



T.C.
AFYON KOCATEPE
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA ARTERİYEL SERTLİK
İLE OMURGA EĞRİLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Serkan BEKTUR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Gülay ÖZKEÇECİ

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA ARTERİYEL
SERTLİK İLE OMURGA EĞRİLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Serkan BEKTUR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Gülay ÖZKEÇECİ

AFYONKARAHİSAR 2008

İşbu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Ersel ONRAT

ÜYE

Prof. Dr. Alaettin AVŞAR

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Gülay ÖZKEÇECİ

D E K A N

Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜRLER

Eğitime katkılarının yanısıra tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Gülay Özkeçeci'ye, eğitime büyük katkı sağlayan ve bir Kardiyoloji uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ersel Onrat, Prof. Dr. Alaettin Avşar ve Yrd. Doç. Dr. Önder Akçi'ye, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ümit Dündar, Yrd. Doç. Dr. Selma Eroğlu ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim. Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler ve tabi ki her zaman yanımda olan değerli eşim Gülçin'e minnettarlığımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLOLAR ÇİZELGESİ.....	VII
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	VIII
I-GİRİŞ.....	1
II- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji ve Genetik	4
2.1.4. Histopatoloji.....	4
2.1.5. Tanı Kriterleri	5
2.1.6. Klinik bulgular	5
2.1.7. Laboratuvar bulguları.....	8
2.1.8. Görüntüleme	8
2.1.9. Tedavi	9
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE KALP.....	11
2.3. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI	14
2.4. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE İNFLAMASYON	16
2.5. ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	17
2.5.1. Girişimsel yöntemler.....	17
2.5.2. Girişimsel olmayan yöntemler:	18
III-GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Çalışma Grubu	28
3.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri.....	28
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	28
3.4. El-Parmak-Zemin Mesafesinin Değerlendirilmesi	29
3.5. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi.....	29
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	29
IV-BULGULAR	30
V-TARTIŞMA	33
VI-SONUÇLAR	39
VII-ÖZET.....	40
VII-YABANCI DİL ÖZETİ	41
IX-KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

AIx	Güçlendirme indeksi
ANA	Antinükleer antikor
ALP	Alkalen fosfatazda
AS	Ankilozan spondilit
AY	Aort yetersizliği
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif protein
EPZM	El parmak zemin mesafesi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	İnsan lökosit antijeni
Ig	İmmünglobulin
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
NB	Nabız basıncı
NDH	Nabız dalga hızı
NO	Nitrik oksit
NSAİ	Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
MR	Manyetik rezonans
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PG	Prostaglandin
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid factor
SD	Standart deviasyon
SpA	Spondiloartropatiler
TNF	Tümör nekrozis faktör
VKİ	Vücut kitle indeksi
vWf	Von Willebrand faktörü

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I. Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklarve klinik görünümüleri	3
Tablo II. Modifiye New York Tanı Kriterleri	5
Tablo III. Sakroileitin New York Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi	9
Tablo IV.Endotel Hücresinde Sentezlenen ve Salgılanan Biyoaktif Maddeler:	16
Tablo V.Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	22
Tablo VI. Santral aortik kan basıncı ölçümleri, yöntemleri ve çalışmaları.....	26
Tablo VII. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri	30
Tablo VIII. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Özellikleri	31
Tablo IX. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümleri	31
Tablo X. Hasta ve Kontrol Gruplarının arteriyel sertlik parametrelerine ilişkin veriler	32

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Güçlendirme indeksi hesaplanması	23
Şekil 2. Aortik basınç ve aortik volümün, aort esnekliği ile değişimi (120).....	27



I-GİRİŞ

Spondiloartropatiler (SpA) terimi benzer klinik ve genetik özellikleri içinde barındıran bir hastalık grubunu ifade etmektedir. Klinik olarak bu hastalık grubu içerisinde, aksiyal iskelet tutulumu (sakroiliak eklem ve omurga), periferik artrit, entesitis, daktilit, akut anterior üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalarda HLA-B27 antijenine de sıklıkla rastlanmaktadır (1). Ankilozan Spondilit (AS), SpA grubu içinde yer alan, etiyojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2). AS, periferik eklemler başta olmak üzere, göz, kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, nörolojik ve genitoüriner sistem tutulumu yapabilir.

AS'de omurganın eğriliğine bağılı olarak aortanın da sağı doğru yer değıştirdiğı gösterilmiştir (9). AS kronik bir hastalıktır ve hastalığın evresi ile omurga eğriliğı arasında ilişki vardır. Hastalar fonksiyonel açıdan el parmak-zemin mesafesi ile takip edilmektedir.

Kardiyak tutulum, %10-30 civarındadır ve en çok aort yetersizliğı şeklinde kendini gösterir (3). Bunun yanısıra disritmiler, mitral kapak hastalıkları, miyokardiyal ve perikardiyal hastalıklar da AS'de daha nadir olarak gözlenebilmektedir (4). AS ile ateroskleroz ilişkisi birçok çalışmada incelenmiş ve AS hastalarında aterosklerozun kontrol grubuna göre 1,5 kat daha fazla olduğı gösterilmiştir (5). Akım ilişkili dilatasyonda bozulma, karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı (NDH)'nda artış ankilozan spondilit hasta grubunda gösterilmiştir (6). Ancak bu çalışmalar küçük çaplı çalışmalardır ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (7).

Aterosklerozun en çok infrarenal aortada gözlenmesinin nedeni olarak pek çok tez ortaya atılmıştır. Bu durum, bölgedeki kan akımındaki dalgalanmalara ve zayıf duvar 'sheer stresine' bağlanmışır(7). Bunların yanı sıra insanın doğal lordozuna bağılı değışen akım aerodinamiklerinin de kan akım profilini bozduğı ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünölmektedir (8).

NDH, güçlendirme indeksi (augmentasyon indeksi, AIx) ve nabız basıncı arteriyel sertlik parametrelerinden bazılarıdır ve kardiyovasküler risk göstergesidir. Bu parametreler girişimsel olmayan osilometrik metodlarla değerlendirilebilmektedir (10-12).

Biz çalışmada, AS'li hastalarda aortanın değişen pozisyonunun ateroskleroza neden olmuş olabileceğini ve hastalığın şiddetinin bu durumu etkileyebileceğini düşündük. Bunun için el-parmak-zemin mesafesi (EPZM) ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.



II- GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.1.1. Tanım

AS, SpA grubu içerisinde yer alan, etiyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikle sakroileit gözlenir ve hastalığın ilerleyen safhalarında aksiyal iskelet tutulumu olabilmektedir. AS, periferik eklemler başta olmak üzere; göz (akut anterior üveit), kalp (aort yetersizliği), gastrointestinal sistem, akciğer (fibrozis), nörolojik ve genitoüriner sistem(sekonder amiloidoz) tutulumu yapabilmektedir (2).SpA'nın sınıflandırılması ve klinik görünümü Tablo I'de gösterilmiştir (13).

Tablo I. Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklar ve klinik görünümü

Hastalık alt grubu	Klinik bulgular
1-Ankilozan spondilit	Romatolojik bulgular
2-Psöriyatik artrit	Aksiyal tutulum
3-Reaktif artrit	Periferik artrit
4-İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit	Entezit
5-Sınıflandırılamayan spondiloartropatiler	Eklem dışı bulgular
	Akut anterior üveit
	Genetik altyapı
	Aile öyküsü
	HLA B27 antijeni pozitifliği
	Özgün bulgular
	Psöriyazis
	İnflamatuvar barsak hastalığı

2.1.2. Epidemiyoloji

AS daha çok genç erişkinlerde gözlenmektedir ve erkeklerde 2 kat daha sık saptanmıştır. Hastalık kadınlarda ise, geç başlayıp hafif seyreder ve eklem dışı tutulum daha sıktır (2). Toplumda AS prevalansının % 0.2-1.4 arasında olduğu bildirilmektedir (14-16). Türkiye'deki prevalansı % 0.49 olarak tespit edilmiştir (17). AS'li hastaların % 90'ında HLA-B27 antijeni saptanmıştır (18).

2.1.3. Etiyoloji ve Genetik

AS'nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Hastalığın en iyi bilinen genetik bileşeni HLA-B27 antijenidir. İngiltere'de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumunda birinci derecede önemli olduğunu düşündürmüştür (19). Bir başka çalışmada ise, hastalığın monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (20). Bu bulgular, hastalığın etiyolojisinde genetik faktörlerin, çevresel etmenlerden daha fazla rol aldığını düşündürmektedir. Etiyolojide bakterilerin rolü kesinlik kazanmamakla beraber, Salmonella ve Kampilobakter türü mikroorganizmaların, genetik yatkınlığı olanlarda eklem semptomları ve entezite yol açtığı bilinmektedir. Klebsiella pnömoninin rolü konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu mikroorganizmaya karşı oluşan immünglobulin (Ig) G ve IgA antikör düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre, AS'li hastalarda ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda arttığı gösterilmiştir (21). AS'li hastaların sakroiliyakeklem biyopsilerinde; T hücreleri, makrofajlar, transforming growth faktör-beta (TGF- β) ve yüksek düzeyde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) bulunması, bir mikroorganizmanın hastalığı tetikleme ihtimalini desteklemektedir (22, 23).

2.1.4. Histopatoloji

AS'de önemli patolojik değişiklikler, tendonların veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapıştığı yerde gözlenir. Bu bölgelerde, sindezmozit oluşumu, vertebra cisimlerinde kareleşme, vertebra son plak yıkımı ve aşıl tendinitini görülebilmektedir (23).

AS'de T hücrelerinin önemli bir rolü vardır. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan sakroiliyak eklem örneklerinde gerçekleştirilen immünohistolojik çalışmalar, enflamasyonlu sakroiliyak eklemlerde CD4+ ile CD8+ T hücreleri ve makrofajların varlığını ortaya koymuştur. Karakteristik miksoid infiltratların yakınında, bol miktarda TNF- α haberci ribonükleik asit (mRNA) saptanmış, yeni kemik oluşumu bölgelerinde ise TGF- β mRNA'sı bulunmuştur (2).

2.1.5. Tanı Kriterleri

AS tanısı koymak için öncelikle iyi bir anamnez almak gerekir. 40 yaş altında başlayan, egzersiz ile hafifleyen kronik bel ağrısı, 30 dakikanın üzerinde süren ve sabahları olan bel tutukluğu tipiktir(2). Özellikle omurga ve sakroiliyak eklemleri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene mutlaka yapılmalıdır. Hastalığın patognomonik bulgularını taşımayanlarda ve farklı merkezlerde konulan tanıları standardize için tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu nedenle, öncelikle Roma Tanı Kriterlerini oluşturulmuştur ve bunu New York Tanı Kriterleri izlemiştir. En son 1984 yılında halen yaygın olarak kullanılan Modifiye New York Tanı Kriterleri oluşturulmuştur(24). Modifiye New York Tanı Kriterleri Tablo II'de verilmiştir (13).

Tablo II. Modifiye New York Tanı Kriterleri

Klinik Kriterler	Radyolojik Kriter
1. En az üç aydır devam eden, egzersizle düzelen, istirahatle azalmayan bel ağrısı	Bilateral, evre >1 sakroileit veya unilateral evre 3-4 sakroileit
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal planda hareket kısıtlılığı	
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerden az olması.	

Kesin tanı için radyolojik kritere ilave olarak 1 klinik kriter yeterli iken, tek başına 3 klinik kriter veya tek başına radyolojik kriter olası AS'yi düşündürür (13).

2.1.6. Klinik bulgular

Kas ve iskelet tutulumu

AS'de ilk semptom sıklıkla bel ağrısıdır ve hastaların yaklaşık %75'inde gözlenir (13). Bunun mekanik bel ağrısından ayırt edilmesi gereklidir. AS'de görülen bel ağrısı, yavaş başlangıçlıdır ve ilerleyici vasıftadır. İstirahat sonrasında ya da sabah gözlenen tutukluğun, AS'de en az 3 ay olması gerekir. Hastanın şikayetleri hareketle azalır (25). Ağrı künt vasıfta ve derin gluteal bölgede

başlayabilir. Sinsi başlangıçlıdır ve sıklıkla lokalize edilmesi güçtür. Hastalığın evresi ile ağrı şiddeti korele olmayabilir. Sıklıkla sakroiliyak eklemlerde lokalize olmakla birlikte iliyak kristaya, femur başına veya uyluk arkasına doğru yayılabilir. Bu yansıyan ağrı siyatalji ile karışabilir. Ağrı zamanla bilateral hale gelebilir ve hastayı uykudan uyandırabilir. Ağrı ve tutukluk hissi, sıcak duş, egzersiz veya fiziksel aktivite ile azalma eğilimi gösterir (1). Hastalarda öksürme ve hapsirme ile artan plöritik karakter gösterebilen göğüs ağrısı görülebilir. Bu durum ardışık torakal omurga tutulması, kosto-sternal ve manubrio-sternal eklemlerde entezopati oluşumuna bağlanmıştır. Bunun yanı sıra göğüskafesinin genişlemesindeki hafif ya da orta düzeyde azalmaya bağlı olarak da göğüs ağrısı olabilir (25).

Entezis, AS'ye özgü bir bulgudur. Tendon ve bağların kemiğe tutunduğu bölgede veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon ile karakterizedir (26). En sık görüldüğü yerler kosto-sternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, büyük trokanterler, iliyak kristalar, iskiyal tuberositaslar, tibiyal tüberküller veya topuklardır (1). Eklem tutulumu hastaların yarısında vardır ve %25 oranında kronikleşebilir. AS'de tipik olarak kalça, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteler etkilenir. Üst ekstremitte tutulumu nadirdir (psöriazis, enflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında). Hastaların %35'inde (Jevenil AS'de daha sık) kalçalar ve omuz eklemleri de tutulur. AS'de diz eklemlerinde aralıklı olarak efüzyonlar gelişebilir. Periferik eklem tutulumu kadınlarda görülür. Periferik eklem tutulumunun olması, hastalık aktivitesinin daha şiddetli olacağını düşündürür (2).

Eklem dışı tutulum

Genel Belirtiler

Subfebril ateş, yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık, azalmış yaşam kalitesi gibi genel belirtilere AS'de sık rastlanır (2,13).

Göz Tutulumu

Akut anterior üveit ve iridosiklit AS'nin en sık eklem dışı tutulumu olarak gözlenmektedir ve hastaların yaklaşık %25-40'ında görülür. Akut anterior

üveit, iris ve silier cismin enflamasyonu ile karakterizedir. Hastalarda sıklıkla tek taraflı ani başlayanağrı, fotofobi, kızarıklık, yaşarma ve görme bulanıklığı gözlenir (13). Erken evrede başlanan tedavi ile sekel bırakmadan iyileşir. Tedavi edilmeyen vakalarda arka sineşiler ve glokom gelişebilir (1,2).

Nörolojik Tutulum

Ankilozan spondilitte, servikal bölge başta olmak üzere omurgada, travmatik kırıklar ile servikotorasik ve torakolomber bileşke yerlerinde stres kırıkları gözlenir(13). Nörolojik komplikasyonlar bu kırıklar sonucu oluşabilen spinal kord basılarına bağlı gözlenir. En sık C5-6 ve C6-7'de kırıklar gözlenir. %16 civarında saptanmışve mortaliteleri %35 olarak rapor edilmiştir (13,27). Eğer bu kırıklara dislokasyonda eşlik ederse, kuadriplejiye yol açabilir. Tanı almayan kırık, psödoartroza ve spondilodiskite neden olabilir (16).

Akciğer tutulumu

AS'de akciğer tutulumu nadir (% 1-3) gözlenir (28).Genellikle asemptomatiktir ve torasik kafes ile akciğer parankiminin anomalilerini içermektedir. Göğüs kafesinin genişlemesindeki kısıtlılık, torasik omurganın ankilozu ile kostovertebral ve kostosternal eklemlerin inflmasyonunun bir sonucu olarak meydana gelmektedir (13). Geç bir bulgu olarak ortaya çıkar. Hastalar, öksürük, dispne ve bazen hemoptiziden yakınabilirler. Ayrıca üst loblarda fibrozis olarak kendini gösterebilir. Bu bölgelerde akciğer kistleri oluşabilir ve bu kistler mantarlarla veya bakterilerle enfekte olabilir. Aspergillus ile kolonize olarak miçetom oluşabilir (29).Bu durumda tanısal olarak düz grafinin yeterli olmadığı vakalarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi faydalıdır (13).

Böbrek tutulumu

AS'de böbrek tutulumu nadirdir ve kendini en sık sekonder amiloidoz olarak gösterir. Ankilozan spondilitli hastalarda %1-3 oranında gözlenir.Hastalarda, nefrotik aralıkta proteinüri gözlenir ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Diğer bir böbrek tutulumu ise IgA nefropatisidir. Yükselmiş IgAseviyelerine ilave olarak hematüri ve proteinüri gözlenir. Bunların yanı sıra

AS'li hastaların sıklıkla kullandığı non-steroid anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİ) ve sulfasalazine bağlı analjezik nefropatisi gelişebilir (13).

Gastrointestinal sistem tutulumu

Çoğu hastada gastrointestinal sisteme ait semptom yoktur. Ancak makroskopik ve mikroskopik intestinal inflamasyon, hastaların %60'ında gösterilmiştir. Çalışmalarda hastaların %60'ında, terminal ileum ve proksimal kolonda, subklinik mukozal enflamatuvar lezyonlar bildirilmiştir. Bunların subklinik Crohn hastalığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (30).

2.1.7. Laboratuvar bulguları

AS'ye özgü tanı koydurucu laboratuvar tetkiki yoktur. Hastaların %75'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artmıştır, ancak normal sınırlardaki ESH ve CRP aktif hastalık olmadığını göstermez. ESH ve CRP, özellikle periferik eklem veya eklem dışı bulguları olan hastalarda, enflamasyonu göstermesi açısından önemlidir (31,32). ESH ve CRP'de yükselme dışında aktif hastalıkta diğer akut faz reaktanlarında da yükselme gözlenebilir (ferritinde artma, albumin seviyelerinde düşme, trombosit sayısında artma gibi). Ayrıca periferik yaymada kronik hastalığa bağlı normokrom normositer anemi izlenebilir. Başlıca kemik kaynaklı olduğu bilinen alkalin fosfatazda (ALP) yükselme gözlenebilir. ALP, CRP ve ESH'dan farklı olarak hastalık aktivitesi ya da hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Serum IgA'sının hafif yükselmesine sıklıkla rastlanır ve düzeyi akut faz reaktanları ile ilişkilidir (1).

Eklem sıvısı ve biyopsi analizlerinde romatoid faktör (RF) ya da antinükleer antikor (ANA) pozitifliği tanısal değildir. HLA-B27 antijeni, sağlıklı bireylerde de görülebilir. Normal popülasyonda da HLA-B27 antijeni, %1-7 arasında görülmektedir (33). Bu nedenle HLA-B27 antijeninin tarama amaçlı kullanılması uygun değildir.

2.1.8. Görüntüleme

AS'deki tipik bulgular sakroileit, sindesmofit ve ankiloza yol açan vertebralarda yeni kemik oluşumdur. İlk yıllarda, hemen tüm vakalarda

sakroiliyak eklemden inflamasyon gözlenirken, sonrakiyıllarda spinal tutulum izlenmektedir. AS'nin hem tanı hem de sınıflamasında, konvansiyonel radyografi önemli bir yeri teşkil eder. AS'de sakroileitin değişimlerinin derecelendirilmesi Tablo III'te gösterilmiştir (13).

Tablo III. Sakroileitin New York Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi

Evre	Değerlendirme
0	Normal
1	Şüpheli
2	Skleroz, biraz erozyon
3	Aşırı erozyon, eklem aralığı genişlemesi, az oranda ankiloz
4	Tam ankiloz

Konvansiyonel düz pelvik radyografi enflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda, sakroiliyak eklemlerin değerlendirilmesinde ilk basamaktır (1). Ancak konvansiyonel radyografinin, sakroiliyak eklem inflamasyonunun çok erken evresinde duyarlılığı yoktur. Bu durumda, manyetik rezonans (MR), sakroileitin erken evresinde yararlı olabilir (34, 35). Sakroiliyak eklemden oluşan yapısal değişimleri belirleyebilmede, bilgisayarlı tomografi (BT) radyografiden üstündür (36-38). Ayrıca ilerleyen yaşla ortaya çıkan, eklem aralığı daralması ve sakroiliyak eklemde iliyak tarafındaki subkondral skleroz olarak beliren değişiklikler yaşa bağlı değişikliklerdir. Bu değişiklikler yanlışlıkla ankiloz olarak yorumlanabilir (39). Bu gibi durumlarda BT, küçük ankiloz alanları ve erozyon gibi erken kemik değişikliklerinin saptanmasında, radyografiye üstün olduğu için tercih edilebilir.

2.1.9. Tedavi

AS'nin kesin bir tedavisi olmadığı gibi, hastalığın gelişmesini önleyen bir yöntem de bilinmemektedir. Tedavideki hedef ağrı, tutukluk ve yorgunluğu gidermek, düzgün postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmakla sınırlıdır (40). Bu nedenle hastaların hastalık hakkında bilgilendirilmesi tedavinin öncelikli basamağıdır.

Fizyoterapinin, AS tedavisindeki yeri büyüktür. İlk tanıda eklem açıklığını korumaya yönelik hareketler, hastaya gösterilmelidir. Hidroterapi, sıcak-soğuk uygulamaları, analjezik akımlar (orta-alçak frekanslı), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi) gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının giderilmesinde, eklem açıklığının korunmasında ve artırılmasında kullanılan yardımcı yöntemlerdir (22, 45).

AS tedavisinde NSAİ ilaçlar önemli bir yere sahiptir. En güçlü NSAİ olan indometasin öncelikle tercih edilmektedir. Gastrointestinal yan etkilerinin dışında, doza bağımlı olarak, santral sinir sistemi ve hematolojik yan etkiler gözlemlenebilir. Gastrointestinal yan etkileri en alt seviyeye indirmek için siklooksijenaz inhibitörleri denenmiştir. Günlük 200-400 mg selekoksib de tedavide kullanılabilir (41). Steroidler, lenfosit göçünü bozan ve eklem içi zar geçirgenliğini azaltan pek çok romatizmal hastalıkta kullanılan ilaçlardır (41). Ancak AS'de RA'daki kadar etkili değildirler. Nadiren eklem içi tedavide kullanılırlar. Periferik artrit veya ilişkili inflamatuvar barsak hastalığı olan grupta sistemik steroid tedavisinin daha faydalı olabileceği görüşü vardır (42,43). Sulfasalazin, antibiyotik olan sülfapiridin ile antiinflamatuvar etkisi olan 5-aminosalisilik asitin kombinasyonu olan bir ajandır. Immünglobulin ve RF üretimini azaltır. AS, RA, juvenil RA ve psöriyatik artritte kullanılmaktadır (41). NSAİ ilaçlar ve sulfasalazine yanıt alınamayan vakalarda metotreksat da denenmiştir. Kısmen başarılı olduğu gösterilmiştir (44). AS tedavisinde daha yeni bir tedavi yöntemi olan biyolojik ajanların kullanımı giderek artmaktadır. Anti tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ajanlarından etanersept ve infliximab konvansiyonel tedaviye dirençli vakalarda denenmektedir. Bu ajanlar hastalığın aktivasyonunda % 50 azalmaya neden olmasının yanı sıra, fonksiyonel düzelme ve yapısal bozulmanın yavaşlamasında da etkin bulunmuştur (46, 48). Talidomid, anjiyogenezi ve TNF- α 'yı inhibe eden bir glutamik asit derivativesidir. AS'de kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (41). Etanersept ve sulfasalazinele kombine kullanıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (47).

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE KALP

AS'li hastaların%10-30'unda kalp tutulumu bildirilmektedir (3). AS'de en sık görülen kardiyak patolojiler ise, aort kök dilatasyonu, aort yetersizliği (AY) ve kalp ileti bozukluklarıdır. Ayrıca mitral kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve perikardit de görülebilmektedir (4).

Aort Kökü ve Aort Kapak Hastalığı

AS'de aortik tutulum hayatı tehdit eden, genellikle de hastalığın geç evrelerinde görülen bir komplikasyondur. Ancak nadiren de hastalığın erken evrelerinde görülebilmektedir. AS'de sklerozan inflamasyon süreci, aort kökünü ve aort kapak yaprakçıklarını tutarak aort yetersizliğine neden olabilmektedir (49). AY olguların %6-10'unda görülmektedir (50). Subaortik fibrozis nadiren interventriküler septuma doğru yayılabilir ve iletibozukluklarına yol açabilir (51). Ayrıca aortun elastik ve kas liflerinin etkilenmesi sonucunda esnekliği bozulabilir (49).

Makroskopik değerlendirmede, aort yaprakçıklarında kalınlaşma ve kısalma, yaprakçıkların bazal kesimlerinin aşağı doğru çekilmesi ve aort kökünde genişleme saptanır. Histopatolojik incelemede ise, aort duvarının proksimalinde kalınlaşma, adventisya tabakasında skar dokusu artışı, medya tabakasındaki elastik liflerde fokal harabiyet ve intimada profilasyon izlenir. Vazo vazorumlar, plazma hücresi ve lenfositler ile infiltrat olup, daralmışlardır (obliteratif endarterit). Aort kapağı ile ön mitral yaprakçık arasındaki oyukta, membranöz septumu da içine alan skar dokusu oluşumuna bağlı çıkıntı (fibröz ridge, subaortik hörgüç) izlenmiştir (13).

Mitral Kapak Hastalığı

AS'de mitral yetersizliği (MY), subaortik hörgüç oluşumuna bağlı mitral anterior yaprakçığın hareketinin kısıtlanmasına bağlı olarak gelişebileceği gibi, AY sonucu gelişen sol ventrikül dilatasyonuna ikincil olarak da ortaya çıkabilir (13). Roldan ve ark.'nın çalışmasında, aort ve mitral kapak tutulumu benzer oranlarda tespit edilmiştir (52). Mitral kapak prolapsusu ise AS'de, normal popülasyona göre daha yüksek bulunmamıştır (53,54).

İleti Bozuklukları

AS'de ikinci sıklıkta görülen kalp patolojisi ileti bozukluklarıdır. İleti bozuklukları endokard ve miyokarddaki kronik inflmasyona bağlı olarak gelişir. Bu hastalardaatriyoventriküler bloklar, dal blokları, intraventriküler bloklar gözlenebilir. Ayrıca hastaların QT mesafesinin hesaplanması de önerilmektedir (49).

Bergfeldt ve ark.'nın rastgele seçilmiş 223 kalıcı kalp pili takılmış erkek hastayı inceledikleri çalışmalarında, olguların %15-20'sindeHLA-B27 antijenine bağlı ileti bozukluğu olduğu görülmüştür (55, 56). Ayrıca bu hastaların 19'unda (% 8.5) sakroileit, 15'inde (%6,7) AS saptanmıştır. Bu oran, normal İsveç popülasyonundan 15 kat fazladır ve ilginç olarak bu hastaların % 50'si henüz AS tanısı almamıştır (55). Bergfeldt ve ark. aynı çalışmada, diğer seronegatif SpA'lerin tanı kriterlerine uyan 13 hasta daha saptamışlardır. Bu saptamadan sonra tekrar yaptıkları değerlendirmede, 223 hastanın 28'inde (%12.6) seronegatif SpA bildirmişlerdir. Bu 28 olgunun % 85'indeise, HLA-B27 antijeni saptanmıştır (56).

Çalışmalar, AV-Blok gelişen hastaların, en azından bir kısmında, HLA-B27 antijeninin sorumlu olabileceğini göstermektedir. HLA-B27 antijenine sahip bireylerin, kalıcı kalp pili takılma gereksinimi, negatif olan bir bireye göre 6-7 kat daha fazla saptanmıştır (57).

Kronik inflmasyon ve fibrozis dışında, sinüs nod arterive atriyoventriküler nod arterindeki intimal proliferasyonunda ileti bozukluğunun patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (58). AS hastalarında yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, sinüs nod toparlanma zamanında uzama ve sinüs duraklamaları tespit edilmiştir (58, 60).

Miyokart Tutulumu

AS'de diyastolik ve sistolik işlevlerde çeşitli düzeylerde bozulmalar, farklı ekokardiyografi yöntemleri ile gösterilmiştir. Ribeiro ve ark'nın 1984 yılında M-Mod ekokardiyografi yöntemiyle yaptıkları çalışmada, AS' li hastaların % 18'inde

sol ventrikül kontraksiyonlarında azalma, % 20'sinde pre-ejeksiyon periyodu/sol ventrikül ejeksiyon zamanında (PEP/LVET) düşüş saptanmışlardır (6).

Brewerton ve ark., 30 AS hastasının 16'sında ekokardiyografik olarak erken diyastole ait anormallikler saptanmışlardır. Postmortem BT ile miyokardiyal incelemede, hücrelerarası bağdokusunda, özellikle de retikülin liflerde, anlamlı derecede artış saptanmış ve AS'deki bozulmuş kardiak fonksiyonların, miyokardda biriken aşırı bağ dokusundan ileri gelebileceğini düşünülmüştür (61).

Lui ve ark., kardiyomiyopati ve AS tanısı alan, 4 olgudan oluşan bir seri yayınlamışlardır. Hastalarda kardiyomiyopatiye neden olabilecek herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. Bu hastalardan 2'sinde AS tedavisi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düzelme sağlanması, AS'de enflamatuvar sürecin erken tedavisinin, kardiyomiyopati gelişimini önleyebileceği veya kardiyomiyopati kliniğini düzeltebileceğini düşündürmektedir (62).

Koroner arter hastalığı

Dünyada ölümlerin en sık nedenlerinden olan koroner arter hastalığının yeni risk faktörlerini tanımlamayabilmek için pek çok uğraş verilmektedir. Romatizmal hastalıklarda görülen sistemik enflamasyonun, koroner arter hastalığının oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (63). Ayrıca HLA-B27 antijeni ile trombosit agregasyonu arasında ilişki saptanmış ve koroner olayları artmış trombosit agregasyonunun tetikleyici olabileceği öne sürülmüştür (64). AS hastalarında da iskemik kalp hastalıkları, normal popülasyona göre yüksek saptanmıştır (65).

Perikart Tutulumu

RA ve Reiter'den farklı olarak perikardit, AS'de nadir bir kardiak tutulum olarak karşımıza çıkmaktadır. AS'de perikart tutulumu %1'i geçmez. Wilkinson ve ark.'nın, 222 hastadan oluşan sersinde, yalnızca 2 hastada perikardit saptanmıştır (66). Spesifik bir tedavi önerilmemekle beraber, perikardit ve plörit saptanan AS'li bir hastada, yüksek doz steroid ile perikardiyal ve plevral efüzyonlarda gerileme olduğu görülmüştür (67).

2.3. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI

Endotel hücreleri, yassı-uzun çekirdeklere sahip, yassı epitel hücreleridir. Endotel hücreleri arteriyel, venöz ve lenfatik damarların iç yüzeyini döşerler. William Harvey 1628 yılında dolaşım sistemini tanımladığında, endoteli, yalnızca arterlerin iç yüzünü döşeyen yapı olarak yorumlamıştı. Ancak araştırmalar, endotelin hemostaz ve damar fonksiyonları başta olmak üzere, pek çok işlevinin olduğunu ortaya koymuştur (68).

Endotel, dokularla kan arasında seçici bir bariyer olmanın ötesinde, çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde de rol alabilir. Akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri buna örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca hemostazda da önemli rol oynarlar (69). Endotel hücreleri, yapısal ve işlevsel farklılıklarına rağmen temel fonksiyonlar bakımından benzerlik göstermektedir (70).

Endotel hücrelerinin fonksiyonları başlıca aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1) *Seçici bariyer görevi:* Endotel seçici geçirgen bir bariyeridir, trombojenik olmayan bir yüzey oluşturur. Büyük moleküllü protein ve lipoproteinlerle çevre doku arasında, seçici geçirgen rol oynarlar (50). Endositoz yoluyla her iki yönde madde taşıyabilirler (71).

2) *Trombosit agregasyonu ve trombozisi önleme:* Trombüs oluşumu, kandaki trombotik ve fibrinolitik sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel hücreleri, kan hücrelerinin damar duvarına yapışmasını önleyerek, trombojenik olmayan bir yüzey meydana getirirler. Güçlü bir antiagregan ve vazodilatör olan prostasiklin (PGI₂: Prostaglandin I₂), fibrinoliziste görev yapan plazminojen ve prokoagülan özellikteki von Willebrand faktör (vWF), bilinen en güçlü vazodilatör olan nitrik oksit (NO), vazokonstriktör etkili olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), endotelin, platelet derived growth faktör gibi maddeler endotel hücrelerinden salgılanır (71). Endotel hücresinde oluşacak herhangi bir hasar, trombojenik olmayan yüzeyin bozulmasına ve pıhtılaşma sisteminin

aktive olmasına neden olur. Endotel hücresinin yüzeyinde bulunan heparin/heparan sülfat tabakası, antitrombin III için kofaktörgörevi görür. Antitrombin III'de trombin ve aktive olmuş faktör IX, X ve XII'yi inaktive ederek pıhtılaşmayı kontrol altında tutmaktadır(72,73).

3) İmmün kompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarının katılması:

Endotel hücreleri, lokal etkili moleküller veya dolaşan hücrelerin uygun yüzey reseptörleri sentezleyerek, bu hücrelerin fonksiyonlarını kontrol ederler. Sağlıklı endotel hücresi, lökositlerin yapışmasına karşı dirençlidir. Ancak, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Bu mekanizma bozulursa, aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (74,75). Arteriyel endotel hücresi, yüksek kolesterolü diyet ile beslenme sonrasında, lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezler. Bunlar, immünglobülin ailesi üyeleri olan, damar hücresi adezyon molekülü (VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecules), hücrelerarası adezyon molekülü (ICAM: Intercellular Adhesion Molecules) ve E-selektindir (76). Bu adezyon molekülleri aracılığıyla okside LDL aterosklerotik plak içerisine girer.

4) Dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılarak, subendotelyal bölgeye geçecek lipoproteinlerin belirlenmesinde rol alırlar(77).

5) Damar tonusunun düzenlenmesi: Endotel hücreleri tarafından salgılanan çeşitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler aracılığı ile vasküler tonus bir dengede tutulur.

Endotel hücrelerinde sentezlenen maddeler Tablo IV'de gösterilmiştir(78).

Tablo IV.Endotel Hücresinde Sentezlenen ve Salgılanan Biyoaktif Maddeler:

<i>Vazoaktif Proteinler</i>	<i>Prokoagülanlar</i>
1-Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör(EDRF,NO)	1-Fibronektin
2-Endotelin	2-Faktör IX Bağlayıcı Protein
3-Prostasiklin (PG I2)	3-Faktör V ve XII Aktivatörü
<i>Büyüme Faktörleri ve Sitokinler</i>	<i>Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler</i>
1-Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü	1-Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)
2-Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör	2-Trombomodulin
3-Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)	3-Protein S
4-İnterlökinler (1,6,8)	4-NO
5-Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) (PAI-1, PAI-2, PAI-3 ve Proteaz Neksin)	<i>Ekstresek Sistem İnhibitörleri</i>
	1-Antitrombin III
	2-Prostasiklin (PG I2)

Endotelde bradikinin, asetilkolin veya siklik laminar sheer stres etkisi ile NOsentaz enzimi üretilir. NO sentaz aracılığı ile NO oluşur. NO, komşu düz kas hücrelerine yayılarak protein kinaz G'yi aktive eder ve vazodilatasyon oluşturur.

2.4. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE İNFLAMASYON

Endotelde meydana gelen inflamasyonun endotel fonksiyonlarını bozduğu ve sonrasında da aterosklerozaneden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca endotel fonksiyon bozukluğunun, yükek kan basıncı gelişiminde de ana rolü oynadığı düşünülmektedir. Kolaylıkla ölçülebilen, inflamasyon belirteci olan CRP ile arteriyel sertlik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (71). Bu çalışmalara göre CRP yüksekliği, hipertansiyon ve ateroskleroz için bir risk belirteci olarak kabul edilmektedir (79).

Oksidatif stres de endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Süperoksit anyonları ve diğer reaktif oksijen ürünleri, NO'nun biyoyararlanımını azaltır (80). Nikotinamid adenin dinükleotidfosfat (NADP) oksidaz, dolaşımdaki anjiyotensin 2 ve NO sentaz ile aktive olur. Erken evre hipertansiyon tanısı alan hüperürisemili genç erkeklere verilen allopürinolün (tetrahidrobiopterin, eksikliğini önler) bu hastaların büyük kısmında hipertansiyonu düzelttiği gösterilmiştir (81).

2.5. ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ölkelerdeki ölümlerin en sık sebebidir (82). Böyle önemli bir hastalık grubunun patofizyolojisinde rol alan aterosklerozun erken tanı alabilmesi çok önemlidir. Akut miyokart enfarktüsünde hasarlanmış kalp fonksiyonlarının kalıcı olması, ya da serebrovasküler olay sonrasında gelişen paralizilerin geri döndürülebilir tedavisinin mümkün olamaması, bu hastalık gelişmeden buna sebep olan risk faktörlerinin önlenmesini gündeme getirmiştir. 1960'larda başlayan Framingham Kalp Çalışması'nda kardiyovasküler risk faktörleri ilk kez resmi olarak tanımlanmıştır (83). Halen pek çok çalışma, yeni risk faktörlerini araştırmakta ve popölasyonun birincil korumasına katkıda bulunmaya çalışmaktadır. Aterosklerozun gelişmesinde rol oynayan endotel fonksiyon bozukluğunun değeriendirilmesinin erken tanıda faydalı olabileceği düşünölmüştür (84).

Endotel fonksiyonlarını değeriendiren yöntemleri, invaziv ve invaziv olmayan yöntemler olarak sınıflandırabiliriz.

2.5.1. Girişimsel yöntemler

Asetilkolin ile Endotel Bağımlı Vazodilatasyon

Asetilkolin, endotelden NO salınımını tetikleyerek vazodilatasyona sebep olur (85). Endotel fonksiyonları normal ise, yeterli vazodilatasyon gerçekleşir. İlk kez Ludmer ve ark., koroner arter içerişine asetilkolini vererek damarın vazodilatasyonunu anjiyografik olarak değeriendirmişlerdir (86). Bu prensip pek

çok çalışmada ve farklı arterlerde denenmiş, bu yöntemle endotel fonksiyonları invaziv olarak değerlendirilmiştir.

Brakiyal Arter Kateterizasyonu Eşliğinde Venöz Pletismografi

Önkoldaki hacim artışı ile akım arasında ilişki olduğu düşüncesiyle geliştirilmiştir. Civalı gerilim ölçer önkola yerleştirildiğinde, ekstremitte kan hacmindeki değişiklikler, bu cihazın uygulama yerindeki değişimler olarak pletismografi ile kaydedilir. Venöz akımı kesmek için kola bir manşon yerleştirilir ve arteriyel akıma izin verecek ama venöz akımı engelleyecek bir sub-sistolik basınca kadar şişirilir. Ön kola yerleştirilen kateter aracılığıyla endotel fonksiyonlarını gösterebilecek ilaçlar verilir. Koldaki hacim artışı, doğrudan arteriyel akım hızı ile orantılıdır. Böylece hacim ile akım arasındaki ilişki değerlendirilebilmektedir (87).

2.5.2. Girişimsel olmayan yöntemler:

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

PET, miyokardiyal kan akımının, girişimsel olmayan bir şekilde gösterilmesini sağlar. Oksijen 15 ile işaretlenmiş su aracılığı ile, bazal kan akımı ve dipridamol ya da adenozeine kan akımı cevabı değerlendirilebilir (88).

İntima-media kalınlığının değerlendirilmesi:

Aterosklerozun erken dönemlerinde yaygın intimal kalınlaşma mevcuttur. Erken dönemdeki bu değişiklikler, B-Mod Ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Uygulaması ve tekrarlanabilirliği kolay, girişimsel olmayan etkin bir yöntemdir. Vücutündeğişik bölgelerindeki damarların tüm katmanları, B-Mod Ultrasonografiile görüntülenebilmektedir. Yüzeyel yerleşimli, hareketsiz ve büyükolmaları nedeniyle kolay görüntülenebilen karotis arterler, bu yöntem için tercih edilirler (89).

Akım Aracılı Vazodilatasyon (Flow Mediated Dilatation, FMD):

Pek çok damar, gerilme stresine vazodilatasyon ile cevap verir. Bu olaya akımaracılı vazodilatasyon (FMD) denir. FMD’de ana mediyatör, endotel kaynaklı NO’dur. İstirahat esnasındaki brakial arterin çapı ultrasonografik olarak ölçülür ve bazal değer olarak kaydedilir. Ardından, tansiyon manşonu antekubital fossanın altınakadar sarılır ve sistolik basıncın hemen üstündeki bir değere kadar şişirilir. Yaklaşık 5 dakika kadar süren iskeminin ardından manşon indirilir ve damarda vazodilatasyon gelişir. Vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) görülür. Manşon indirildikten 45-60 saniye sonra, brakial arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD hesaplanır (90). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda FMD’nin normal değerleri %7-10 bulunmuş olup, endotel fonksiyon bozukluğu gelişenlerde bu değer % 0-5’e inmektedir (91,92).

Endotel Fonksiyonlarının Dolaşımdaki Belirteçleri:

Tromboz Belirteçleri:

vWf, koagülasyon sisteminde önemli rolü olan ve endotelden salınan bir moleküldür. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda, artmış plazma vWf seviyelerinin, tekrarlayan olay riskini öngörebileceği düşünülmektedir (93). t-PA ve PAI-1, kardiyovasküler risk artışı ile ilişkisi olan, endotel kökenli iki belirteçtir. PAI-1’in genetik olarak fazla sentezlenmesinin, koroner arterlerde tromboz gelişmesini uyarak miyokard infarktüsüne neden olduğu gösterilmiştir (94).

İnflamasyon Belirteçleri:

Dolaşımda bulunan lökositlerle endotel arasındaki ilişkiyi düzenleyen adezyon molekülleri, endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin en çok çalışılan moleküllerdir (95). CRP, yüksek duyarlılıklı CRP’de bütüncül belirteçlerden en iyi tanımlanmış olanlarıdır, kardiyovasküler riskin güçlü belirleyicilerindendir (96).

Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi:

Nabız Dalga Hızı

Kan, kalpten damarlara ilerlerken bir nabız(pulse) veya enerji oluşturur. Bu nabız dalgasının izlediği yol boyunca oluşan hız, NDH olarak adlandırılır. İlk kez 1808 yılında Thomas Young, arteriyel sertlik ile NDH arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş (97) ve ardından Moens-Korteweg denklemi (98) ile ilişki aşağıda belirtilen matematiksel hale dönüştürülmüştür.

$$NDH = \sqrt{\frac{E_{inc} \cdot h}{2r\rho}}$$

Arter duvarının nabız basınçlarına isovolümetrik değişim gösterdiğini varsayan bu denkleme göre NDH, artan elastikiyet katsayısının(E_{inc}) kare köküve damar duvar kalınlığı(h) ile doğru orantılı; damar çapı(r) ve kan yoğunluğu(p) ile ters orantılıdır (99).Arteriyel sertlik, arterlerin elastikiyetini kaybetmesidir. NDH, arteriyel sertliği gösteren parametrelerden biridir. Arteriyel sertliğe bağlı organ hasarları gözlenebilir. Daha sert bir damara karşı çalışan kalp, kuşkusuz bu arteriyel sertlikten etkilenen organların başında gelmektedir. Kalpten çıkan en büyük damar olan aortun sertliği bu nedenle son derece önemlidir. Aortik sertlik için karotis-femoral NDH, altın standart olarak kabul edilmiştir (100, 101). Bu yöntemde; hastalaraEKG monitörizasyonu yapılır ve karotis ile femoral arterlere ultrason probuyarleştirilir. QRS sonrası karotis arterde nabız dalgasının oluşma süresi, femoral arterde nabız dalgasının oluşması süresinden çıkarılır. Karotis arter-sternal çentik arası mesafe ile sternal çentik-femoral arter arası mesafenin farkı hesaplanır. Mesafeler arası fark, nabız dalgası oluşması süresi farkına bölünerek NDH hesaplanır. NDH'nın10 m/s'nin üzerinde olması normal olarak kabul edilmektedir (102).

Kardiyovasküler alanda yapılan pek çok çalışmanın sonucundaNDH, fatal(ölümcül) ve non-fatal(ölümcül olmayan) kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk göstergesi olarak kabul edilmiştir (103,104). NDH'nın, geleneksel risk faktörleri ile koroner riskleri değerlendiren SCORE risk değerlendirmesi ve

10 yıllık kardiyovasküler riski değerlendiren Framingham risk modeline ilave olarak prognostik değeri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (105-109). NDH, Avrupa Kalp Cemiyetinin hipertansiyon kılavuzunda, hipertansif hastalarda son organ hasarı ve kardiyovasküler olay riskinin değerlendirilmesi kullanılabileceği bildirilmiştir. Ayrıca aynı kılavuzda, orta risk sınıfındaki hastaların, NDH'larının değerlendirmeye eklenmesiyle risk sınıfında değişiklik olabileceği belirtilmiştir (105,108,109).

NDH, farklı yerlerden ve farklı yöntemlerle hesaplanabilmektedir (Tablo V) (110).



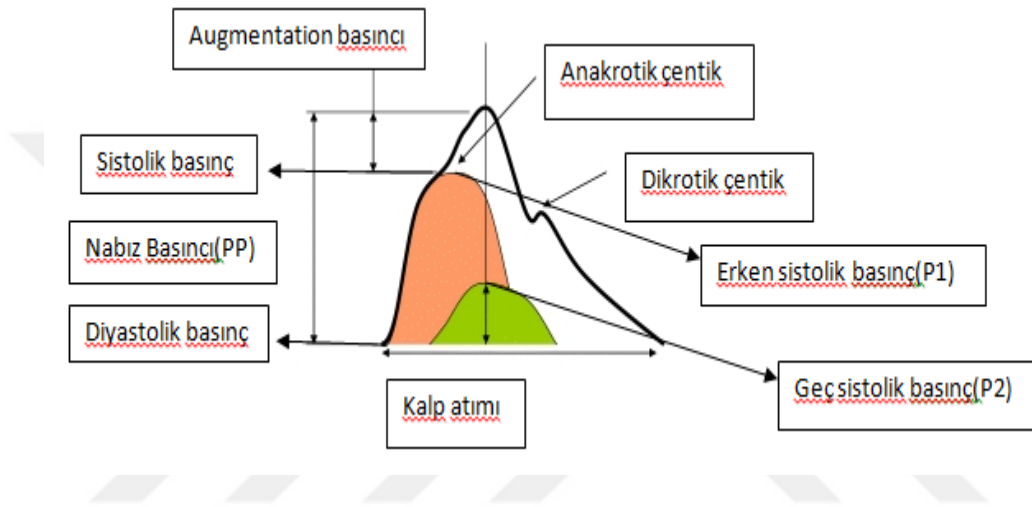
Tablo V.Arteriyel sertliğin değerdendirilmesinde kullanılan yöntemler

	Cihaz	Yöntem	Ölçüm Bölgesi
Bölgesel Arteriyel Sertlik	Complior®	Mekanotransdüser	Aortik NDH
	Sphygmocor®	Tonometre	Aortik NDH
	WallTrack®	Echotracking	Aortik NDH
	Artlab®	Echotracking	Aortik NDH
	Ultrason Sistemleri	Doppler probes	Aortik NDH
Lokal Arteriyel Sertlik	WallTrack	Echotracking	OKA, OFA, BA
	NIUS	Echotracking	RA
	Artlab	Echotracking	OKA, OFA, BA
	Çeşitli vasküler sistemleri	Ultrason Echotracking	OKA, OFA, BA
	MRI	Cine-MRI	Aort
Sistemik Arteriyel sertlik	Bölgesel metod	Diastolic decay	
	HDI PW CR-2000	Modif. Windkessel	
	Atım hacmi/PP	Atım hacmi ve nabız	
Dalga Refleksiyonları	Sphygmocor	AIx	Tüm yüzeyel arterler
	Pulse Trace	Finger photoplethysmograph	

OKA:Ortak karotis arteri, OFA:Ortak femoral arteri, BA:Brakiyal arter
RA:Radyal arter

Güçlendirme İndeksi (Augmentation Index, AIx)

Nabız dalga yansıması ve arteriyel sertlik ile ilgili bir diğer parametre AIx'dir. AIx, santral aortik basıçtaki artışın nabız dalgasına yansıması olarak kabul edilir, santral AIx ve periferel AIx olarak ikiye ayrılır. Santral AIx, güçlendirme basıncının(AP) nabız basıncına(NB) oranlanması ile bulunur. Periferel AIx ise, geç sistolik basıncın erken sistolik basınca oranlanması ile elde edilir (Şekil 1) (111).



Şekil 1: Güçlendirme indeksi hesaplanması

$$\text{Santral AIx} = \text{AP} / \text{PP}$$

$$\text{Periferel AIx} = \text{P2} / \text{P1}$$

Artmış AIx, olumsuz kardiyovasküler olaylar için öngördürücü kabul edilmektedir(112). Ayrıca AIx, ön kol kan basıncı ve NDH'dan farklı olarak, değişik vazoaktif ajanların etkileri ile değişim göstermektedir(113).

Avrupa Kalp Cemiyeti'nin 2013 yılında yayınlanan arteriyel hipertansiyon kılavuzunda, daha önceki klavuzlarda olduğu gibi AIx ölçümünün rutin değerlendirmeye girmesi içindaha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir. Ayrıca genç erişkinlerdeki izole sistolik hipertansiyonda AIx ölçümünün önemine de dikkat çekmiştir. Bazı izole sistolik hipertansiyon tanısı alan gençlerde, brakial arterden yüksek kan basıncı ölçümünün sebebinin santral aortik basıncın aşırı amfilikasyonu olabileceği ve bu vakaların santral kan

basınçlarının normal olduğu bildirilmiştir(114).Bu nedenle gençlerde, izole sistolik hipertansiyon tanısı koymadan önce santral kan basıncının değerlendirilmesi önemli gibi durmaktadır.

Santral Aortik Kan Basıncı

Santral aortik kan basıncı, aort kökündeki kan basıncı olarak tanımlanabilir. Geleneksel olarak kan basıncı ön koldan ölçülür ve bu değer periferik kan basıncını yansıtmaktadır. Genel olarak periferik kan basıncı, aortta ölçülen kan basıncından daha yüksektir ve bu fark arteriyel sertliğin artması ile daha belirginleşir (114). Santral kan basıncı doğrudan aortun önündeki kan basıncıdır ve periferik kan basıncınakıyasla kardiyovasküler olayların öngörülmesinde üstündür (115,117,118). Antihipertansiflerin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, santral aortik kan basıncının önemi ortaya çıkmıştır (115). Geleneksel kan basıncı ölçümü ile amlodipinin etkinliğinin olduğundan daha düşük, atenololün etkinliğinin ise olduğundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Antihipertansif tedavi etkinliği ile ilgili çalışmalarda geleneksel kan basıncı ölçümünün yerini santral aortik kan basıncı ölçümü almıştır (116).

Santral aortik kan basıncı, girişimsel yöntemlerle aortaya yerleştirilmiş basınç sensörü ya da kateter ile doğrudan ölçülebilir. Ancak komplikasyon riski olması nedeniyle rutin kullanım için uygun değildir. Brakiyal manşonun nabız basınç eğrileri vasıtasıyla girişimsel olmayan metodlarla da ölçülebilir. Bu yöntemlerin etkinliği ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve son olarak 2014 yılında yapılan bir meta-analizde alete ve tekniğe bağlı olarak değişik sonuçlar elde edilebileceği, ancak, dikkatli ölçümler alındığında anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır(117). Tablo VI'da bu metaanalizde, incelenen santral aortik kan basıncı ölçümleri, yöntemleri ve çalışmaları özetlenmiştir (119).

Nabız Basıncı

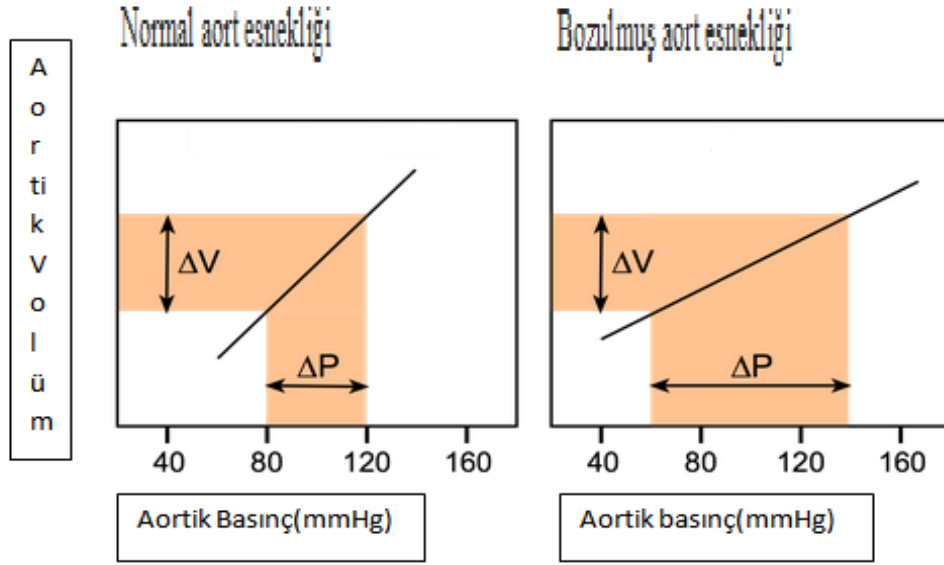
Nabız basıncı (NB), sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki farktır. Kalbin her kasıldığında oluşturduğu güç olarak yorumlanır. Kalbin atım hacmi ile orantılıdır ve bu nedenle aortun esnekliği ile ters orantılıdır (Şekil 2)(120).

İstirahatte sistolik kan basıncının %25'inden daha düşük NB'leri düşük NB;100 mmHg'nin üzerindeki NB'leri ise yüksek NB olarak ifade edilir. Yaşla artar, yaşlılarda 60 mmHg'nin üzerindeki NB, asemptomatik organ hasarı olarak değerlendirilebilir ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılır (121). Ayrıca, 2000'li yıllarda karotis tonometresi ile yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda santral AIx ile NB'nin son dönem böbrek yetmezliği olan haslarda kardiyovasküler mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu belirtilmiştir (122).



Tablo VI. Santral aortik kan basıncı ölçümleri, yöntemleri ve çalışmaları

Cihaz Adı	Üretici	Metod	Geçerlilik çalışması
SphygmoCor	AtCor Medical, Sydney, Australia	Radyal tonometri	Karamanoğlu ve ark, Pauca ve ark.
Mobil-O-Graph	İ.E.M GmbH, Stolberg, Almanya	Brakiyal manşon ve NDH	Weiss ve ark.
HEM 9000AI	Omron Healthcare Co. Ltd. Kyoto, Japonya	Otomatik tonometri ile radyal dalga formları elde edilir ve geç sistolik omuz basıncı elde edilir(SAKB'ne eşdeğer kabul edilir)	Takazawa ve ark.
Arteriograph	Tensiomed, Budapeşte, Macaristan	Sistolik kan basıncının 35 mmHg üstüne brakiyal manşon şişer ve oklüzyondaki değişimlere göre hesaplar	Horvath ve ark.
Novacor	Novacor UK Ltd, Swarnley, İngiltere	Q dalgasının Korotkoff gecikmesi ile ortalama brakiyal kan basıncı yöntemini kombine eder	Cremer ve ark.
BPro	HealthStats, Singapur	Radyal tonometri	Williams ve ark., Ott ve ark., Garcia ve ark.
Gaon	Hanbyul Meditech Co. Ltd, Güney Kore	Radyal tonometri	Kang ve ark.
Vicorder	Skidmore Medical Ltd., Bristol, İngiltere	Brakiyal basınç dalga eğrilerinden volüm değişim tekniğini kullanır	Pucci ve ark.,
Centron CBP 301	Centron Diagnostics Ltd., Londra, İngiltere	Brakiyal manşondan elde edilen basınç dalga eğrileri ile	Brett ve ark., Mekhail ve ark.
Karotis aplanasyon	Millar instruments, Houston, Texas, ABD	Sağ karotise aplanasyon tonometrisi	Kelly and Fitchett
Radyal aplanasyon	Millar instruments, Texas, ABD	Radyal aplanasyon	Westerhof ve ark., Hope ve ark.



Şekil 2. Aortik basınç ve aortik volümün, aort esnekliği ile değişimi (120)

Ortalama Arteriyel Basınç

Ortalama arteriyel basınç (OAB), tek bir kardiyak siklustaki ortalama kan basıncıdır. Geleneksel olarak diyastol süresinin sistol süresinden daha uzun olması nedeniyle, sistolik kan basıncı değerinin üçte biri ile diyastolik kan basıncı değerinin üçte ikisi toplanır ve üçe bölünerek ile yaklaşık değer hesaplanır.

$$OAB \simeq \frac{2}{3}(DP) + \frac{1}{3}(SP)$$

DP=Diyastolik basınç SP=Sistolik basınç OAB=Ortalama arteriyel basınç

OAB, sistemik vasküler rezistans hesaplanmasında da kullanılır.

$$OAB = (KD \times SVD) + SVB$$

KD=Kardiyak debi SVD=Sistemik vasküler direnç SVB=Santral venöz basınç

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ekim 2014 ve Mart 2015 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Fizik Tedavi ve Rahabilitasyon Anabilim Dalları'nda yürütüldü.

3.1. Hasta Çalışma Grubu

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve “aydınlatılmış onam formu” imzalatılmıştır. Hastanemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, AS tanısı almış 18-50 yaş arası 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü araştırmaya dahil edildi. Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kalp yetersizliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek yetersizliği olan, ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü bulunan ve arteriyel sertliği etkileyen ilaç kullananlar, sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar, çalışmaya alınmadan önceki son 24 saat içerisinde, yoğun çay, kahve, sigara ve alkol kullanmamaları konusunda uyarıldı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 5 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, sağ brakial arterden ölçüldü. Olguların kiloları, üzerlerinde hafif giyecekler varken alındı. Ayakta dururken, ayakkabısız olarak boyları ölçüldü. Vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek (kg/m^2) vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

3.2. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Hastalara ait hastane kayıtlarından son 3 ay içerisindeki laboratuvar bulgularına ulaşıldı. Açlık kan glukozu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, trigliserid değerleri kaydedildi.

3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Olguların ekokardiyografik incelemeleri, Philips HD 1 XE (Germany, 2008) ekokardiyografi cihazı ile 3,5 MHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Bütün ekokardiyografik değerlendirmeler aynı operatör tarafından gerçekleştirildi. Ekokardiyografik görüntüler, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, dört, üç ve beş boşluk pencereleri kullanılarak elde edildi. Boşluk boyutları, duvar hareketleri,

kapak fonksiyonları ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, M-Mod, 2D, pulsed wave Dopler ve renkli Dopler ekokardiyografiteknikleri kullanıldı. Ayrıca AY şiddetinin derecelendirilmesi, parasternal uzun eksenle kaçan akım çapının aort kapağı düzeyinde anülüs çapına oranlaması ile yapıldı. MY şiddeti ise, kaçak akım alanının, atriyum alanına oranlaması ile derecelendirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda yapıldı (123).

3.4. El-Parmak-Zemin Mesafesinin Değerlendirilmesi

El parmak zemin mesafesi (EPZM) hasta ayaktayken değerlendirildi. Diz ekstansiyonda iken hafif kalça ve lomber fleksiyon yaptırıldı. Parmak ucu ile zemin arasındaki mesafe ölçüldü.

3.5. Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Hastaların arteriyel sertlik parametreleri Arteriyograf (TensioMed, Budapeşte, Macaristan) cihazı ile elde edildi. Hastalar sessiz bir odaya alındı ve düz bir sedyeye yatmaları istendi. Yaklaşık 5 dakika kadar dinlendikten sonra, sol kollarına manşon bağlandı. Arteriyografin (TensioMed, Budapeşte, Macaristan) bilgisayar ile kızılotesi iletişimi sayesinde sistolik, diyastolik kan basıncı ve NDH, periferik AIX, santral AIX, OKB, SAKB değerleri elde edildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 10.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı incelendi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak, normal dağılıma uymayan değişkenlerin ise ortanca değerleri ile en düşük ve en yüksek değerleri gösterildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin gruplar arasındaki fark t testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerin gruplar arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV-BULGULAR

Çalışmaya modifiye New York AS tanı kriterlerini karşılayan 30 (5'i kadın) hasta ve 30 (4'ü kadın) sağlıklı kontroller alındı. Gruplar arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı bakımından farklılık yoktu. Kalp hızları ve ortalama arteriyel basınç açısından ise anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla; $p = 0.01$ ve $p = 0.022$) (Tablo VII).

Tablo VII. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş	35.5±12.15	34.9±12.91	0.06
Boy (cm)	168.5±7.71	171.9±8.12	0.09
Vücut ağırlığı (kg)	76.5±12.59	74.6±11.40	0.57
VKİ (kg/m ²)	26.95±4.81	25.15±3.32	0.10
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.1 (171-108)	122(111-162)	0.60
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	81.2±9.60	76.4±9.0	0.052
Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg)	97.5 (83-122)	90.5 (75-121)	0.022
Kalp hızı (atım/dk)	78.90±11.70	70.10±7.50	0.01

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar özelliklerine ilişkin değerler Tablo VIII'de görülmektedir.

Hasta ve kontrol gruplarının M-mod ve 2D ekokardiyografi ile elde edilen ölçüm değerleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki olguların diyastol ve sistol sonu çapları, septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atriyum boyutları ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve aort çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi (Tablo IX).

Tablo VIII. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Açlık Kan glukoza (mg/dl)	96.5 (56-118)	90 (70-107)	0.063
HDL (mg/dl)	39 (26-54)	41(24-68)	0.094
LDL (mg/dl)	103.8±20.8	112±31	0.231
Total Kolesterol (mg/dl)	159.8±21.7	165.1±32.3	0.465
Trigliserid (mg/dl)	157±27.9	138±48.8	0.069

Tablo IX. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümleri

Değişken	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	44.4±6.8	43.2±6.7	0.069
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	24.2±4.2	24.1±4.8	0.133
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	61±5.4	60.1±6.2	0.070
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	10.4±1.7	10.1±1.6	0.112
Posteriyor duvar kalınlığı (mm)	10.3±1.8	10.2±1.9	0.114
Sol Atriyum boyutu (mm)	38.7±2.2	38.2±2.1	0.151
Aort kök çapı (mm)	29.8±3.5	30.1±3.4	0.092

Ayrıca hasta grubunda 1 hastada 2. derecede AY ve aort dilatasyonu, 4 hastada ise aort kapakta kalınlaşma vardı. Kontrol grubunda ise aort kapak tutulumu izlenmedi.

Gruplar arasında arteriyel sertlik parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo X)

Tablo X. Hasta ve Kontrol Gruplarının arteriyel sertlik parametrelerine ilişkin veriler

Değişken	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
NB (mmHg)	50.5 (35-48)	46 (36-81)	0.52
Periferik Aİx	-53.7 (-80.9-25.1)	-61.75(-84.1-25.2)	0.42
Santral Aİx	10.45 (-3.3-50.3)	6.35(-5-50.4)	0.37
NDH(m/s)	7.5±1.2	7.3±1.4	0.64
Sistolik santral aortik basınç (mmHg)	116.35 (97.3-166)	107.95(90-161.7)	0.056

NB: Nabız basıncı, Aİx:Güçlendirme (augmentasyon) indeksi, NDH:Nabız dalga hızı

Sadece hasta grubunda, EPZM ve AS'nin tanı süresi ile arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki değerlendirildi.EPSM ile NDH, santral aortic basınç, NB, sistolik santral aortic basınç, santral ve periferik Aİx arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.Hastaların AS tanı alma süresi, ortalama 7.8 yıl tespit edildi. Ancak, arteriyel sertlik parametreleri ve hastalık süresi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

V-TARTIŞMA

Araştırmamızın sonucunda kontrol gruba göre AS'li hastaların arteriyel sertlik parametreleri arasında önemli farklılık tespit etmedik. Hasta grupta, hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılan EPZM ile arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki bulamadık. Ayrıca hastalığın süresi ile arteriyel sertlik parametreleri arasında da önemli ilişki izlemedik.

AS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki uzun süredir araştırmacıların ilgi alanı olmuştur. Bu hastalarda, normal popülasyona göre kardiyovasküler mortalitenin 1.6-1.9 civarında artarak % 20-40 civarına ulaştığı bilinmektedir (124). 2014 yılında yayınlanan, AS'li hastalarda kardiyovasküler olayların araştırıldığı 17 çalışmanın metaanalizinde, 15 yıllık miyokart enfarktüsü insidansının % 5.3 civarında olduğu bildirilmiştir. Aynı metaanalizde, 17.6 yıllık süreçte inme insidansı da % 3.6 olarak bulunmuştur. Belirtilen bu rakamların, normal popülasyona göre artmış olduğu görülmektedir (125). AS'li hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durumun, hastalardaki artmış kardiyovasküler risk faktörlerine, inflamasyona, almakta oldukları NSAİ ilaçlar ve diğer tedavilere bağlı olduğu ileri sürülmüştür (126).

Bodnar ve arkadaşları, AS ve RA'da FMD'nin bozulduğunu, karotis intima medya kalınlığı ve NDH'nin arttığını göstermişlerdir (127). Gupta ve arkadaşları, yine karotis intima medya kalınlığının AS'de sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu göstermişlerdir (128). Berq IJ ve arkadaşları da sağlıklı kontrollere göre AS'de AIX'i artmış olarak bulmuşlardır. AS'de kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Ayrıca hastalığın aktivasyon düzeyi ile ateroskleroz arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. Çalışmada bir NO sentaz inhibitörü olan ADMA'nın (asimetrik dimetilarginin) ankilozan spondilit grubunda artmış olarak bulunması kardiyovasküler hastalığın nedeni olarak düşünülmüştür (129). Ayrıca aynı çalışmada AS'li hastalarda AIX artmış olarak saptanmasına rağmen NDH'da anlamlı fark görmemişlerdir. Bizde çalışmamızda AS'li hastaların NDH ve diğer arteriyel sertlik parametrelerinde anlamlı fark tespit etmedik. Bodnar ve arkadaşlarının (127) aksine klasik kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireyleri çalışmamızdan dışladık. Bu çalışmamızın bir üstünlüğü gibi görünmektedir. Ayrıca Bodnar ve ark. çalışmalarında bizim çalışmamızdan farklı olarak, NDH ölçümünde altın standart kabul edilen karotis-femoral NDH tekniğini kullanmışlardır. Çalışmamızda hastalığın aktivasyonunu dikkate almadık. Hastalığın aktivasyonu, aktif enflamasyonun varlığı arteriyel sertlik parametrelerini ve artan ağrı ile

ilişkili olarak EPZM ölçümlerini etkileyebilmektedir. Berq ve arkadaşları (129) ise çalışmalarında, hastalık aktivitesini gösteren ASDAS (ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru) ile Aİx arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalık aktivite skorlama sitemlerinin yapılmaması çalışmamızın bir kısıt gibi görünmektedir.

Peters ve arkadaşları, AS'li hastalarda subklinik ateroskleroza araştırmışlar ve bu hastalarda, kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltildiğinde dahi karotis intima medya tabakası kalınlığında artış gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada, arteriyel sertlik parametreleri de değerlendirilmiş, ancak değişiklik azlememişlerdir. Ayrıca arteriyel sertlik parametreleri ile hastalık aktivitesi arasında da ilişki saptamamışlardır (130). Mathieu ve arkadaşları osilometrik esasa dayalı bir cihazla, AS'li hastalarda arteriyel sertliği değerlendirmişler ve hasta ve kontrol grubunda fark saptanmamışlardır (131). Bizim çalışmamızın sonuçları da arteriyel sertlik parametreleri bakımından bu çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Carotis intima media kalınlığı AS'li hastalarda kontrol grubuna göre artarken, arteriyel sertlik parametrelerinde değişiklik bulunmaması çelişkili gibi görünmektedir. Bu durum kullanılan cihaz ve yöntemle ilgili olarak gelişmiş olabilir.

AS'li hastaların aldıkları ilaçların da ateroskleroz ve arteriyel sertliğe neden olabileceği düşünülmektedir. Tam LS ve arkadaşları, monoklonal anti TNF antagonisti olan golimumabın AS'lilerde arteriyel sertliğe etkisini değerlendirdiler. Bu çalışma, AS'de gözlenen TNF- α aracılı enflamasyonun intima media tabakasında kalınlaşmaya ve NDH'da artışa sebep olduğu tezini doğrular şekilde sonuçlanmıştır. 6 ve 12 aylık dönemlerde TNF antagonisti alan olguların NDH ve karotis intima kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir (132). Bu çalışma AS'de artmış subklinik aterosklerozun enflamasyona bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak başka bir çalışmada, Capkin ve arkadaşları, NSAİ ilaçlarla tedavi altındaki AS'li hastalarla, anti TNF grubu ilaç kullanan hastalar arasında NDH açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Bu sonuçlar artmış arteriyel sertliğin sadece enflamasyona ve anti TNF ajanlarına bağlı olmayabileceğini düşündürmektedir (133). Capkin ve arkadaşları başka bir çalışmada, 24 hafta boyunca TNF antagonisti alan hastalarda hastalık aktivitesi ile ilgili belirteçlerde gerileme olmasına rağmen, arteriyel sertlikte gerileme izlememişlerdir (134). Pieringer ve arkadaşları ise, infliximabın Aİx üzerine etkilerini araştırmışlar ve infliximab ile CRP düzeylerinde düşme gözlenmesine rağmen, Aİx'in arttığını tespit etmişlerdir (135). Bu sonuçlar bu hastalarda artmış ateroskleroz riskinin enflamasyonla doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise olguların aldıkları ilaçlar dikkate

alınmamıştır. Ayrıca enflamasyon belirteçlerinin, arteriyel sertliğin değerlendirildiği dönemde görülmemiştir. Bu durum hem enflamasyon, hem de hastaların aldıkları tedavinin arteriyel sertlik üzerindeki rolünü değerlendirmeye imkan sunmamaktadır.

AS'de miyokardiyal tutulum da gösterilmiştir. Chen ve arkadaşları, strain ekokardiyografi görüntüleme yöntemiyle AS'de sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu göstermişlerdir (136). Strain görüntüleme, sol ventrikül fonksiyon bozulmalarının erken tanısında yeni bir yöntemdir. Biz de araştırmamızda, hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül fonksiyonlarını benzer bulduk. Sonuçlarımız Chen ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler niteliktedir.

Önceki çalışmaların sonuçları AS'li hastalardaki artmış kardiyovasküler olayların, bu hastaların konvansiyonel risk faktörleri açısından daha yüksek riskli hasta grubunda olmasına bağlanmıştır. 1980-2009 yılları arasında AS tanısı ile izlenen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı saptanmıştır. AS hastalarında sağlıklı normal popülasyona göre sigara kullanımının daha sık olduğu ve daha yüksek vücut kitle indeksine sahip oldukları görülmüştür. Ancak çalışma başlangıcında hesaplanan Framingham risk skorlarına göre beklenenden daha fazla kardiyovasküler olayla karşılaşmıştır. Bu durum AS'lilerde artmış kardiyovasküler mortalitenin sebebinin, bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olmadığını düşündürmektedir (137). Sundström ve arkadaşları ise çalışmalarında AS'li hastaların genel popülasyona göre kardiyovasküler risk faktörlerini araştırmışlar ve farklılık bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında, bilinen kardiyovasküler risk faktörleri bakımından farklılık bulunmamıştır. Bu nedenle, klasik risk faktörleri bakımından sonuçlarımız Sundström ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler niteliktedir. Bu sonuçlar önceki verilerin aksine AS'de kardiyovasküler olay artışının artmış risk faktörlerine bağlı olabileceği düşüncesini zayıflatmış gibi görünmektedir (138). Bütün bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar AS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulması için yeni araştırmaların yapılması gereğini düşündürmektedir.

Çalışmamız arteriyografi cihazı ile yapılmıştır. İnvaziv olmayan osilometrik esasa dayalı bir yöntemle arteriyel sertlik parametreleri elde edilmiştir. Önceki çalışmalarda, arteriyografin tekrarlanabilirlik olarak iyi sonuçları gözlenmiştir. Ancak diğer santral aortik basınç ve arteriyel sertlik parametrelerini değerlendiren cihazlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı değerler ölçüldüğü gözlenmiştir (119). Bu durum kullanılan cihaza ve tekniğe bağlanmıştır. Ayrıca hasta grubunda 3 hastanın santral aortik basınçları 140/90 mmHg sınırının üstünde ölçülmüştür. Bu hastalar hipertansiyon açısından takip

edildiğinde normal sınırlarda kan basınçları saptanmış olup, bu durum beyaz önlük hipertansiyonuna bağlanmıştır. Diğer taraftan 5 hastanın ölçümleri teknik nedenlerle sol koldan yapılamadığı için sağ kola geçilmiştir. Beyaz önlük hipertansiyonunda çıkan yüksek değerlerin ve teknik nedenlere bağlı tekrarlanan ölçümlerin testin sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünmekteyiz. Farklı zamanlarda birden çok ölçüm alınarak tutarlı sonuçların ortamasının alınması daha doğru neticeler elde edilmesini sağlayabilirdi. Ayrıca NDH ölçümünde altın standart olarak kabul edilen karotis-femoral NDH ölçümünün yapılmaması çalışmamızın bir kısıtlılığıydı.

Yetersiz fiziksel aktivite de, AS'deki artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu tutulmuştur. Yetersiz egzersiz ve sedanter yaşamın genel popülasyondaki olumsuz etkileri bilinmektedir (139). Çalışmamıza alınan hastalar medikal tedavilerine ilave olarak kendilerine önerilen egzersiz programlarını uygulamaktaydılar. Ancak, kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin, düzenli olarak, yürüyüş ve benzeri egzersiz programını takip etmiyorlardı. Sağlıklı gönüllülerin sedanter bir yaşam sürüyor olmaları, çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın ana düşüncesi, AS hastalarında artmış kardiyovasküler riskin nedenlerinden biri de, inflamasyon ya da kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak bozulmuş omurga açısı olabileceğiydi. AS'de omurga tahribatına bağlı aortun açısının bozulduğu ve buna bağlı değişen akım dinamikleri ile aterosklerozun hızlanmış olabilirdi. Ancak, EPZM ile NDH, AIx, NB, SAKB gibi arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki saptanmamış olması bu düşüncemizi desteklemiyor görünmektedir. EPZM, ölçümden ölçüme ya da hastanın egzersiz durumuna göre değişebilir ve birebir aorta açısı ile ilgili bulunmayabilir. EPZM kolay gibi görünen bir yöntem olmanın yanı sıra ağrı durumunda hasta daha az eğilecek ve sonucun farklı çıkmasına sebep olabilecektir. Ayrıca bu mesafe günün farklı saatlerinde dahi farklı ölçülebilmektedir. Omurga eğriliğini, MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri ile desteklememiş olmamız çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. AS'li hastaların değerlendirilmesinde hareket kısıtlılığı ve omurga harebiyetini gösterecek başka testler de mevcuttur. Lateral spinal fleksiyon, lumbar fleksiyon, servikal rotasyon gibi değerlendirmeleri de içeren ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) hesaplaması yapılmalı ve arteriyel sertlik parametrelerinin bu skorlamadaki parametrelerle ilişkilerine de bakılması daha yol gösterici olabilirdi. Ayrıca EPZM ile omurga fleksiyonu değerlendirilmiş olup Schober testi gibi diğer omurga fleksiyonunu gösteren testlerle desteklenmeli ve omurga ekstansiyonu da değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hastalık süresi ile de arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki araştırıldı. Hastalık süresi ile arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat hastaların çeşitli sosyoekonomik ve diğer nedenlerden dolayı sağlık kuruluşlarına geç başvurmaları veya mekanik bel ağrısı gibi yanlış tanı almaları neticesinde AS tanısı almaları gecikmiş olabilir. Bu nedenle hastalığın süresi ile ilgili verilerimiz gerçeği yansıtmayabilir. AS, 2. ve 3. dekatta ortaya çıkması beklenen bir hastalıktır. Olgularımızın bir kısmının 4. dekatta tanı almış olmaları bu düşüncemizi destekler niteliktedir.



Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın önemli bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemli kısıtlılığı araştırmanın oldukça az olgu üzerinde yapılmış olmasıdır. Ancak geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini dışlamamız ve merkezimizde takip edilen AS'li hasta sayısının az olması nedeniyle olgu sayımızı arttıramadık. Diğer önemli bir eksiklik ise, hastalığın aktivasyonuna, inflamasyonun varlığına ait belirteçlerinin değerlendirilmemesidir. Omurga inflamasyonuna bağlı değişeceğini düşündüğümüz aortun değerlendirilmesinde ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılamamış olması bir başka kısıtlılıktır. Ayrıca hasta grupları farklı tedaviler almaktaydılar. Hasta sayımızın az olması nedeniyle, tedavilerine göre olgular alt gruplara ayıramamıştır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, NDH için altın standart kabul edilen karotis-femoral NDH ölçümünün yapılmamış olmasıdır.

VI-SONUÇLAR

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri açısından fark olmayan AS ‘li hastalarda arteriyel sertlik parametrelerinin değerlendirildiği çalışmamızda, sağlıklı bireylere göre AS’li hastaların arteriyel sertliklerinde farklılık bulunmamıştır. Ayrıca hastalığı şiddetinin klinik olarak takip edilebileceği basit bir yöntem olan el parmak-zemin mesafesi ile arteriyel sertlik arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca hastalığın süresi ile arteriyel sertlik arasında da ilişki tespit edilmemiştir.



VII-ÖZET

AMAÇ:Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartropatiler (SpA) grubu içinde yer alan etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikle sakroileit gözlenir ve hastalığın ilerleyen safalarında aksiyal iskeleti tutulumu olabilir. Hastalar muayenede, basitçe fonksiyonel açıdan el parmak zemin mesafesi (EPZM) ile takip edilebilirler. Daha önce yapılan çalışmalar AS'li hastaların artmış kardiyovasküler hastalık riske sahip olduğunu ileri sürmüştür. Ancak bu duruma neden olan mekanizmalar halen tartışmalıdır. Biz çalışmamızda, AS'li hastalarda arteriyel sertlik parametrelerini değerlendirdik. Ayrıca EPZM ve hastalığın süresi ile arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya hastanemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurarak AS tanısı alan ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörü içermeyen 30 hasta (ortalama yaş: 35.5 ± 12.1) ile benzer yaş ve cinsite 30 sağlıklı birey (ortalama yaş: 34.9 ± 12.9) dahil edildi. Tüm olguların nabız dalga hızı (NDH), güçlendirme indeksi (AIx), nabız basıncı gibi arteriyel sertlik parametreleri ve santral aortik basınç ölçümleri 'Arteriograph' (TensioMed, Budapeşte, Macaristan) cihazı ile elde edildi. Hasta grupta hastalar ayaktaiken, EPZM ölçüldü. EPZM ve hastalık süresi ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grupları arasında NDH, aortic ve periferik AIx, nabız basıncı ve santral aortik kan basıncı açısından anlamlı fark saptanmadı. Sadece hasta grubunda el-parmak-zemin mesafesi ve hastalık süresi ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunmadığı AS'li hastalarda, normal sağlıklı bireylere göre aterosklerozun öngördürücüsü olarak bilinen arteriyel sertlik parametreleri değişmemektedir. Hastalığın süre ve şiddeti ile arteriyel sertlik arasında ilişki bulunmamaktadır.

VII-YABANCI DİL ÖZETİ

AIM: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease with an unknown etiology, that takes part in the group of spondyloarthropathies (SpA). Sakroileitis is usually the first sign and axial skeleton involvement is observed in the course of the disease progression. The spinal deformity can be easily observed with the hand-ground distance in out-patient clinics. Previous studies showed an increased cardiovascular risk. But the mechanism is still controversial. We investigated the parameters of arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis. We also investigated the correlation between the hand-ground distance and the arterial stiffness parameters.

METHODS: 30 patients with ankylosing spondylitis (mean age: 35.5 ± 12.1) without conventional cardiovascular risk factors that applied to Afyon Kocatepe University Hospital, Department of Physical therapy and rehabilitation and Department of cardiology compared with 30 healthy subjects (mean age: 34.9 ± 12.9) with similar age and sex recruited for the study. The arterial stiffness parameters like PWV (pulse wave velocity), AIx (augmentation index), pulse pressure and central aortic pressure measurements are obtained via 'arteriograph' (TensioMed, Budapest, Hungary). Hand-ground distance is calculated in patient group while standing. The correlation between the arterial stiffness parameters and hand-ground distance is evaluated.

RESULTS: There isn't any statistically difference between the patients and controls for PWV, AIx, pulse pressure and central aortic pressure. There is no statistically significant correlation between the hand-ground distance and arterial stiffness parameters or the duration of the disease and the arterial stiffness parameters.

CONCLUSION: These results of this study showed, the arterial stiffness which is predictive of early atherosclerosis, is not adversely affected in patients with ankylosing spondylitis without conventional risk factors, compared with healthy population. There is no correlation between the duration or the severity of the disease.

IX-KAYNAKLAR

1. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.
2. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. *Keley's Textbok of Rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2006.
3. Roldan, C.A. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: systemic disorders in heart disease. *Heart*. 2008;94:1089–1101.
4. O'Neil TW, Breshnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *An Rheum Dis* 1992;51:705-706.
5. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-2172.
6. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Némethné ZG, Szegedi G, Shoenfeld Y, Sipka S, Soltész P, Szekanecz Z, Szántó SJ *Rheumatol. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis*. 2011;38:723-729.
7. Moore JE Jr, Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994;110:225-240.
8. E Braunwald, DL Mann, DP Zipes, P Libby, Braunwald Textbook of Cardiology, 9th Ed Philadelphia, 2012;43-911.
9. Feng F, Qian BP, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Zhu ZZ, Jiang J. Position of the aorta relative to the spine in patients with thoracolumbar/lumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis. *Spine*. 2013;38:1235-1241.
10. Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5:243-55.
11. Nemes A, Forster T. Evaluation of vascular function by modern non-invasive methods. *Orv Hetil*. 2012;153:1887-95.

12. Davies JM, Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Pulse wave velocity and the non-invasive methods used to assess it: Complior, SphygmoCor, Arteriograph and Vicorder. *Vascular*. 2012;20:342-349.
13. Michael H. Weisman, John D. Reville, Desiree van der Haijde, Ankilozan Spodilit ve Spondiloartropatiler, 2008.
14. Van Der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM. Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27:241-243.
15. Ahearn JM, Hochberg MC. Epidemiology and genetics of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;16:2-28.
16. Kaipiainen-Sepänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-498.
17. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N: Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008, 35(2):305-309.
18. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Kopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1319-133.
19. Gratacos J, Orelana C, Sanmarti R, Sole M, Colado A, Gomez-Casanovas E, de Dios 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.
20. Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
21. Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H, Binder A, Ebringer A. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:130-133.
22. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2000; 1557-1591.

23. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Kopman WJ, Moreland LW, eds. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology Philadelphia: Lipincot Williams and Wilkins, 2005:1319-1333.
24. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-368.
25. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1997;237:2613-2614.
26. Granfors K, Marker-Hermann E, de Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DT. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. Arthritis Rheum. 2002;46:606-613.
27. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski Minimal, Sturrock RD. Prevalance of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. BMJ. 1990;300:563-565.
28. Maksymowych WP. In: Özgöçmen S ed. Ankilozan spondilt ve spondiloartropatiler. İstanbul, 2008.
29. 12-Strobel ES, Fristchka E. Case report and review of the literature: fatal pulmonary complications in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 1997;16:617-662.
30. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilt epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:1-12.
31. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. An Rheum Dis 1975;34:24-28.
32. Göksoy T. Ankilozan spondilt. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yüce Dağıtım, 2002;62-636.
33. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B27 protective efect. An Rheum Dis 1998;57:263-264.
34. Braun J, Bolow M, Egens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroilits spondyloarthropathy patients. Arthritis Rheum 1994;7:1039- 1045.

35. Hermann KG, Bollow M. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in patients with spondyloarthritis: correlation with anatomy and histology. *Rofo*. 2014;186:230-237.
36. Lawson TL, Foley WD, Berland LL, Varma RR. The sacroiliac joints: anatomic, plain roentgenographic and computed tomographic analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:307-314.
37. Ryan LM, Carrera GF, Lightfoot RW Jr, Hoffman RG, KOzin F. The radiographic diagnosis of sacroileitis. A comparison of different views with computed tomograms of the sacroiliac joints. *Arthritis Rheum*. 1983;26:760-763.
38. Fam AG, Rubenstein JD, Chin-Sang Hafif, Leung FY. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1985;28:930-937.
39. Vogler JB, Brown WH, Helms CA, Genant HK. The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients. *Radiology*. 1984;151:433-437.
40. Khan MA, Skosey JL. Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In Samter M, eds.: *Immunological diseases*. Boston: Little Brown & Co, 1998;1509-1538.
41. WR Frontera, Ja DeLisa, DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice, 5th ed, Philadelphia, 2010.
42. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondyloarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-770.
43. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: established medical treatment, anti TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002;4:307-321.
44. Cremers MC, Fransen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol* 1995;2:104-107.
45. Tahta M. Ankilozan spondilitli olgularda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde doku Doppler, strain ve strain rate ekokardiyografi

- yöntemlerinin yeri (Tez). Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
46. Zlnay D, Zlnay M, Rovenský J., Ankylosing spondylitis--the current situation and new therapeutic option, *Vnitr Lek.* 2006;52:730-735.
 47. Xiao P, Pang C, Zhu X, Wu X. Clinical research for curing ankylosing spondylitis through combiningetanercept, thalidomideand sulfasalazine. *Pak J Pharm Sci.* 2015;1:359-362.
 48. Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:128-134.
 49. El Maghraoui A, Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22:554-560.
 50. Brunner, F., Kunz, A., Weber, U., and Kissling, R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population?. *Clin Rheumatol.* 2006; 25:24-29.
 51. Palazi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortis and periaortis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2001;78:451-445.
 52. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Col Cardiol* 1998; 32:1397-1404.
 53. Nagyhegyi G, NadasI, Banyai F, et al. Cardiac and cardiopulmonary disorders in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:17-26.
 54. Alves M G, Espirito-Santo J, Queiroz M V, Madeira H, Macierira-Coelho E. Cardiac alterations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1988;39:567-571.
 55. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *An Intern Med* 1997;127:621-629.

56. Bergfeldt L, Edhag O, Valin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients. *Acta Med Scand* 1982;212:217-223.
57. Bergfeldt L, Möler E. Complete heart block. Another HLA-B27 associated disease manifestation. *Tissue Antigens* 1983; 21:385-390.
58. Bergfeldt L: HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997; 127:621-629.
59. Alves MG, Espirito-Santo J, Querioz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alternations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1998; 39:567-571.
60. Niter-Hauge S, Oterstad JE. Characteristics of atrioventricular conduction disturbances in ankylosing spondylitis (Mb. Bechterew). *Acta Med Scand* 1981;210:197-201
61. Brewerton DA, Gibson DG, Godard DH, Jones TJ, More RB, Pease CT, Revel PA, Shapiro LM, Swetenham KV. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study, *Lancet*. 1987;1:995-998
62. Lui NL, Thumbo J, Inman R. Cardiomyopathy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2001;63:564-569
63. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol* 2001;27:174-182.
64. Bergfeldt L, Edhag O, Holm G, Norberg R. Platelet aggregating activity in serum from patients with HLA-B27 associated rheumatic and cardiac disorders. A possible link to the proliferative vascular changes. *Br Heart J* 1991;65:184-187.
65. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33:2167-72.

66. WiLkinson M, Bywaters E G L. Clinical features and course of ankylosing spondylitis as seen in a follow up of 222 hospital referred cases. *Ann Rheum Dis* 1958;17:209-228.
67. Erkan L, Uzun O, Fındık S, Atıcı AG, Özkaya S. Isolated pleural and pericardial efusion in a patient with ankylosing spondylits. *Respir Med* 2007;101:356-8
68. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, NM Hamburg, TF Lüscher, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The Assessment of Endothelial Function: From Research Into Clinical Practice. *Circulation*. 2012;126:753-767.
69. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuc Cardiol* 2001;8: 197-206.
70. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991;65:123-137.
71. Ridker PM, Silvertown JD: Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79:1544.
72. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors. In *Trombosis and Hemorrhage*. I Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford.1994;20:349-367.
73. Stemerman MB, Colton C, Morell E. Perturbations of the endothelium. In *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. 1984;7:289-324.
74. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32:743-751.
75. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10.
76. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 1135-1143.
77. Emre M, Şan M. Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2004; 26:169-183.

78. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in china. *Circulation* 1985;71:202-210.
79. E Braunwald, DL Mann, DP Zipes, P Libby, Braunwald Textbook of Cardiology, 9th Ed, Philadelphia, 2012;45:939-940
80. Harrison DG, Gongora: Oxidative stress abd hypertension. *Med Clin North Am* 2009;93:621.
81. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA* 2008;300:924.
82. World Health report 1999: Making a Difference. Geneva, World Health Organization, 1999.
83. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al: Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139:272-281.
84. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32: 293-304.
85. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo. *Hypertension* 1991;18:90-99.
86. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046 –51.
87. Greenfield AD, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963;19:101-109.
88. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Lida H, Viikari J, Nuutila P, Knuuti J. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-53.
89. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.

89. Özkeçeci G. Subklinik hipotiroidide tiroid replasman tedavisinin arteriyel stiffness üzerine etkisi (tez). Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
90. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. J Am Coll Cardiol 2002;39:257-265.
91. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. Br. Heart J, 1995;74: 247-53.
92. Akkaya H. Endotel disfonksiyonu olan Behçet hastalarında nebivololün endotel fonksiyonları üzerine olan etkisi, tıpta uzmanlık tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
93. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. Br Heart J 1991;66:351-355.
94. Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. Annu Rev Cell Biol 1988;4:93-126
95. Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. Biochem Biophys Res Commun 1992;187: 584-589.
96. Ridker PM. Clinical application of C- reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107: 363-369.
97. Young T: On the function of the heart and arteries: The Croonian lecture. Phil Trans Roy Soc 1809;99:1-31.
98. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998:54,97:243–283, 347–395.

99. Gosling, R.G.; Budge, M.M. (). "Terminology for Describing the Elastic Behavior of Arteries". *Hypertension*. 2003;41:1180–1182.
100. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
101. Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;23;12:34.
102. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445-448.
103. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
104. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
105. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883-891.
106. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012;30:1928-1936.

107. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
108. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657–663.
109. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension
The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)
110. Stephane Laurent, John Cockcroft, Luc VanBortel, Pierre Boutouyrie, Cristina Giannatta, Daniel Hayoz, Bruno Pannier, Charalambos Vlachopoulos, Ian Wilkinson, Harry Struijker-Boudier. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications 2006;27:2588-2605.
111. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008;2:13-24.
112. M. Shimizu and K. Kario - Review: Role of the augmentation index in hypertension - *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2008;2:25-35.
113. P. Boutouyrie, A. Achouba, P. Trunet, S. Laurent, and for the EXPLOR Trialist Group - Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination: The EXPLOR Study - *Hypertension*, 2010;5:1314-1322.
114. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013;3:649-654.
115. Avolio A. "Central aortic blood pressure and cardiovascular risk: a paradigm shift?". *Hypertension* 2008;51:1470–1471.

116. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. "Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study". *Circulation* 2006;113:1213-25
117. M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer, E.T. Lee, J.M. Galloway, T. Ali, J.G. Umans, and B.V. Howard, "Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. The Strong Heart Study," *Hypertension*, 2007;50:197-203.
118. M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer, P.M. Okin, E.T. Lee, W. Wang, J.G. Umans, D. Calhoun, and B.V. Howard, "High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome: The Strong Heart Study," *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:1730-1734.
119. Narayan, Om; Casan, Joshua; Szarski, Martin; Dart, Anthony M.; Meredith, Ian T.; Cameron, James D. Estimation of central aortic blood pressure: a systematic meta-analysis of available techniques *Journal of Hypertension* Issue: 2014; 32:1727–1740.
120. White WB. Systolic versus diastolic blood pressure versus pulse pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:463-467.
121. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.
122. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735–738.
123. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging
124. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:1-12.

125. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:551-555.
126. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:99-106.
127. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Némethné ZG, Szegedi G, Shoenfeld Y, Sipka S, Soltész P, Szekanecz Z, Szántó S. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38:723-729.
128. N Gupta, R Saigal, L Goyal, A Agrawal, R Bhargava, A Agrawal. Carotid Intima Media Thickness as a Marker of Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2014;839135
129. Berg IJ, van der Heijde D, Dagfinrud H, Seljeflot I, Olsen IC, Kvien TK, Semb AG, Provan SA. Disease Activity in Ankylosing Spondylitis and Associations to Markers of Vascular Pathology and Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2015;42:645-653.
130. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6.
131. S. Mathieu, H. Joly, G. Baron, A. Tournadre, J.-J. Dubost, J.-M. Ristori, J.-R. Lusson, M. Soubrier. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1203-1207.
132. Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, Li TK, Zhu TY, Pui MO, Li EK, Yu CM. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis-a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1065-1074.

133. Capkin E, Kiris A, Karkucak M, Durmus I, Gokmen F, Cansu A, Tosun M, Ayar A. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:378-382.
134. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, Tosun M, Ayar A. Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;5:910-914.
135. Pieringer H, Stuby U, Pohanka E, Biesenbach G. Augmentation index in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2010;29:723-727.
136. Chen Y, Chung HY, Zhao CT, Wong A, Zhen Z, Tsang HH, Lau CS, Tse HF, Yiu KH. Left ventricular myocardial dysfunction and premature atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:292-301.
137. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis *Arthritis Care & Research*. 2011;63:557–563.
138. Sundström B, Johansson G, Johansson I, Wållberg-Jonsson S. Modifiable cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:111-117.
139. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:123-32.

