alfa (%11,9 adalimumab, %8,9 golimumab, %9,5 sertolizumab, %5,3 infliksimab, %6,5 etanersept ), %14,9 anti-IL17 (secukinumab), %5,4 de JAK inhibitörü (%4,1 upadacitinib, %1,1 tofacitinib) kullanmaktaydı. R-axSpA ile nr-axSpA grubu arasında biyolojik DMARD veya hedefe yönelik sentetik DMARD  $\pm$  NSAII kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (anti-TNF-alfa için  $p=0,883$ , anti-IL17 için  $p=0,871$ , JAK inhibitörleri için  $p=1,000$ ). Çalışmamızda biyolojik DMARD veya hedefe yönelik sentetik DMARD  $\pm$  NSAII kullanan vaka grubu ile NSAII kullanan arasında VAI ve Aİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Romatoid artrit tanısı almış 169 hastayı içeren bir çalışmada, sentetik ve biyolojik DMARD'ların kardiyovasküler risk ile olan ilişkisi

incelenmiş ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan bu ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde anlamlı düzeyde olumsuz bir etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca, antimalaryal ajanların kullanımının daha olumlu lipid profili ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. (282). Son yapılan çalışmalarda giderek artan kanıtlar hem sentetik hem de biyolojik DMARD'ların axSpA'daki KV risk üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (283). Çalışmamızda KOİ değerinin biyolojik DMARD veya hedefe yönelik sentetik DMARD  $\pm$  NSAII kullanan hasta grubunda yalnızca NSAII kullananlara kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulunması ( $p=0,005$ ), biyolojik DMARD tedavisinin daha ileri evre veya daha ağır seyirli hastalarda tercih edilmesine bağlı olarak, kronik inflamasyonun uzun dönemli metabolik etkilerinin bu hasta grubunda daha belirgin hale gelmiş olabileceğini düşündürmektedir. KOİ'de gözlenen bu artışı daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmek ve altta yatan mekanizmaları aydınlatabilmek amacıyla, tedavi öncesi ve sonrası dönemi karşılaştıran, geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda VAI ortalaması  $2,1 \pm 1,4$  olarak hesaplanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu değer  $1,7 \pm 1,1$  olarak saptanmış ve iki grup arasında VAI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ). VAI açısından r-axSpA ve nr-axSpA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,917$ ). Amato ve arkadaşları tarafından yapılan bel çevresi, VKİ, TG ve HDL'ye dayalı, dolaylı olarak visseral yağ fonksiyonunu ifade eden yeni bir cinsiyete özgü endeks geliştirmeyi amaçlayan çalışmada VAI ile kardiyometabolik risk arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (22). Yunanistan'da yapılan ve 10 yıllık takibi içeren, KVH öyküsü olmayan 3042 Yunan yetişkin ile yapılan prospektif ATTICA çalışmasında VAI'nin 10 yıllık KVH riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiş ve KVH öyküsü olmayan kişilerde KVH riskinin ek bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (284). VAI; bel çevresi, VKİ, trigliserid ve HDL düzeylerini içeren cinsiyete özel bir formülle hesaplanmıştır. AxSpA hastalarında dislipidemi ve visseral yağlanmanın birleşik göstergesi olarak öne çıkar. 2024 yılında Queiro ve ark. tarafından yapılan çalışmada, axSpA hastalarında VAI'nin, KOİ ve Aİ'ye göre daha yüksek duyarlılıkla kardiyometabolik riski yansıttığı gösterilmiştir (285).

Çalışmamızda vaka grubunda KOİ ortalaması  $1,2\pm0,1$  olup sağlıklı kontrol grubunda da  $1,2\pm0,1$  olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,163$ ). KOİ açısından r-axSpA ve nr-axSpA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,384$ ). İran'da 5.147 erişkin ile yapılan kardiyovasküler olaylara yakalanma riski taşıyan kişileri belirlemek için VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, bel-boy oranı, KOİ ve karın hacmi indeksi dahil olmak üzere altı obezite endeksinin öngörücü yeteneğini karşılaştırmayı amaçlayan bir araştırmada KVH riskinin en güçlü belirteçlerinden birinin KOİ olduğu sonucuna varılmıştır (172). Ryu K. ve ark. tarafından yapılan kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı hastalarda KOİ ve antropometrik parametrelerin KV risk ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan ve Almeida RT. ve ark. tarafından yapılan karın obezitesi ile KV risk arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan çalışmada da KOİ'nin KVH riskini ayırt etmede iyi performansla sahip gösterge olduğu bildirilmiştir (286, 287). KOİ; bel çevresi, kilo ve boy kullanılarak hesaplanır. Lipid profili içermez, sadece vücut şekli temellidir. Kwon ve arkadaşlarının 2024'te yayımladığı, kardiyovasküler olay öyküsü olan r-axSpA hastalarında tekrarlayan kardiyovasküler olayların insidans oranını değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada, KOİ'nin kardiyovasküler olay öngörüsünde tek başına yeterli olmadığı, ancak VAI ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı hale geldiği ifade edilmiştir (288).

Çalışmamızda vaka grubunda AI ortalaması  $0,4\pm0,2$  olup sağlıklı kontrol grubunda da  $0,4\pm0,2$  olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,957$ ). AI açısından r-axSpA ve nr-axSpA grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,356$ ). Onat ve ark. tarafından AI ile kardiyometabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan, 2676 orta yaşlı erişkini kapsayan, yedi-sekiz yıllık klinik muayene ve laboratuvar testleri (LDL, HDL, TG, CRP, insülin) ile prospektif takip sürecini içeren çalışmada AI'nin kardiyovasküler hastalık riskini ve dislipidemiye iyi yansıtan bir indeks olduğu gösterilmiştir (244). Choudhary ve ark. tarafından yapılan antihipertansif ve lipid düşürücü ilaç kullanmayan 615 bireyi kapsayan çalışmada; AI'nin KV riskle güçlü şekilde ilişkili olduğu ve KVH risk değerlendirmesinde AI'nin daha yaygın kullanımını desteklediğini belirtmişlerdir (289). AI, trigliserid ve HDL düzeylerinin logaritmik oranı olarak tanımlanır ve aterosjenik küçük LDL partiküllerinin dolaylı göstergesi olarak kabul edilir (263). Micheroli ve arkadaşlarının 2023 tarihli

çalışmasında, axSpA hastalarında Aİ'nin birçok vakada yüksek çıkmasına rağmen, VAI kadar anlamlı ayırıcı güce sahip olmadığı belirtilmiştir (290).

VAİ'nin, axSpA hastalarında metabolik bozuklukları ve kardiyovasküler riskleri daha doğru ve hassas şekilde yansıttığı literatürde de desteklenmiştir (285). Aİ ve KOİ, bazı sınırlı durumlarda fayda sağlasa da VAI'nin kapsamlı değerlendirme gücü sayesinde klinik pratikte öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir (285, 288, 290).

Çalışmamızda sadece Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) axSpA hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu farkın altında yatan fizyopatolojik ve ölçümsel nedenler aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. VAI, hem antropometrik (bel çevresi, VKİ) hem de biyokimyasal (trigliserid ve HDL) parametreleri bir arada değerlendirir. Dolayısıyla, bu parametrelerde küçük farklılıklar bile VAI üzerinde sinerjik bir etki yaratabilir.

2. AxSpA hastalarında kronik inflamasyonun etkisiyle HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği sık görülmektedir. Bu değişiklikler klasik dislipidemi sınırlarını aşmasa bile VAI formülü içinde çarpan etkisiyle anlamlı fark oluşturur.

3. KOİ sadece vücut ölçümlerine (bel çevresi, kilo, boy) dayanır. AxSpA hastalarında bu ölçütlerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark saptanmadığı için KOİ skorları da benzer kalmaktadır.

4. Aİ sadece TG ve HDL oranını logaritmik biçimde değerlendirir. VAI'nin aksine, bel çevresi gibi vücut yağ dağılımına dair bir veri içermez. Bu nedenle hafif lipid değişiklikleri Aİ üzerinde belirgin fark yaratmayabilir.

5. VAI, özellikle gizli (subklinik) visseral yağlanma ve metabolik bozuklukları tespit etmede daha duyarlıdır. Bel çevresi artışı belirgin olmasa bile HDL düşüklüğü ve trigliserid artışıyla birleştiğinde bu fark VAI skoruna yansır.

Sonuç olarak, VAI'nin daha kapsamlı ve çok boyutlu bir indeks olması, axSpA hastalarındaki sessiz metabolik riski yansıtmada Aİ ve KOİ'ye göre daha üstün hale gelmesini sağlamaktadır.

**Tablo 33. VAI, AI ve KOİ'nin Sağlıklı Kontrol Grubuyla Karşılaştırmalı Özeti**

| <b>İndeks</b> | <b>Hangi Parametreleri İçerir?</b> | <b>Sağlıklı Kontrol Göre Fark</b> | <b>Neden Anlamli / Anlamsız?</b>                                                                                                  |
|---------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VAİ</b>    | Bel çevresi, VKİ, Trigliserid, HDL | Anlamli ( $p<0,05$ )              | Dislipidemi ve abdominal yağlanmayı birlikte değerlendirir. HDL düşüklüğü ve TG yüksekliği küçük farklarla bile VAI'yi yükseltir. |
| <b>KOİ</b>    | Bel çevresi, kilo, boy             | Anlamsız ( $p>0,05$ )             | Sadece vücut ölçülerine dayanır. Bel çevresi ve kilo kontrol grubunda benzer olduğu için fark oluşmamıştır                        |
| <b>AI</b>     | Trigliserid, HDL (log oran)        | Anlamsız ( $p>0,05$ )             | Sadece lipid oranına dayalıdır. Hafif TG/HDL değişiklikleri logaritmik hesapta fark yaratmamıştır.                                |

VAİ: Visseral adiposite indeksi, KOİ: Koniklik indeksi, AI: Aterojenite indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, log: logaritma

### **VAİ'nin Klinik Önemi ve AxSpA'daki Rolü;**

AxSpA hastalarında VAI'nin anlamli olarak yüksek bulunması, bu hastalığın sadece kas-iskelet sistemini değil, aynı zamanda metabolik sistemleri de etkilediğini göstermektedir. VAI'nin yüksekliği, axSpA hastalarında hem visseral yağlanmanın hem de dislipidemisinin birlikte bulunduğuna işaret eder. Özellikle HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği gibi klasik dislipidemi göstergeleri, axSpA'daki kronik inflamasyonla ilişkili olarak subklinik düzeyde ortaya çıkabilir. Bu alt düzey değişiklikler tek başına değerlendirildiğinde klasik ölçüm yöntemleriyle (örneğin

KOİ veya Aİ) fark edilmeyebilir. Ancak VAI'nin hem antropometrik ölçümleri (bel çevresi, VKİ) hem de lipid profili parametrelerini birlikte içermesi, onu daha hassas bir değerlendirme aracı haline getirmektedir. Bu nedenle VAI, klasik risk skorlarının kaçırabileceği sessiz metabolik bozuklukları saptamada daha etkili olabilir.

Klinik açıdan bakıldığında, axSpA hastalarının kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından artmış risk altında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sadece hastalık aktivitesi değil, metabolik eşlikçiler de değerlendirilmelidir. VAI, bu açıdan çok boyutlu yapısıyla axSpA'da kardiyometabolik riskin değerlendirilmesinde daha tercih edilebilir bir parametre haline gelir.

Sonuç olarak, VAI'nin anlamlı yüksekliği axSpA hastalarında inflamasyona bağlı metabolik dengesizliklerin ve visseral yağlanmanın klinikte daha görünür hale gelmesini sağlar. Bu da hem risk yönetimi hem de hedefe yönelik izlem stratejileri açısından VAI'nin kullanımını değerli kılmaktadır.

Çalışmamızda r-axSpA ve nr-axSpA grupları arasında VAI, Aİ ve KOİ düzeylerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, her iki alt grubun benzer sistemik inflamatuvar süreçlere sahip olabileceğini göstermektedir. Literatürde, aksiyel spondiloartrit spektrumunun her iki formunda da proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin TNF-alfa, IL-6, IL-17) benzer şekilde aktive olduğu ve bu durumun metabolik profil üzerinde eşdeğer etki yaratabileceği bildirilmiştir (291). Ayrıca bazı çalışmalar, nr-axSpA hastalarının da subklinik kardiyometabolik bozukluklar açısından yüksek risk taşıyabileceğini ve bu riskin çoğunlukla inflamasyon aracılığıyla ortaya çıktığını göstermiştir (292). Öte yandan, biyolojik ajan kullanımı inflamasyonu baskılayarak kardiyometabolik profil üzerinde düzeltici bir etki yaratabilir (293). Bu da gruplar arasında fark oluşmamasının bir diğer açıklaması olabilir. Ek olarak, yapılan bazı çalışmalar axSpA'da kardiyometabolik riskin hastalığın erken evrelerinde bile ortaya çıkabildiğini göstermiştir (294). Bu durum, nr-axSpA grubunun da r-axSpA kadar dikkatli şekilde izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda VAI, Aİ ve KOİ arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Her bir indeks, farklı fizyolojik parametrelere dayanmakla birlikte, hepsi dislipidemi, abdominal obezite ve sistemik inflamasyon gibi

kardiyometabolik riskin temel bileşenleriyle ilişkilidir. Bu indekslerin korele olması, bu parametrelerin aynı zamanda birbirlerinin tamamlayıcısı olabileceğini ve çoklu risk faktörlerini birlikte değerlendirme açısından klinik anlamda değerli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu indekslerin bir arada değerlendirilmesi, kardiyovasküler hastalık riskinin daha bütüncül ve kapsamlı bir şekilde öngörülmesine olanak tanıyabilir.

VAİ, Aİ ve KOİ literatürde kardiyovasküler hastalık riskini yansıtan güvenilir göstergeler olarak tanımlanmıştır. Yapılan literatür taramaları sonucunda, bu çalışmanın söz konusu indeksler açısından yalnızca sağlıklı kontrol grubu ile axSpA hasta grubunu karşılaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda axSpA'nın r-axSpA ve nr-axSpA alt gruplarını kendi içerisinde değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşıdığı görülmektedir. Bu yönüyle çalışmanın mevcut literatüre önemli bir katkı sunduğunu düşünülmektedir. Ancak, elde edilen bulguların daha geniş bir genellenebilirliğe ulaşabilmesi ve bu alandaki bilgi birikiminin derinleştirilmesi amacıyla, daha büyük örneklem gruplarını içeren prospektif takip sürecini içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ

Kardiyovasküler riski etkileyen başlıca faktörler arasında demografik özellikler, antropometrik parametreler, sigara kullanımı, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü ve HDL, TG, LDL düzeyleri gibi biyokimyasal göstergeler yer almaktadır. Çalışmamızda kardiyovasküler riski VAI, KOİ ve Aİ üzerinden değerlendirdik. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla axSpA tanılı hastalarda VAI değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, r-axSpA ile nr-axSpA alt grupları arasında bu kardiyovasküler risk belirteçleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. VAI'nin anlamlı düzeyde yüksek olması, axSpA hastalarında inflamasyona bağlı metabolik dengesizliklerin ve visseral yağlanmanın klinik olarak daha belirgin hale geldiğini göstermektedir. Bu durum, VAI'nin hem kardiyovasküler risk yönetiminde hem de hedefe yönelik izlem stratejilerinde değerli bir araç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli yürütülmüş olması, retrospektif olması, hasta popülasyonunun demografik çeşitliliğinin yeterince sağlanamaması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması bu kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca hastalarımızın tedavi altındaki hastalardan oluşması hastalık inflamatuvar sürecini ve hastalık aktivitesini daha net bir şekilde değerlendirmemize olanak sağlamamıştır. Bu bulguların daha güçlü bir şekilde desteklenebilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli prospektif takip sürecini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Türk Romatoloji Derneği ; Ankilozan Spondilit ve Tedavisi Klavuzu; 2018.
2. Braun, J. and J. Sieper, Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 2007. 369(9570): p. 1379-90.
3. Pahwa, D., A. Chhabra, and M.K. Arora, Anaesthetic management of patients with ankylosing spondylitis. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2013. 3(1): p. 19-24.
4. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35(2):305-9.
5. Sieper, J., Braun, J., Rudwaleit, M., Boonen, A., Zink, A. 2002. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(suppl 3), iii8-iii18.
6. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum*. 2001;44:1396-1400.
7. El Maghraoui, A. 2011. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine*, 2011; 22(6), 554-560.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
9. Şen N. Ankilozan spondilit medikal tedavisi. Kotevoğlu N, editör. *Ankilozan Spondilit*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.43-8.
10. Hochberg M. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2010.
11. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, ortolan A, Webers c, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard2022-223296.
12. Sosyal Güvenlik Kurumu. (2023, Mart 16). 2023.03.16-Değişiklik Tebliği İşlenmiş Güncel 2013 SUT. <https://www.sgk.gov.tr/Duyuru/Detay/20230316-Degisiklik-Teblici-IslenmisGuncel-2013-SUT-2023-03-20-02-54-56>.
13. Hu X, Li j, Fu M, zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):402. doi: 10.1038/s41392-021-00791-1.
14. van der Heijde D, Deodhar A, Wei jc, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322.
15. Désirée van der Heijde, Ksenofon Baraliakos, Joachim Sieper, Atul Deodhar, Robert D. Inman, Hideto Kameda, Xiaofeng Zeng, Yunxia Sui, Xianwei Bu, Aileen L Pangan, Peter Wung, In-Ho Şarkısı. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with ankylosing spondylitis resistant to biological therapy 2022 *Kasım*;81(11):1515-1523.doi:10.1136/ard-2022-222608.
16. Avram, C., Dragoi, R. G., Popoviciu, H., Drăgoi, M., Avram, A., Amaricai, E. 2016. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clinical rheumatology*, 35(8), 2017- 2022.
17. Kaya, H., Tekbaş, E. Ö., Ertaş, F., İnci, Ü., Oylumlu, M., Yüksel, M., Ülgen, M. S. 2013. Assessment of Serum ADMA Levels and Aortic Elastic Properties in

Patients with Ankylosing Spondylitis. Journal of the American College of Cardiology, 18(62), C129.

18. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics. Circulation 2014;129:28-292.

19. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Tic. AŞ. İstanbul.

20. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. Am J Manag Care. 2002;8:635-53.

21. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. Am J Clin Nutr 2007;85:1197-1202.

22. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri. Visceral Adiposity Index: A Reliable Indicator of Visceral Fat Function Associated with Cardiometabolic Risk. Diabetes Care. 2010; 33, 920-922.

23. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. J Rheumatol 1988;15(7):1109-14

24. Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis, 2009. 68(6): p. 770-6.

25. Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis, 2009. 68(6): p. 777-83.

26. Sampaio-Barros, P.D., et al., Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. Clin Rheumatol, 2001. 20(3): p. 201-6. (71) Sampaio-Barros, P.D., et al., Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. J Rheumatol. 37(6): p. 1195-9.

27. Poddubnyy, D., et al., Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 70(8): p. 1369-74.

28. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis Rheum 2005;52(4):1000-8.

29. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders, 2006.

30. Şendur, Ö. F., Akdeniz, A. 2001. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. ADÜ tıp derg 2(2) : 31-35.

31. Maksymowych WP. In: Özgöçmen S ed. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.

32. Celiker R. 2000. Ankilozan Spondilit: Klinik özellikleri. Romatizma, 15(1), 15-21.

33. Reveille, J.D., J.P. Witter, and M.H. Weisman, Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 64(6): p. 905-10.

34. Strand, V., et al., Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society

- criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 65(8):p.1299-306.
35. Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Mok MY, Wordworth P, Zeng QY. Features of spondyloarthritis worldwide. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):753-70
  36. D'amato M, Fiorillo MT, Carcassi CS, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995;25(11):3199-201.
  37. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:499-501.
  38. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1823-1828.
  39. Calis M., Ozgocmen S., Ankilozan Spondilit ve Erken Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri, *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4(1):16-22.
  40. Rudwaleit M. New approaches to diagnostic and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(4):375-80.
  41. Alves MG, Espirito-Santo J, Querioz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alternations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1988; 39:567-571. 63.
  42. Inman RD., Klippel JH. 1997. Ankylosing Spondylitis. Primer on the rheumatic disease. Atlanta arthritis foundation; 189-195.
  43. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus nonradiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18: 1–11.
  44. Rudwaleit, M., et al., Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatology*, 2006. 54(2): p. 569-578.
  45. Akdeniz B, Akyel N, Yildiz M, Sahin S, Adrovic A, Koker O, et al. Comparison of the efficacy of physical examination and radiological imaging in detecting sacroiliitis in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar 13.
  46. Burgos-Vargas, R. and J. Braun, Inflammatory back pain. *Rheumatic Disease Clinics*, 2012. 38(3): p. 487-499.
  47. Türkuçar S, Adıgüzel Dünder H, Ünsal E. Spondilartropatilerde etiyopatogenez ve klinik bulgular. Sözeri B, editör. *Çocukluk Çağında Her Yönüyle Otoimmün Romatizmal Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.27-33.
  48. van Tubergen, A., et al., Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011: p. annrheumdis-2011-200411.
  49. Calin, A., Ankylosing spondylitis. *Medicine*, 2006. 34(10): p. 396-400.
  50. Keat, A., Ankylosing spondylitis. *Medicine*, 2010. 38(4): p. 185-189.
  51. Zochling, J. and J. Braun, Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2007. 21(4): p. 699-712.
  52. Rossetti L. et al. The microstructure and micromechanics of the tendon-bone insertion. *Nat. Mater.* 2017;16, 664-70.

53. Vanaki N, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Role of innate immune system in the patho genesis of ankylosing spondylitis. *Biomed pharmacother.* 2018;105:130-43.
54. Rezvani, A., et al., Correlations among enthesitis, clinical, radiographic and quality of life parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Modern rheumatology*, 2014. 24(4): p. 651-656.
55. Sherlock, J. p. et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* 2012;18;1069-76.
56. Lo presti E, Di Mitri R, Mocciaro F, Di Stefano AB, Scibetta N, Unti E, et al. Characterization of  $\gamma\delta$  T Cells in Intestinal Mucosa from patients with Early-Onset or Long-Standing Inflammatory Bowel Disease and Their Correlation with Clinical Status. *J Crohns Colitis.* 2019;25;13(7):873-83.
57. Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23- IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(11):631-40.
58. Kotsis, K., et al., Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 2014. 14(6): p. 857-872.
59. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:265-272.
60. Kıbrıslı E, Aslanhan H, Arslan N. (2015) Birinci basamakta ankilozan spondilit hastalarına yaklaşım. *Euras J Fam Med*; 4(2):39-46.
61. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111(3):491-500; discussion 500.
62. Balıkoglu Y, Yılmaz M, Sarıtepe İS, Aydın E, Kazancı L, Köse T (2017).Ankilozan Spondilit ile İlişkili Üveit Olgularının Görsel Prognozu ve Risk Faktörleri. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*, 25.
63. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:909-912.
64. Zeboulon, N., M. Dougados, and L. Gossec, Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(7): p. 955-959.
65. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135(1):1-8.
66. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun* 2007;8(1):1-12.
67. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002;118(5):745-51.
68. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002; 62(17):2447-57.
69. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(4):809-15.
70. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(1):123-9.
71. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis-- clinically important,

- potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):790-4.
72. Tunçer C. İnflamatuvar bağırsak hastalığında ekstraintestinal bulgular. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2002;13(1):25-33.
73. Chapman RW, Cottone M, Selby WS, Shepherd HA, Sherlock S, Jewell DP. Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1986;27(1):86-91.
74. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, Macchioni P, Stockbrügger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(6):399-403.
75. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4819-31.
76. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, Coucke P, Marichal D, Van Den Berghe M, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1131-4.
77. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6): 597-605.
78. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:641-649.
79. Strobel ES, Fristchka E. Case report and review of the literature: fatal pulmonary complications in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1997; 16:617-622.
80. Yıldırım BB. Ankilozan spondilit ve akciğerler. Karalezli A, editör. *Romatolojik Hastalıklar ve Akciğerler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.49-54.
81. Rezaie, N., S. Almasi, and K. Zamani, The prevalence and type of pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Rheumatology Research*, 2018. 3(2): p. 59-62.
82. Mercieca, C., I.E. van der Horst-Bruinsma, and A.A. Borg, Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Current rheumatology reports*, 2014. 16(8): p. 434.
83. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23.
84. Lai KN, Li PKT, Hawkins B, Lai FM. Ig A nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989;48:435-437.
85. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, deDios Canete J, Munoz-Gomez J. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic review of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24:912-915.
86. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008; 1109-1114.
87. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-248.
88. Göksoy T. Ankilozan spondilit. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Dağıtım, 2002; 622-636.

89. Atıcı A. Ankilozan Spondilitte Laboratuvar Bulguları. Boğaziçi Tıp Dergisi; 2017; 4 (3):167-170.
90. Zochling J, Braun J. Assesment of ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(Supp 39):133-41.
91. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. Best Practice&Research Clin Rheum 2012;26: 135-145.
92. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B27 protective effect. Ann Rheum Dis 1998;57(4):263-264
93. Batırel A, Gençer S, Özer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: CRP ve Serum amiloid A (SAA). Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2003; 14(3):220-224.
94. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klor HU, Neeck G. Serum amyloid A: an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2000;19:119-22.
95. Little, H., Swinson, D. R., Cruickshank, B. 1976. Upward subluxation of the axis in ankylosing spondylitis: a clinical pathologic report. The American journal of medicine, 60(2), 279-285.
96. Macrae, I. F., Wright, V.. Measurement of back movement. Annals of the rheumatic diseases; 1969; 28(6), 584.
97. Gündüz OH, Erdal A. Ankilozan Spondilitte Tanı ve Klinik Takip. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2014;7(3):16-27.
98. Khan MA., Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, WEISMAN MH. 2003. Clinical features of ankylosing spondylitis. Rheumatology. Philadelphia, 1161-81.
99. Jang jH, Ward mm, rucker An, reveille jd, davis jC jr, Weisman mH, et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. radiology. 2011;258(1):192-8. doi: 10.1148/radiol.10100426.
100. Van der Heijde d, landewé r. imaging in spondylitis. Curr opin rheumatol. 2005;17(4):413-7. doi: 10.1097/01.bor.0000163195.48723.2d.
101. Yu W, Feng F, dion e, Yang H, jiang m, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. Skeletal radiol. 1998;27(6):311-20. doi: 10.1007/s002560050388.
102. Leone A, Cassar-Pullicino Vn, d'Aprile P, nasuto m, Guglielmi G. Computed tomography and mr imaging in spondyloarthritis. radiol Clin north Am. 2017;55(5):1009-21. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.007.
103. Bazzocchi A, Gómez mAP, Franzcr, Guglielmi G. Conventional radiology in spondyloarthritis. radiol Clin n Am. 2017;55(5):943-66. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.003.
104. Mermi Yetiş eü, Çubuk r. Ankilozan spondilitte radyolojik bulgular. Kotevoğlu n, editör. Ankilozan Spondilit. 1. Baskı. Ankara: türkiye Klinikleri; 2023. p.15-22.
105. Salonen DC. Seronegatif spondiloartropatilerde görüntüleme. In: Hochberg MC, Arasıl T, eds. (Eren S, çev. ed.) Romatoloji. 4. baskı. Ankara: Rotatıp Kitapevi; 2011. p.1134.
106. Yazıcıoğlu K., Goktepe AS, Yılmaz B. Ankilozan Spondilitli hastaların değerlendirilmesinde BATH indexleri Romatizma, 2003;2:18.
107. Garrett, S., et al., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol, 1994. 21(12): p. 2286-91.

108. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826.
109. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-58. doi: 10.1002/acr.20575.
110. Zochling J, Sieper J, van der Heijde D, Braun J; Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group. Development of a core set of domains for data collection in cohorts of patients with ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1079-82.
111. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):951-4.
112. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-5.
113. Song Y, Wang C, Chen H. Functional limitation and associated factors in outpatients with ankylosing spondylitis in Southwest China. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):871-7. doi: 10.1007/s10067-017-3563-3.
114. Popescu C, Trandafir M, Bădică A, Morar F, Predețeanu D. Ankylosing spondylitis functional and activity indices in clinical practice. *J Med Life*. 2014;7(1):78-83.
115. Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1502-6. doi: 10.3899/jrheum.110279.
116. Au YL, Wong WS, Mok MY, Chung HY, Chan E, Lau CS. Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS? *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1127-34. doi: 10.1007/s10067-014-2729-5.
117. Lukas C. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(1): p. 18-24.
118. Fagerli, K.M. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 51(8): p. 1479-83.
119. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. in: *Annals of the Rheumatic Diseases*. vol 61. BMJ publishing Group; 2002:iii3-iii7.
120. Braun, J.v. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. 70(6): p. 896-904.

121. Walker, J., Ankylosing spondylitis. *Nursing Standard* (through 2013), 2006. 20(46): p. 48.
122. Song iH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38.
123. Sieper J, Braun J. How important is Early Therapy in Axial Spondyloarthritis? *Rheum Dis clin north Am.* 2012;38(3):635-42.
124. Sieper J, lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: Results from the double-blind, placebo-controlled mFAST study, part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
125. van der Heijde, D., et al., 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017: p. annrheumdis-2016-210770.
126. Wanders A, van Der Heijde D, landewé R, et al. nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65.
127. Wolfe MM, lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *n Engl J Med.* 1999;340(24):1888-99.
128. D'Angelo, S., et al., Safety of treatment options for spondyloarthritis: a narrative review. *Expert opinion on drug safety*, 2018. 17(5): p. 475-486.
129. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. international ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):817-824.
130. Zochling J, van Der Heijde D, Dougados M, Braun J. current evidence for the management of ankylosing spondylitis: A systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):423- 32.
131. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014. [Epub ahead of print]
132. Chen C, Zhang Xl, Xiao l, Zhang XS, Ma Xl. comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis. *Med (United States).* 2016;95(11).
133. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-36.
134. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):878-84.
135. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-54.
136. Gerriets v, Bansal p, Goyal A, Khaddour K. Tumor necrosis Factor (TnF) inhibitors. Statpearls publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2949403> 2. Accessed october 13, 2020.
137. Bitik B.,Oztürk MA. Spondiloartritlerde Biyolojik Tedaviler. *Türkiye Klinikle ri J Rheumatol-Special Topics* 2015;8(1):62-70.

138. Song IH, Poddubnyy D. New treatment targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(4): 346-51.
139. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(3):252- 60.
140. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*1996;25(3):138-42.
141. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2002; 29(4):763-6.
142. Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Patient Educ Couns*. 1996 ;27(3):257-67.
143. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med*. 2000; 160(19):2969-75.
144. Altan Inceoğlu L. Ankilozan Spondilitte İlaç Dışı Tedaviler. *Türkiye Klinik le ri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4(1):70-7.
145. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(4):449-57.
146. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith CH. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with nkylosing spondylitis-an 8- month followup. *J Rheumatol* 1994;21(2): 261-3.
147. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford text of rheumatology*. Oxford University pres;1998. p.1058-69.
148. Lehmann JE. Diathermy and superficial heat, laser and cold therapy. In: Kottke EJ, Lehmann JE, eds. *Krusen's handbook of physical Medicine and rehabilitation.*, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990.
149. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-304.
150. Castaneda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, et al; CARMA Project Collaborative Group. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:618-26. Erratum in: *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:e7-8.
151. Karagöz A. Spondiloartritlerin ortak özellikleri, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Ataman Ş, Yalçın P, editörler. *Romatoloji*. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2012. p.541-54.
152. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):557-63. doi: 10.1002/acr.20364.
153. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:99-106.
154. Divecha H, Sattar N, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:171-6.
155. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly

- ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):585-92. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.010.
156. Ekşi Duran N. Ankilozan spondilit ile ilişkili kardiyovasküler risk ve hasta takibi. Kotevoğlu N, editör. *Ankilozan Spondilit*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.23-7.
157. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
158. Rueda-Gotor J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Exposito ´ R, et al. Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: Increased frequency of carotid plaques. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33.
159. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38:723.
160. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal AA, Bhargava R, Agrawal AA. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol* 2014;2014.
161. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020.
162. Lai Y-F, Lin T-Y, Chien W-C, Sun C-A, Chung C-H, Chen Y-H, et al. Uveitis as a risk factor for developing acute myocardial infarction in ankylosing spondylitis: a national population-based longitudinal Cohort study. *Front Immunol* 2022;12: 1–10.
163. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;38(3):216-21.
164. World Health Organization . Cardiovascular diseases .© 2023 WHO [Cited: January 10, 2023].
165. Sacramento-pacheco J, Duarte-Clíments g, gómez-salgado J, Romero-Martín M, sánchez-gómez MB. Cardiovascular risk assessment tools: a scoping review. *aust Crit Care*. 2019;32(6):540-59.
166. Asil S, Murat E, Taşkan H, Barış VÖ, görmel s, Yaşar s, et al. Relationship between Cardiovascular Disease Risk and Neck Circumference shown in the systematic Coronary Risk Estimation (sCORE) Risk Model. *Int J Environ Res public Health*. 2021;18(20):10763.
167. Xiao H, Bao Y, Liu MY, Yang JH, Li YT, Wang Ya, et al. sagittal abdominal diameter and framingham risk score in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Int urol Nephrol*. 2018;50(9):1679-85.
168. Cornier Ma, Després Jp, Davis N, grossniklaus Da, Klein s, Lamarche B, et al; american Heart association Obesity Committee of the Council on Nutrition; physical activity and Metabolism; Council on arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and stroke Council. assessing adiposity: a scientific statement from the american Heart association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
169. World Health Organization [Internet]. © 2023 WHO [Cited: January 11, 2023]. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. geneva: World Health Organization; 2011.

170. World health organization. report of a WHO expert committee. child growth standards. physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: Technical Report Series. 1995;854:161-311.
171. Bray GA. Don't throw the baby out with the bath water. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):347-9.
172. Motamed N, Roozafzai f, Khoonsari MR, Malek M, Mahdavi a, Maadi M, et al. predictive ability of six obesity measures to identify 7-year fatal and non-fatal cardiovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk prev.* 2022;14:200142.
173. Liu J, Tse La, Liu z, Rangarajan s, Hu B, Yin L, et al; puRE (prospective urban Rural Epidemiology) study in China. predictive values of anthropometric measurements for cardiometabolic risk factors and cardiovascular diseases among 44 048 chinese. *J am Heart assoc.* 2019;8(16):e010870.
174. Bagyura z, Kiss L, Lux Á, Csobay-Novák C, Jermendy ÁL, polgár L, et al. association between coronary atherosclerosis and visceral adiposity index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(5):796-803.
175. Møller G, Ritz C, Kjølback L, Vuholm s, Korndal sK, Larsen TM, et al. sagittal abdominal diameter and waist circumference appear to be equally good as identifiers of cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(2):518-27.
176. Thanapholsart J, Khan E, Lee ga. a current review of the uses of bioelectrical impedance analysis and bioelectrical impedance vector analysis in acute and chronic heart failure patients: an under-valued resource? *Biol Res Nurs.* 2023;25(2):240- 9.
177. de Borja EL, Ceolin J, ziegelmann pK, Bodanese LC, gonçaves MR, Ca-onMonta-ez W, et al. phase angle of bioimpedance at 50 kHz is associated with cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(10):1366-73.
178. Jan a, Weir CB, BMI classification percentile and cut off points. *statpearls: Treasure Island, fL, usa*, 1-4. [Cited: January 11, 2023].
179. Elagizi A, Kachur S, lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):142-50.
180. Kılıç Oztürk Y, Oztürk F, Tosun Erdem S, Kılıçarslan R, Aksu F. Birinci Basamakta İzlenen Yaşlı Hastalarda Beden Kitle İndeksi ve Bel Çevresi ile Kronik Hastalıklar Arasındaki İlişki. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2012; 22 (1).
181. Lai CL, Lu HK, Huang aC, Chu Lp, Chuang HY, Hsieh KC. Bioimpedance analysis combined with sagittal abdominal diameter for abdominal subcutaneous fat measurement. *front Nutr.* 2022;9:952929.
182. Song X, Jousilahti p, stehouwer CD, söderberg s, Onat a, Laatikainen T, et al. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(12):1298-302.
183. Kyrou I, panagiotakos DB, Kouli gM, georgousopoulou E, Chrysohoou C, Tsigos C, et al. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The aTTICa study. *atherosclerosis.* 2018;279:10- 6.
184. Rådholm K, Tengblad a, Dahlén E, Länne T, Engvall J, Nystrom fH, et al. The impact of using sagittal abdominal diameter to predict major cardiovascular events in European patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(5):418-22.
185. Sözmen K, Unal B, Sakarya S, Dinç G, Yardım N, Keskinçilic B, et al. Türkiye'de antropometrik ölçüm yöntemlerinin kardiyovasküler hastalık riski ile

- ilişkisi [association of anthropometric measurement methods with cardiovascular disease risk in Turkey]. *Dicle Tip Dergisi*. 2016;43(1):99-106.
186. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
  187. Brewer HB, Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1491-4.
  188. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-5.
  189. Surgeon General. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General. Atlanta. GA: Center for Disease Control and Prevention. Office of Smoking and Health. Available from: URL: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/sgr\\_2004/chapters.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2004/chapters.htm). Accessed 30.04.2017.
  190. Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, Nishii K, Makino H, Numata T. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. *Intern Med* 2006;45:1039-43.
  191. Takahisa K, Yoshihisa N, Shiro A, Toyoaki M: Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circulation Journal* 2019;83(10):1980-1985.
  192. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P 535-97.
  193. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 (Suppl. 2):E1-40.
  194. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
  195. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(5suppl):I80-93.
  196. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(12):1406-12.
  197. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Juncà J, Hernandez JM, Riutort N, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):106-12.
  198. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(5):261-73.
  199. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168(4): 397-403.

200. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1791-6.
201. Sahin K, Köksal E. Kardiyovasküler Hastalıklarda Antropometrik Ölçümler ve Vücut Bileşimi Analizi ile Risk Değerlendirmesi: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*. 2023;8(4):698-708.
202. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125:996-1004.
203. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. <http://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
204. Yıldırım AB, Küçük M. Kardiyovasküler Hastalıklarda Korunma. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2017;10(1):62-72.
205. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012;66:536-43.
206. Dereli Akdeniz D. Obezite: Tanımı, epidemiyolojisi, etiyopatogenezi ve kliniği. Soysal D, editör. *Obezite*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.50-7.
207. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intraabdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(3 Suppl 1): S12-8.
208. Turan Y, Demir V. Visseral Adipozite İndeksi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. *Bozok Med J* 2019;9(3):129-133.
209. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. [http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_english\\_web.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf)
210. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006;12(1):62-6.
211. Obezitenin Önemi, Epidemiyolojik veriler ve Patogenez. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu* © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019;11-9. ISBN: 978-605-4011-31-5.
212. Kay M, Santos J. Report on the World Health Organization Global Observatory for eHealth strategic planning workshop, April 2008. *Methods Inf Med* 2008;47(4):381-7.
213. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. Cited: Dec 8, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
214. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Geneva: WHO Press; 2009. p.70.
215. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Çalışması (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002;11:1- 16.
216. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
217. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:86- 95. doi: 10.1016/j.gde.2018.02.009.
218. Whitaker KL, Jarvis MJ, Beeken RJ, Boniface D, Wardle J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large

- population-based sample. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1560-7. doi: 10.3945/ajcn.2009.28838.
219. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism.* 2019;92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
220. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts.* 2016;9(3):158-73. doi: 10.1159/000445061.
221. Ogden CL, Fakhouri TH, Carroll MD, Hales CM, Fryar CD, Li X, et al. Prevalence of Obesity Among Adults, by Household Income and Education - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(50):1369-73. doi: 10.15585/mmwr.mm6650a1.
222. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003;327(7406):61-2.
223. Oğuz A. [Metabolic syndrome]. *Bull Clin Psychopharmacol* 2008;18(2):57-61.
224. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl D):D3-D5.
225. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24(4):621-6.
226. Gören B, Fen T. [Metabolic syndrome]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):686-96.
227. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112(20):3066- 72.
228. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116(17):1942-51.
229. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438): 937-52.
230. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(4):548-53.
231. Uysal AR. [Metabolic syndrome and hepatosteatosis]. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2005;9(1):53-7.
232. Sattar N. The metabolic syndrome: should current criteria influence clinical practice? *Curr Opin Lipidol* 2006;17(4):404-11.
233. Dağdelen S, Yildirim T, Erbaş T. [Global confusion on the diagnostic criteria for metabolic syndrome: what is the point that guidelines can not agree?]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(2):149-53.
234. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22(4):562-8.
235. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108(4):414-9.

236. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371(9628):1927-35.
237. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31(9):1898-904.
238. Işık S, Güler S. Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Klinik Önemi. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(3):41-7.
239. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110(11):1507-12.
240. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19 (6):629-37.
241. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13(7):1110-8.
242. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol* 2008;102(12A):5L-9L.
243. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41(7):826-34.
244. Onat A, Can G, Kaya H, et al. "Atherogenic index of plasma"(log10 triglyceride/high-density lipoprotein- cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010;4(2):89-98.
245. Shen S-W, Lu Y, Li F, et al. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):11.
246. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem* 2001;34:583-588. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(01\)00263-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(01)00263-6).
247. Salazar MR et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *Journal of Internal Medicine* 2013; 273: 595–601. 5.
248. McLaughlin T. Is There a Simple Way to Identify InsulinResistant Individuals at Increased Risk of Cardiovascular Disease? *The American Journal of Cardiology* 2005; 96: 399–404.
249. Motamed N, Perumal D, Zamani F, Ashrafi H, Haghjoo M, Saeedian FS, et al. Conicity index and waist-to-hip ratio are superior obesity indices in predicting 10-year cardiovascular risk among men and women. *Clinical Cardiology*. 2015;38(9):527-34.
250. Nkwana MR, Monyeki KD, Lebelo sL. Body roundness index, a body shape index, conicity index, and their association with nutritional status and cardiovascular risk factors in south african rural young adults. *Int J Environ Res public Health*. 2021;18(1):281.
251. Shidfar F, Alborzi F, Salehi M, Nojomi M. Association of waist circumference, body mass index and conicity index with cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(8):442-5.

252. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27(3):613-22.
253. Abbas AH, Abdul-Amir Al-Hindy H, Kh Chabuk S, Mousa MJ, Al-Hindy HA. Conicity index as an anthropometric index of central obesity in the prediction of adult bronchial asthma; 32 correlation with fractional exhaled nitrous oxide tests. *Medico-legal Update*. 2021;21(2):1472.
254. Li X, Li HY, Yu ZW, Zhang YT, Tong XW, Gao XY. Association among lipid accumulation product, Chinese visceral obesity index and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Psychol Res Behav Manag*. 2021;14:4971–9.
255. Milagres LC, Martinho KO, Milagres DC, Franco FS, Ribeiro AQ, Novaes JF De. Waist-to-height ratio and the conicity index are associated to cardiometabolic risk factors in the elderly population. *Cien Saude Colet*. 2019 May 2;24(4):1451–61.
256. Bodur H., Ataman Ş., Akbulut L., Evcik D., Kavuncu V., Kaya T., Aydoğ E. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*, 2008;27(9), 1119-1125.
257. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(9): 1415-22.
258. Motamed N, Roozafzai f, Khoonsari MR, Malek M, Mahdavi a, Maadi M, et al. predictive ability of six obesity measures to identify 7-year fatal and non-fatal cardiovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk prev*. 2022;14:200142.
259. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29:240.
260. Nansseu JRN, Moor VJA, Nouaga MED, Zing-Awona B, Tchanana G, Ketcha A. Atherogenic index of plasma and risk of cardiovascular disease among Cameroonian postmenopausal women. *Lipids Health Dis* 2016;15:49.
261. Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53:710-7.
262. Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25:357-60.
263. Dobiasova M. AIP–atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. Article in Czech. *Vnitr Lek* 2006;52:64-71.
264. Wekesa C, Asiki G, Kasamba I, et al. Atherogenic Risk Assessment among Persons Living in Rural Uganda. *J Trop Med* 2016;2016:7073894.
265. Dağ H, İncirkuş F, Dikker O. Atherogenic Index of Plasma (AIP) and Its Association with Fatty Liver in Obese Adolescents. *Children (Basel)*. 2023 Mar 29;10(4):641.
266. Ruperto M, Barril G, Sánchez-Muniz FJ. Conicity index as a contributor marker of inflammation in hemodialysis patients. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):1688–95.
267. Ruperto M, Barril G, Sánchez-Muniz FJ. Usefulness of the conicity index together with the conjoint use of adipocytokines and nutritional-inflammatory markers in hemodialysis patients. *J Physiol Biochem*. 2017 Feb 1;73(1):67–75.

268. Andrade MD, de Freitas MCP, Sakumoto AM, Pappiani C, de Andrade SC, Vieira VL, et al. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Aug 25;60(5):436–42.
269. Huang J, Yin Z, Song G, Cui S, Jiang J, Zhang L. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Dis Markers.* 2017;2017:7574147.
270. Erol K, Gok K, Cengiz G, Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Acta Reumatol Port.* 2018;43(1):32-39.
271. Omair MA, AlDuraibi FK, Bedaiwi MK, et al. Prevalence of HLA-B27 in the general population and in patients with axial spondyloarthritis in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1537-1543.
272. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:378.
273. Javier Rueda-Gotor , Ivan Ferraz-Amaro, Fernanda Genre, Inigo Gonz alez-Mazon, Alfonso Corrales, Vanesa Calvo-Rio , Virginia Portilla, Javier Llorca, Rosa Exposito, Vanesa Hernandez-Hern andez, Juan Carlos Quevedo-Abeledo, Carlos Rodríguez-Lozano, Clementina Lopez-Medina, María Lourdes Ladehesa-Pineda , Santos Castaneda, Esther F. Vicente, Cristina Fernandez-Carballido, M Paz Martínez-Vidal, David Castro-Corredorl, Joaquín Anino-Fernandez, Diana Peiteado, Chamaida Plasencia-Rodríguez, María Luz García-Vivar, Eva Galíndez-Agirregoikoa, Esther Montes-Perez, Carlos Fernandez-Díaz, Ricardo Blanco, Miguel Angel ' Gonz' alez-Gay, Factors associated with atherosclerosis in radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. A multicenter study on 838 patients, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 55 (2022) 152037.
274. Corli J, Flipo RM, Philippe P, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibition in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Treatment Response, Drug Survival, and Patient Outcome. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2376-2382.
275. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RDR, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol* 2009.
276. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-727.
277. Jeong H, Yoon JY, Park EJ, et al. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(6):661-668.
278. Sarı İ. Aksiyel Spondiloartritlerde Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi. In: Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. *Klinik Romatoloji*. 1. baskı. Türkiye Klinikleri; 2021:487-504.
279. Rummyantseva DG, Dubinina T V, Demina AB, et al. [Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease?]. *Ter Arkh.* 2017;89(5):33-37.
280. Song IH, Weiß A, Hermann KGA, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of

treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):823-825.

281. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(9):55.

282. Rho YH, Oeser A, Chung CP, Milne GL, Stein CM. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship between Current Use and Cardiovascular Risk Factors. *Arch Drug Inf [Internet]*. 2009 [cited 2022 Mar 12];2(2):34–40.

283. Toussiro E. The risk of cardiovascular diseases in axial spondyloarthritis. *Current Insights*. *Front Med* 2021;8.

284. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I, Georgousopoulou EN, Chrysoshoou C, Tsigos C, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(10):881- 9.

285. Queiro R, et al. Do the Activity Indices Used in Axial Spondyloarthritis Capture the Relationships Between Obesity, Smoking and Disease Activity in the Same Way? *J Clin Med*. 2024;13(22):6801.

286. Ryu K, Suliman ME, Qureshi AR, Chen Z, Avesani CM, Brismar TB, et al. Central obesity as assessed by conicity index and a body shape index associates with cardiovascular risk factors and mortality in kidney failure patients. *Front Nutr*. 2023 Mar 1;10:1035343.

287. Almeida RT de, Almeida MMG de, Araújo TM. Abdominal obesity and cardiovascular risk: performance of anthropometric indexes in women. *Arquivos Brasileiros Cardiol*. 2009;92(5):345–50.

288. Kwon OC, et al. Incidence rate of recurrent cardiovascular events in patients with radiographic axial spondyloarthritis and the effect of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Res Ther*. 2024;26:174.

289. Choudhary MK, Eräranta A, Koskela J, Tikkaoski AJ, Nevalainen PI, Kähönen M, Mustonen J, Pörsti I. Atherogenic index of plasma is related to arterial stiffness but not to blood pressure in normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Blood Press*. 2019 Jun;28(3):157-167. doi: 10.1080/08037051.2019.1583060. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30821503.

290. Micheroli R, et al. Obesity Represents a Persisting Health Issue in Axial Spondyloarthritis, Particularly Affecting Socially Disadvantaged Patients. *J Rheumatol*. 2023;50:1587–1593.

291. Ranganathan, P., Gracey, E., Brown, M. A., & Inman, R. D. (2015). Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 2021;11(10), 638–647.

292. Peters, M. J., van Eijk, I. C., Smulders, Y. M., & Nurmohamed, M. T. (2020). Signs of subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: changes in carotid intima media thickness and augmentation index. *Arthritis Research & Therapy*, 2020;22, 45.

293. González-Gay, M. A., González-Juanatey, C., & Llorca, J. (2020). Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging the gap between risk and management. *Current Rheumatology Reports*, 2020;22(7), 1–8.

294. Chung, C. P., Avalos, I., Oeser, A., Gebretsadik, T., Shintani, A., Raggi, P., & Stein, C. M. (2019). High prevalence of the metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 2019;38(3), 849–855.

