



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER İŞLEVİN BRAKİAL AKIM
ARACILI GENİŞLEME (FLOW MEDIATED
VAZODİLATASYON) VE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI ÖLÇÜMLERİ İLE İNCELENMESİ**

Dr. Gül İlayda BERK BOZDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan USAL**

ADANA-2015



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER İŞLEVİN BRAKİAL AKIM
ARACILI GENİŞLEME (FLOW MEDIATED
VAZODİLATASYON) VE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI ÖLÇÜMLERİ İLE İNCELENMESİ**

Dr. Gül İlayda BERK BOZDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan USAL**

ADANA-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mustafa Demirtaş, Prof. Dr. Ayhan Usal, Prof. Dr. Abdi Bozkurt, Prof. Dr. Mesut Demir, Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı ve Doç. Dr. Ali Deniz’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan Usal’a ve Doç. Dr. Ali Deniz’e katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin her aşamasında katkılarını ve desteğini benden esirgemeyen Romatoloji Uzmanı Dr. Fatih Yıldız’a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında bana destek olan ve üzerimde sonsuz emekleri olan annem Beyhan Berk’e, babam Raci Berk’e, eşim Mehmet Bozdoğan’a ve şuanda yaşam mücadelesi veren canım dedem İbrahim Kocabıyık’a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Dr. Gül İlayda BERK BOZDOĞAN

ADANA, 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ankilozan Spondilit	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.2.1. Enfeksiyonlar	3
2.1.2.2. Genetik Faktörler	4
2.1.3. Patoloji	4
2.1.4. Klinik Bulgular	5
2.1.5. Fizik Muayene	6
2.1.6. Laboratuvar.....	6
2.1.7. Radyolojik Bulgular.....	7
2.1.8. Tanı	7
2.1.9. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme	8
2.1.10. Ankilozan Spondilitte Tedavi	9
2.1.10.1. Medikal Tedaviler.....	9
2.1.10.2. Cerrahi Tedaviler	10
2.1.11. Prognoz	10
2.2. Ankilozan Spondilit Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıklar.....	11
2.2.1. Kardiyovasküler Mortalite	11
2.2.2. Ankilozan Spondilit Hastalarında Kardiyovasküler Morbidite	11
2.2.2.1. Ankilozan Spondilit ve Aort Tutulumu	11
2.2.2.2. Ankilozan Spondilitte İletim Anormallikleri	12
2.2.2.3. Ankilozan Spondilitte Miyokardiyal Tutulum.....	12
2.2.3. Ankilozan Spondilitte Kardiyovasküler Risk Faktörleri	13
2.2.3.1. Sigara	13
2.2.3.2. Lipid Seviyeleri.....	13
2.2.3.3. Hipertansiyon.....	13
2.3. Endotel Fonksiyonları ve Hastalıklardaki Rolü.....	14
2.3.1. Normal Endotelyum.....	14
2.3.2. Endotelyal Vazomotor Tonus Kontrolü.....	15
2.3.3. Endotelyal Dokudan Salgılanan Vazoaktif Moleküller	16
2.3.3.1. Nitrik Oksit	16
2.3.3.2. Nitrik Oksit Üretimi.....	16
2.3.3.3. Nitrik Oksit'in Fonksiyonları.....	17
2.3.4. Endotelyal Doku ve Lökosit	18
2.3.5. Endotelyal Doku ve Koagülasyon	18
2.3.5.1. Antikoagülasyon	18

2.3.5.2. Prokoagülasyon.....	19
2.3.5.3. Fibrinolizis	19
2.4. Endotelyal Disfonksiyon.....	19
2.4.1. Endotelyal Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum	20
2.4.2. Endotelyal Disfonksiyon ve Risk Faktörleri.....	20
2.4.3. Endotelyal Disfonksiyon ve Klinik Önemi.....	21
2.4.4. Endotelyal Disfonksiyon ve Prognoz	22
2.5. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	23
2.5.1. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde	23
2.5.1.1. Ultrasonografik Olarak Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü	23
2.5.1.2. FMD İle Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilme Tekniği	24
2.5.1.3. İntrakoronar Teknikler	27
2.5.1.4. Brakiyal Arter Kateterizasyonu Eşliğinde Venöz Platismografi	27
2.5.1.5. Pozitron Emisyon Tomografi.....	27
2.6. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KİMK)	28
2.6.1. Ölçüm Yeri ve Yöntemi.....	28
2.7. Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyon	32
2.7.1. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	32
2.7.2. Diyastolik Fazlar.....	33
2.7.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi.....	34
2.7.3.1. Sol Ventrikül Relaksasyonunun Değerlendirilmesi.....	34
2.7.3.2. Doku Doppler Ekokardiyografi	37
2.7.3.3. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Klinik Durumlar	39
2.8. İnflamatuar Hastalıklar ve Ateroskleroz.....	41
2.8.1. Aterosklerotik Lezyon Oluşumu.....	41
2.8.2. İflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü	42
2.8.2.1. Endotel, Lipoproteinler ve İmmün Hücreler.....	43
2.8.2.2. Makrofajlar	43
2.8.2.3. T Hücreler	44
2.8.2.4. Oksidatif Stres.....	44
2.8.2.5. İnflamasyon Markerları	44
2.8.2.6. İlaçlar	45
3. MATERYAL ve METOD	46
4. BULGULAR.....	49
4.1. Verilerin Demografik Dağılımları	49
4.2. Verilerin Gruplara Göre Biyokimya Sonuçları.....	51
4.3. Verilerin Gruplara Göre Ekokardiyografi Sonuçları	53
4.4. Verilerin Gruplara Göre Transtorasik Ekokardiyografi Sonuçları	53
4.5. Verilerin Gruplara Göre Doku Doppler Sonuçları	58
4.6. Verilerin Gruplara Göre Brakial Arter FMD ve KİMK Sonuçları	59
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	74
8. ÖZGEÇMİŞ	88

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Seronegatif spondiloartropatiler	2
Tablo 2. Ankilozan spondilit için modifiye New York ölçütleri	8
Tablo 3. Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi	8
Tablo 4. Ankilozan spondilit'te mortalite	11
Tablo 5. Endotel fonksiyonları.....	14
Tablo 6. Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler	14
Tablo 7. Arteriyel ultrasonografik morfoloji sınıflandırması	31
Tablo 8. Değişik diyastolik fonksiyon parametrelerinin normalde ve farklı diyastolik fonksiyon bozukluğu derecelerinde aldığı değerler arasındaki ilişki.....	37
Tablo 9. Gruplara göre hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	49
Tablo 10. Ankilozan spondiliti olan hastaların klinik özellikleri	50
Tablo 11. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması.....	51
Tablo 12. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların elektrokardiyografi sonuçlarının karşılaştırması.....	53
Tablo 13. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların TTE sonuçlarının karşılaştırması.....	55
Tablo 14. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların Doppler sonuçlarının karşılaştırması.....	58
Tablo 15. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların brakial arter FMD sonuçlarının karşılaştırması.....	60
Tablo 16. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların brakial arter FMD sonuçlarının bazal ve manşon sonrası değerlerinin karşılaştırması	61
Tablo 17. Ankilozan spondiliti olan hastaların klinik özellikleri ile brakial arter FMD korelasyon tablosu	63
Tablo 18. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların kendi içlerinde sigara kullanımına göre brakial arter FMD ve KİMK dağılımları.....	63
Tablo 19. Ankilozan spondiliti olan hastaların brakial arter FMD ve KİMK ile CRP, kreatinin ve ESH arasındaki korelasyon tablosu.....	64

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ankilozan spondilitte görülen postür değişiklikleri	6
Şekil 2. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi.....	17
Şekil 3. Endotelial disfonksiyon	21
Şekil 4. Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü	25
Şekil 5. Brakial arterin akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile değerlendirilmesi	25
Şekil 6. Brakial arterin ultrasonografik görüntüleri	26
Şekil 7. Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde KİMK ölçümü.....	29
Şekil 8. Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü.....	30
Şekil 9. A: PW Doppler mitral akımı(inflow) B: Miyokardiyal doku Doppler paterni	34
Şekil 10. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması	35
Şekil 11. Grade 1 diyastolik disfonksiyon	36
Şekil 12. Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posteriyor septum bazal segmentine ait normal PWDD örneği	38
Şekil 13. Hastaların gruplara göre sigara kullanım dağılımı	50
Şekil 14. Gruplara göre ESH ortanca değer dağılımı	52
Şekil 15. Gruplara göre CRP ortanca değer dağılımı	52
Şekil 16. Gruplara göre diyastol sonu çapı dağılımı (error bar).....	56
Şekil 17. Gruplara göre sistol sonu çapı dağılımı (error bar)	56
Şekil 18. Gruplara göre SVDD yüzdesi	57
Şekil 19. Gruplara göre MY yüzdesi	57
Şekil 20. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların bazal ve manşon sonrası diyastol değerlerinin karşılaştırması	62
Şekil 21. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların bazal ve manşon sonrası akım hızı değerlerinin karşılaştırması	62

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin Difosfat
AKA	: Ana Karotis Arter
APC	: Aktive Olmuş Protein C
AS	: Ankilozan Spondilit
ATP	: Adenozin Trifosfat
AY	: Aort Kapak Yetmezliği
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DD	: Diyastolik Disfonksiyon
DF	: Doku Faktörünün
DFİ	: Doku Faktörü İnhibitörü
DDMPI	: Miyokardiyal Performans İndeksi
DZ	: Deselerasyon Zamanı
EDEZ	: E Dalgası Deselerasyon Zamanı
EDHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
eNOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMD	: Akım Aracılı Dilatasyon
GMP	: Guanosin Monofosfat
GTP	: Guanosin Trifosfat
HT	: Hipertansiyon
IKA	: İnternal Karotis Arter
IVGZ	: İzovolumetrik Gevşeme Zamanı
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
İVK	: İzovolümik Kontraksiyon
İVR	: İzovolümik Relaksasyon

İVS	: İnterventriküler Septum
JKA	: Juvenil Kronik Artritler
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KİMK	: Karotis Arter İntima Media Kalınlığı
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Ağırlıklı Lipoprotein
MI	: Miyokardiyal İnfarktüs
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MY	: Mitral Kapak Yetmezliği
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PI₂	: Prostatiklin
PsA	: Psöriatik Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
RVOT TVI	: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu Akım Hızı
SİE	: Sakroiliak Eklem
Sm	: Sistolik Dalga
SVDD	: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
TAPSE	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TY	: Triküspit Kapak Yetmezliği
VAS	: Görsel Analog Ölçek
VKİ	: Vücut-Kitle İndeksi
vWF	: Von Willibrand Faktörü

ÖZET

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Kardiyovasküler İşlevin Brakial Akım Aracılı Genişleme (Flow Mediated Vazodilatasyon) ve Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümleri İle İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı ankilozan spondilit (AS)'li hastalarda vasküler endotel fonksiyonunun ve kardiyovasküler riskin non-invaziv testler olan akım aracılı vazodilatasyon (FMD), karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ölçümleri ve ekokardiyografik incelemelerle belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışmaya 55 AS hastası ve 36 sağlıklı gönüllü alındı. Açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümleri yapıldı. Hasta ve kontrollere elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Ekokardiyografi ve ultrasonografi (USG) ile erken ateroskleroza değerlendirmede kullanılan KİMK tayini ve FMD tetkikleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 91 hastanın ortalama yaşı $43,1 \pm 12,0$ yıl (medyan = 43, min. = 18, max. = 80) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. AS hastalarının hastalık süresinin ortanca (medyan) değerinin 7 (1-28) yıl olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun ortanca ESH değeri 6 (2-14) mm/saat; AS grubunun ortanca ESH değeri 27 (2-89) mm/saat olarak bulunmuştur ($p=0,0001$). Kontrol grubunun ortanca CRP değeri 0,2 (0,1-3,0) mg/dl; AS grubunun ortanca CRP değeri 0,6 (0,14-27,0) mg/dl olarak bulunmuştur ($p=0,0001$). AS grubunun düzeltilmiş QT zamanı (cQT) ortalama değerinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Kontrol: $369,7 \pm 29,9$ msn, AS: $386,2 \pm 27,7$ msn; $p=0,012$). AS grubunun diyastol sonu çapı ortalama değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (Kontrol: $46,1 \pm 3,9$ mm, AS: $48,5 \pm 3,5$ mm; $p=0,002$). AS grubunun sistol sonu çapı ortalama değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (Kontrol: $27,1 \pm 3,6$ mm, AS: $29,3 \pm 3,5$ mm; $p=0,005$). AS grubunda sol ventrikül diastolik disfonksiyon (SVDD) varlığı kontrol grubundaki SVDD varlığına oranla daha fazla bulunmuştur. Mitral yetmezlik (MY) varlığı açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunun % 5,7'sinde MY varken; AS grubunun % 29,1'inde MY varlığı tespit edilmiştir ($p=0,006$). FMD incelemesinde manşon indirildikten sonraki diyastol çapı ölçüm sonuçları incelendiğinde AS grubunun ortalama değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (AS: $34,7 \pm 4,9$ mm, Kontrol: $39,9 \pm 7,3$ mm; $p=0,0001$). AS grubunun manşon indirildikten sonraki brakial arter akım hızı ortanca değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (AS: 104 cm/sn (65-186,8), Kontrol: 129 cm/sn (55-220); $p=0,0001$). KİMK incelendiğinde, kontrol grubunda ortanca KİMK değeri 0,7 mm (0,5-1,1); AS grubunda ortanca KİMK değeri 0,9 mm (0,5-1,5) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları AS hastalarında endotel disfonksiyonu olduğunu ve erken ateroskleroz gelişiminin varlığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, ateroskleroz, ultrasonografi, endotel, akım aracılı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

Assessment of Cardiovascular Function by Flow Mediated Dilatation and Carotid Intima Media Thickness in Patients with Ankylosing Spondylitis

Objective: The aim of this study was to evaluate the vascular endothelial function and the cardiovascular risk by measurement of flow mediated dilatation, carotid intima media thickness (IMT) and echocardiographic parametres in patients with ankylosing spondylitis (AS) and healthy controls.

Methods: Fifty five AS patients and 36 healthy controls were included in this study. Serum glucose levels, acute phase proteins and lipids were studied. Electrocardiography and echocardiography was performed for AS patients and healthy controls. Brachial artery flow mediated dilatation (FMD) and carotid IMT assessment were performed ultrasonographically.

Results: The average age was $43 \pm 12,0$ years (average = 43, min. = 18, max. = 80). Age and sex distribution did not show a statistically significant difference between the AS and control groups. The mean disease duration of patients was 7 (range 1-28) years. Acute phase proteins (sedimentasyon rate and C-Reaktif Protein) were significantly higher in the patients group. Corrected QT duration (cQT) were significantly higher in the patients group ($369,7 \pm 29,9$ msn vs $386,2 \pm 27,7$ msn; $p=0,012$). End diastolic and end sistolic echocardiography measurements were significantly higher in the patients group. Left ventricular diastolic dysfunction was significantly higher in the patients group. Mitral valve dysfunction was % 5,7 in healthy controls and % 29 in AS patients ($p=0,006$). Endothelium dependent FMD was significantly lower in the AS patients ($3,47 \pm 0,49$ vs $3,99 \pm 0,73$ mm; $p=0,0001$). Averaged IMT measurements was lower in control groups.

Conclusion: This study demonstrates impairment of endothelial function and early atherosclerosis development in AS.

Key Words: Spondylitis, Ankylosing, Atherosclerosis, Ultrasonography, Endothelial Function, Brachial artery flow mediated dilatation, Carotid intima media thickness

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), sakroiliak eklem (SİE) ve omurgayı tutan ve ankiloza yol açan kronik, sistemik, nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı erkeklerde % 0, 54 ve kadınlarda % 0, 44'dür.¹⁻³

İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler (KV) mortalite son yıllarda gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir. Bu hastalıklarda artmış KV olayların klasik KV hastalık (KVH) risk faktörleri ile açıklanamaması inflamasyonun bu konudaki etkisine işaret etmektedir.

AS' li hastalarda % 14,5 oranında artmış mortalitenin olduğu, % 40 ölüm nedeninin dolaşım sistemi kaynaklı olduğu ve miyokard infarktüsü (MI) geçirme riskinin % 40 arttığı gösterilmiştir.⁴⁻⁶

Kronik inflamatuvar bir hastalık olarak görülen ateroskleroz, sebep olduğu KV hastalıklar nedeni ile toplumda mortalitenin esas nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon ile ilişkisinden dolayı inflamatuvar hastalıklarda aterosklerozun tespiti ve tedavisi ile artan mortalitenin önüne geçilmesi hedeflenmektedir.

Ateroskleroz invaziv ve non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilebilmektedir. Non-invaziv olarak karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü morfolojik, brakial arterin akım aracılı vazodilatasyon (FMD) yöntemi de fonksiyonel açıdan ateroskerozu değerlendirmede kullanılan güvenilir metodlardır.^{7,8}

Bu çalışmanın amacı; AS' li hastalarda vasküler endotel fonksiyonunun ve KV riskin non-invaziv testler olan FMD ve KİMK ölçümleri ile ve ekokardiyografik incelemelerle belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

AS, SİE ve omurgayı tutan ve ankiloza yol açan kronik, sistemik, nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır ve seronegatif spondiloartropati (SpA)'ler olarak bilinen hastalıklar gurubunun bir üyesidir (Tablo 1).

Spondiloartropatilerin kendine has fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikleri bulunur. Periferik eklem artrit ile birlikte sistemik tutulum da olabilir.

Periferik eklemlerin tutulumu ile birlikte olan ya da olmayan, inflamatuvar bel ağrısının eşlik ettiği ekstraartikuler tutulum genel olarak tüm spondiloartropatilerin karakteristik belirti ve bulgularıdır.

SpA'ların prototipi olan AS ile beraber reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) artropatileri, tanımlanmamış spondiloartropatiler ve juvenil kronik artritler (JKA) bu grubu oluşturur. Her ne kadar bu hastalıkları tetikleyen bazı faktörler olsa da henüz bu hastalıkların kesin nedenleri tam olarak açıklanamamıştır.^{1,2}

Tablo 1. Seronegatif spondiloartropatiler

Ankilozan spondilit
Reaktif artrit veya Reiter sendromu
Psöriatik artrit
İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit

SpA'lar HLA-B27 antijeni ile olan ilişkileri, özellikle alt ekstremit eklemlerini tutan asimetrik tipte artrit yapmaları, sakroileit, entesit veya üveit gibi klinik bulguları açısından ortak özellikler göstermektedirler.⁹

Semptomlar çoğunlukla 40 yaşın altında başlar. Özellikle aksiyal iskeleti ve SİE'leri tutar; ancak periferik eklemler de etkilenebilir. Entesopati ve anterior üveit hastalığın başlıca ekstraartiküler bulgularıdır.

Hastalığın gidişi kişiler arasında farklılık gösterebilir ayrıca remisyon ve ataklar görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar.^{10,11}

2.1.1. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit ile ilgili dünyada ve ülkemizde yapılmış az sayıda insidans çalışması vardır. İnsidans oranı coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişmektedir. Dünyadaki prevalansı ortalama % 0,9 kadardır.

ABD’ de, Finlandiya’da, Yunanistan’ın kuzeybatı kesimlerinde, Japonya’da, yapılan insidans çalışmalarında insidansın sırayla yüz binde; ABD’de; 6,6 ve 7,3, Finlandiya’da; 6,3 ve 5,8, Yunanistan’da; 1,5 ve Japonya’da Yunanistan’a göre çok daha düşük olduğu görülmüştür.^{12,13}

Kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde insidans 3-5 kat fazladır. Ortalama başlangıç yaşı üçüncü dekadadır. Erkeklerde hastalık daha ağır ve progresif, kadınlarda daha hafif ve atipik bulgularla seyretmektedir.¹⁴

Prevalans oranları da coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişir. Bununla birlikte HLA-B27 pozitiflik oranları ve subtipleri de prevalans oranları ile korele olarak coğrafik bölgelere ve etnik guruplara göre değişmektedir.¹⁵⁻¹⁷

Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada AS prevalansı % 0,49 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada prevalansın erkeklerde % 0,54 ve kadınlarda % 0,44 olduğu görülmüştür.³

HLA-B27 negatif AS’ li hastalarda AS daha geç başlangıçlı olup, ailesel geçiş ve anterior üveit atak sıklığı daha azdır.¹⁸

2.1.2. Patogenez

SpA ve özellikle AS’nin etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte üzerinde en çok durulan konular genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve enfeksiyonlardır.¹⁹

1973 yılında HLA-B27 antijeni ile AS arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunun ortaya çıkması birçok romatizmal hastalık için dönüm noktası olmuştur.^{20,21} Ancak her HLA-B27 pozitif bireyde AS gelişmeyeceği gibi AS’ li hastaların % 5-10’unda HLA-B27 negatif olabilir.²²

2.1.2.1. Enfeksiyonlar

HLA-B27 antijeninin idiopatik SpA, ReA ve enteropatik spondilitlerde anlamlı derecede sık bulunuşu; SpA’li hastalarda enfektif ajanın (özellikle enterik kökenli) immün yanıtı uyatarak benzer hastalıkları yapabileceği görüşünü uyandırmıştır.^{23,24}

Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Proteus mirabilis gibi bakterilere karşı oluşan serum IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir.²⁵

AS' li hastalarda özellikle Klebsiella suçlanmıştır. Bunun nedeni aktif AS'li hastalarda normal gruba göre daha sık fekal Klebsiella bulunması ve Klebsiella pneumoniaeye karşı spesifik antikorların gösterilmesidir.²⁶

Bu AS patogenezinde çapraz bağışıklık hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. HLA-B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte bugüne kadar SpA eklemlerinden alınan biyopsilerin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan incelemelerinde Klebsiella ya da başka bir bakteri DNA'si gösterilememiştir.²³

2.1.2.2. Genetik Faktörler

Etiyopatogeneizde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. AS'li hastaların % 90'ı HLA-B27 pozitifdir.^{25,27}

HLA-B27 hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri 3 moleküllü bir bileşik oluşturarak bağlar ve antijen sunan hücreler üzerinden sitotoksik T hücrelerine sunar.

HLA-B27'nin 20'den fazla alt tipi bulunmakla birlikte tamamı aktif hastalıkla birliktelik göstermez. Hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B-2705'dir. HLA-B27 genetik riskin % 20-30'una katkıda bulunur. AS gelişiminde HLA-B27 dışında suçlanan birçok gen bölgesi mevcuttur.^{28,29}

AS patogenezinde HLA-B27'nin rolünü açıklayan geleneksel görüş "artritogenik peptid" teorisidir. Bu teoriye göre; bazı patojen peptidler ile vücudun bazı dokularına ait peptidler arasında benzerlik vardır ve HLA-B27 molekülleri bu bakteriyel peptidler ilgili CD-8 + T lenfositlere sunduğunda, oluşan immün yanıt benzer yapı taşıyan kendi dokularımızı da etkiler. Sonuç olarak, eklemlerde ve diğer bazı dokularda harabiyete yol açar.³⁰

2.1.3. Patoloji

AS'de en önemli patolojik bölge, entezis olarak bilinen, tendonların veya ligamanların kemiğe yapıştığı yerlerdir. Entezislerde gelişen inflamatuvar değişiklikler, AS'in tipik bulguları olan sindesmofit oluşumunu, vertebra cisimlerindeki kareleşmeyi,

vertebra son plak yıkımını ve aşıll tendinitini açıklar. AS patogeneğinde T hücrelerinin de rolü vardır. Sakroiliak eklem biyopsilerinden yapılan immünohistolojik çalışmalarda CD4 +, CD8 + T hücreleri ve makrofajlar gösterilmiştir.³¹

2.1.4. Klinik Bulgular

AS ile ilgili ilk semptomlar genellikle geç adölesans ve erken erişkin yaşlarda başlar. Kalça ve/veya lumbal bölgeye lokalize künt bir ağrı ve aynı bölgelerde buna eşlik eden bir kaç saat süren sabah tutukluğu ilk bulgulardır. Aktivite ile semptomlar düzelirken, inaktivite ile geri döner. Ağrı, birkaç ay sonra süreklilik kazanır, bilateral ve geceleri daha fazladır.

Bazı hastalarda bilateral kalça ve omuz artrit ilk semptom olabilir ve genellikle erken dönemde ortaya çıkar. Fonksiyonel kısıtlanma ve sakatlığa neden olabilmektedir.

AS’de kök eklemler dışında diğer periferik eklemlerin tutulduğu sık değildir ve olduğu zaman genellikle asimetrik, hafif, geçici ve non-eroziv artrit özellikleri gösterir.

Artrit hastaların yaklaşık % 30’unda görülür ve hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Kalçalar genellikle bilateral tutulur ve diğer eklem tutulumlarına göre daha fazla sakat bırakıcıdır.

Torakal vertebralar, kostosternal, kostokondral, sternoklavikular ve manubriosternal eklemlerin tutulduğu göğüs ağrılarına neden olur ve atipik anjina pektoris ve perikardit benzeri klinik oluşturabilir. AS’de % 15 oranında izlenen ön göğüs duvarı tutulumu göğüs ekspansiyonunu azaltarak solunum fonksiyonlarını bozar.^{32,33}

Akut anterior üveit (akut iridit yada iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (% 25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür.

Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme bulguları verir.³⁴

AS’ li hastaların endoskopik incelemeleri ile yaklaşık % 60 hastada intestinal inflamasyon saptanmıştır. Bazı hastalarda semptomatik hale gelebilir.³⁵

AS’de akciğer parankim tutulumu nadirdir, hastaların % 1’inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler gözlenir (apikal fibrozis), kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine Aspergillus yerleşip mantar infeksiyonlarına yol açabilir.³⁶

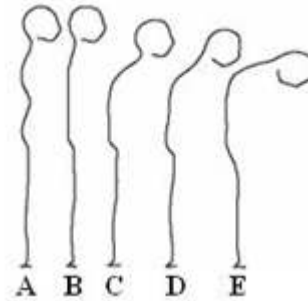
AS'de artan Ig A'ya bağlı Ig A nefropatisi, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lara bağlı böbrek bulguları ortaya çıkabilir. Yüzde 1-3 sekonder amiloidoz izlenebilir.³⁷ Vertebra kırıkları, atlantoaksiyal subluksasyon ve kauda equina sendromuna bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkabilir.³⁸

2.1.5. Fizik Muayene

Tipik fizik inceleme bulgusu, spinal mobilitenin kaybolmasıdır. Lumbal spinal; anterior, posterior (*Schober* testi) ve lateral fleksiyonlarında ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma vardır.

Hastalığın derecesine ve aktivitesine bağlı olarak kısıtlanmalar, hafif tutukluktan ankiloza kadar değişen derecelerde olabilir. Kalça, omuz eklem hareketlerinde ağrı, kısıtlanma ve ankiloz görülebilir.

Tedavi edilmeyen ciddi AS'li vakalarda servikal ve lomber lordoz düzleşmesi, dorsal kifoz artışı ve ağırlık merkezi değişmesine sekonder kalçada gelişen fleksiyon pozisyonu nedeni ile karakteristik AS postürü ortaya çıkar (Şekil 1).³²



A: Fizyolojik postür, **B:** Lomber kifozun kaybı, **C:** Servikal vertebraların ileri ekstansiyonu ile düzeltilen torasik kifoz, **D:** Düzeltilemeyen torakal kifoz ve başın öne doğru uzanması, **E:** Torakal kifoz, lomber lordoz, kalça fleksiyonu ile tipik ilerlemiş AS postürü

Şekil 1. Ankilozan spondilitte görülen postür değişiklikleri

2.1.6. Laboratuvar

AS'li hastaların yaklaşık % 50-70'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksektir. Hastalık aktivitesi için CRP daha iyi bir göstergedir. Periferik eklem tutulumu olanlarda akut faz yanıtı daha yüksektir. Hastalık aktivitesi ile uyumlu olarak trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir. Kronik hastalık anemisi gelişebilir. Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz

reaktanları ile pozitif korelasyon gösterir. Romatoid faktör ve antinükleer antikorun negatif olması beklenir.³⁹

2.1.7. Radyolojik Bulgular

AS'in karakteristik radyografik değişiklikleri SİE, omurga, diskovertebral ve kostovertebral eklemlerde olur. Sakroileitin ilk radyografik belirtisi eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmında eklem yüzlerindeki netliğin kaybolması, erozyonlar ve sklerozdur.

Erozyonlar ilerledikçe eklem aralığı yanıtıcı olarak genişlemiş izlenimi verir. Bunu eklem aralığında daralma, fibröz ve kemik ankiloz takip eder. Tutulum başlangıçta hafif asimetri gösterse bile genellikle bilateral olarak gelişir. New York SİE radyolojik derecelendirme sistemine göre; I- Şüpheli sakroileit, II- Saptanabilir kesin erozyon ve skleroz bulguları, III- Erozyon, skleroz, erken ankiloz, IV-Total ankiloz olmak üzere 4 derecede değerlendirilir.

Vertebralarda sindesmofitler, Romanus belirtisi, kareleşme, osteoporoz, bambu kamışı görünümü diğer radyolojik bulgular arasındadır.

Rutin kullanılmamakla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, sakroileitin değerlendirilmesinde düz radyolojik incelemelerin yetersiz olduğu hastalarda erken tanı amacı ile kullanılabilir.^{32,33}

2.1.8. Tanı

AS için risk faktörlerinin bilinmesi tanıyı kolaylaştırabilir. HLA-B27 pozitifliği, ailede spondilit öyküsü, erkek cinsiyet, sık barsak enfeksiyonları bunlar arasında sayılabilir.⁴⁰

AS'li hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında, hastalığın gelişme riski, normal popülasyondaki HLA-B27 pozitif kişilere göre 16 kez fazladır.

AS tanısında Modifiye New York (1984) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu kriterlere göre kesin tanı için sakroileit şarttır.⁴¹ Ancak Modifiye New York kriterleri kullanılırken erken dönem AS hastalarında SİE'de belirgin patoloji, lumbal hareketlerde kısıtlanma ve göğüs ekspansiyonunda anlamlı derecede azalma olmayabileceğinin akılda tutulması gerekir.⁴²

Tablo 2. Ankilozan spondilit için Modifiye New York ölçütleri

Klinik ölçütler
1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma
Radyolojik ölçütler
4. İki yanlı evre 2 ya da 4 sakroileit
5. Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroileit
Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa kesin Ankilozan Spondilit

2.1.9. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir.

Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde en sık başvurulanan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir.⁴³ Göğüs ekspansiyonunda 2.5 cm'nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılsa da, bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında belirgin bir çakışma olduğu unutulmamalıdır.⁴³

Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 3). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir.⁴⁴

Tablo 3. Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi

	0	1	2
Servikal rotasyon	>70°	20-70 °	<20 °
Tragus-duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır.⁴⁵

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)'nin, değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksi (DFİ)'nden daha üstün olduğu saptanmıştır.⁴⁶ BASFI, BASDAI ve DFİ'nin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir.⁴⁷

2.1.10. Ankilozan Spondilitte Tedavi

Tedavideki başlıca amaçlar; ağrı ve sabah sertliği semptomlarını azaltmak, çeşitli fonksiyonları yeniden kazandırmak, normal postürü, kas kuvvetini korumak, artırmak, kontraktürleri, deformiteleri ve osteoporozu önlemek, göğüs genliğini koruyup solunum kapasitesini arttırmaktır. Bununla birlikte eklemle ilgili ve sistemik komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeşitli fizyoterapi ve fiziksel tedavi yöntemleri (derin ısıtıcılar, ultrasound, diyadinamik akımlar, tens, interferans akımlar ve çeşitli egzersiz yöntemleri) ve hastaların bir spor dalıyla uğraşmaları önerilmelidir.

Ek olarak uyku pozisyonu bir tarafa kıvrılmaktan ziyade düzgün bir şekilde sırt üstü yatmak şeklinde olmalıdır.⁴⁸

2.1.10.1. Medikal Tedaviler

AS tedavisinde kullanılan ilaçlar iki gruba ayrılabilir. Bu ilaçlar; semptomları kontrol eden antiromatizmal ilaçlar ve hastalığı kontrol eden antiromatizmal ilaçlardır.

NSAİİ'ler sabah tutukluğu ve ağrısını azaltmak için kullanılırlar. Parasetamol, indometazin, diklofenak, naproksen en sık kullanılanlardır. Ek olarak siklooksijenaz-2 enzim inhibitörleri halen kullanılan diğer NSAİİ'dir.

Hastalığı kontrol eden ilaçlar ise salazoprin, metotreksat, anti-TNF- α grubudur.

Salazoprin: Aksiyel tutulumu olan hastalardan çok periferik tutulumu olan hastalarda daha etkindir. Yalnızca aksiyel tutulumu olanlarda tercih edilmez.

Etkinliğini aktif metaboliti olan sülfapridin ve 5-aminosalisilik asit'e dönüşerek gösterir. 2-3 gram/gün ve genellikle bölünmüş dozlar şeklinde önerilir. Düşük dozlarla başlanır ve doz kademeli olarak yükseltilir.⁴⁹

Metotreksat: Hem aksiyal hemde periferik tutulumu olan hastalarda kullanılabilir. 7,5-15 mg/hafta dozunda kullanılır. Ancak metotreksat (MTX) kullanan hastalarda tutulan eklem sayısında bir azalma olmakla birlikte radyografik progresyonun yavaşlatıldığına dair bir kanıt elde edilememiştir.⁵⁰

Anti-TNF ilaçlar: İnfiliksimab, etanercept, adalimumab anti-TNF ilaçlardır. İnflamasyonun laboratuvar bulgularının, MRG ile sakroiliak ve spinal eklemlerdeki lokal inflamasyonun düzeldiği, ayrıca hastalığın klinik aktivasyonunda hızlı bir azalma olduğu görülmüştür. Anti-TNF ajanlar yapılan çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etkileri olmamıştır. Ancak tedavinin kesilmesiyle hastalık nükslerinin olduğu izlenmiştir. MRG'de görülen önemli düzeltilmeler bu ajanların AS'nin yapısal ve fonksiyonel uzun dönem sonuçlarını değiştirebileceği konusunda umut vericidir.⁵⁰

Steroidler: Uzun dönem kullanılmaları önerilmez ancak hastalığın alevlenme dönemlerinde kontrolü sağlamak amacıyla kısa süreli kullanılmaktadır. Ek olarak sakroiliak eklemlere intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanımı da mevcuttur.

Diğer modifiye edici ilaçlar: Klorokin, altın, siklosporin, leflunomid, talidomid kullanılan ajanlar arasındadır.

2.1.10.2. Cerrahi Tedaviler

Cerrahi özellikle spinal deformite ve hasarlı periferik eklem düzeltilmesi için kullanılır. Kalça artroplastisi, total kalça replasmanı, osteotomiler uygulanmaktadır.

2.1.11. Prognoz

AS'li hastalarda prognoz genelde iyidir. Hastaların yaklaşık yarısında omurgada kısıtlılık olmasına rağmen sadece % 10'unda ciddi sakatlık gelişir. Erken yaşta başlangıç, periferik eklem tutulumu, iritis, pulmoner fibrozis, persistan ESH ve CRP yüksekliği, NSAİİ'a ve salazoprine yanıtızsızlık kötü prognoz göstergeleridir.

AS'li hastalarda ölüm nedeni servikal dislokasyon, kırıklar, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir.⁵¹

2.2. Ankilozan Spondilit Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıklar

2.2.1. Kardiyovasküler Mortalite

AS'li hastalarda % 14,5 oranında mortalite mevcuttur. Norveç'te yapılan çalışmalarda ankilozan spondilitli hastalarda % 40'ının ölüm nedeninin dolaşım sistemi kaynaklı, % 27'sinin malignite ve % 23'ünün enfeksiyon kaynaklı olduğu bulunmuştur. Hong Kong'da ise oranlar sırasıyla % 17, % 17 ve % 29 olarak saptanmıştır. Mortalite göstergesi olarak artmış CRP seviyesi, NSAİİ kullanımı ve işgücü kaybının bulunması kabul edilmektedir.⁴⁵

Tablo 4. Ankilozan spondilit'te mortalite

Çalışma	Hasta grubu	Hasta Sayısı	Süre	Bulgular
Bakland 2011(48)	Hastane	677	1977-2009	SMR: 1.61
Mok 2011 (49)	Hastane	2332	1999-2008	SMR: 1.87

SMR: Standardize mortalite oranı

2.2.2. Ankilozan Spondilit Hastalarında Kardiyovasküler Morbidite

İngiltere'de yürütülen bir çalışmada 5392 adet erkek AS hastası incelenmiş ve MI geçirme riskinin % 40 arttığı bulunmuştur. MI oranı yaş bağımlıdır ve en fazla 60-64 yaşları arasındadır.⁶

AS kalpte nonatherosklerotik tutulum örneği olarak dört farklı bölgeyi etkileyebilir. Aort kökünü etkileyerek aortik kapak cerrahisi gerektiren aortik kapak yetersizliğine,⁵² ileti sistemini etkileyerek atriyoventriküler ileti bloklarına,⁵³ miyokardiyumu etkileyerek sol veya sağ ventrikül disfonksiyonuna, nadiren de perikardiyum tutulumuna neden olabilir.⁵⁴

2.2.2.1. Ankilozan Spondilit ve Aort Tutulumu

AS aortada asendan aorta ve özellikle de aort kökünü etkiler ancak subaortik yapıları ve membranöz septumu da tutabilir. Septumun tutulumu ileti sistemi bozukluklarına ve anteriyor mitral kapakçık fonksiyon bozukluğu ile mitral kapak yetersizliğine de neden olabilir.

AS aort kapakçıklarında fibrotik kalınlaşma ve kuspis sınırlarında retraksiyon ile kapak morfolojisini ve fonksiyonunu bozarak aort kapak yetersizliğine neden olmaktadır.⁵⁵

Patolojik olarak AS'in sebep olduğu aortit; damarın media tabakasındaki musküler ve elastik yapılarda fokal destrüksiyonlar ve intima ile adventisyada kalınlaşma şeklindedir.⁵⁶ Aort kapak hastalığının prevalansı yaş, periferik eklem tutulumunun varlığı ve hastalık süresi ile orantılıdır.⁵⁵ Hastalık süresi 15 yıldan az olan bireylerin % 4'ünde, 30 yıldan daha uzun süredir AS'i bulunanların % 10'unda aort kapak hastalığına rastlanmıştır.⁵⁴

2.2.2.2. Ankilozan Spondilitte İleti Anormallikleri

AS'de ileti sisteminin tutulumu interventriküler septum (İVS)'un membranöz bölümünün tutulmasıyla ilişkilidir.⁵⁶ Aortitin İVS'ye doğru yayılımı atriyoventriküler bloklara ve dal bloklarına neden olabilir.⁵⁷

AS'de ileti sistemi tutulumu da aort kapak hastalığında olduğu gibi yaş, periferik eklem tutulumunun varlığı ve hastalık süresi ile orantılıdır.⁵³ Hastalık süresi 15 yıldan kısa olan olguların % 3'ünde, 30 yıldan daha uzun olan olguların ise % 9'unda ileti bozukluğu saptanmıştır.⁵⁸

Bir çalışmada kalıcı kalp pili bulunan kişilerdeki AS prevalansının toplumda görülenden 15 kat fazla olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Yirmi dört saatlik holter EKG ile değerlendirme yapılan bir başka çalışmada miyokardiyal repolarizasyonun heterojenitesini gösteren QT dispersiyonun (QTd) hastalık süresi ile ilişkili olarak AS gurubunda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.⁶⁰

2.2.2.3 Ankilozan Spondilitte Miyokardiyal Tutulum

Yapılan çeşitli çalışmalar AS'de miyokardiyal tutulumun bir göstergesi olan diyastolik disfonksiyon (DD)'un AS hastalarının % 20-49 kadarında görüldüğünü ortaya koymuştur.⁵⁴ Tutulum genellikle sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde olsa da sağ ventrikül tutulumu da bildirilmiştir.⁶¹

AS hastalarında yapılan otopsi incelemesinde miyokard dokusunda interstisyel bağ dokusu artışı saptanmış ve bunun ventriküler disfonksiyona neden olduğu ileri

sürülmüştür.⁶² Buna karşın asemptomatik AS hastalarındaki DD'un klinik anlamı henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

2.2.3. Ankilozan Spondilitte Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.2.3.1. Sigara

Sigara bilinen en eski KV risk faktörlerinden birisidir. AS'de sigara kullanımının genel popülasyona göre sıklığını araştıran bir çalışma yoktur.

Bununla birlikte sigara içiminin AS başlangıcı ve hastalık süresiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada bu parametrelere sigaranın bir etkisinin olmadığı öne sürülmüştür.⁶³ Buna karşın tütün kullanımının AS'de fonksiyonel ve radyolojik gidişatı daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir.⁶⁴

2.2.3.2. Lipid Seviyeleri

AS'de lipidler üzerine yapılmış çok çalışma yoktur. Bu açıdan bakıldığında yapılan çalışmaların sonuçlarında da tutarsızlıklar mevcuttur. Öyle ki bazı çalışmalarda HDL kolesterol seviyeleri düşük bazılarında ise normal bulunmuştur.⁶⁵⁻⁶⁷

Diğer lipid parametreleri açısından bakıldığında trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri AS hastalarında kontrollere göre daha düşük bildirilmiştir.⁶⁵ Serum lipidleri ve hastalık aktivitesi açısından bakıldığında aktif AS hastalarında total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol seviyeleri daha düşük bulunmuş ve düşük HDL kolesterol nedeniyle aktif AS hastalarının aterosklerotik lipid özellikleri taşıdığı vurgulanmıştır.⁶⁸

Tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç serum lipidleri ve AS'de KV profile katkısı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu yönündedir.

2.2.3.3. Hipertansiyon

AS'de hipertansiyon (HT) görülme sıklığına dair yapılmış çok az çalışma vardır. Kırk hastalık bir çalışmada olguların % 20'sinde HT bildirilmiştir.⁶⁹

Yine bazı çalışmalar, HT sıklığının % 8-18 arasında olduğunu ve toplumda görülenden bir miktar daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir.⁵⁸

2.3. Endotel Fonksiyonları ve Hastalıklardaki Rolü

2.3.1. Normal Endotelyum

Vasküler endotelyum, insan vücudaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır.⁷⁰

Tablo 5. Endotel fonksiyonları⁷¹

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü
2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen semipermeabil bariyerin devamlılığının sağlanması
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması

Endotelin sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde 3 ana rolü vardır:⁷¹

- Vasküler vazomotor regülasyonun idamesi
- Lökosit adhezyonunun ve inflamasyonun kontrolü ve denetimi
- Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi

Normal fizyolojinin idamesi salınan birçok mediatör ile sağlanır (Tablo 6).

Tablo 6. Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler⁷¹

Vasodilatatörler	Sellüler Adhezyon Molekülleri	Koagülan/Fibrinolitikler
Nitrik Oksit (NO) Endothelium derived relaxing factor (EDRF) Hiperpolarizan faktörler Prostasiklin Bradikinin Asetilkolin	Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 Intracellular cell adhesion molecule E-selection	von Willebrand faktör doku tipi plazminojen aktivatörü plasminogen aktivatör inhibitörü
Vazokonstriktörler	Büyüme Faktörleri	Kimokinler
Endothelin Angiotensin II Thromboksan A2	Vaskular endothelial growth faktör Platelet-derived growth faktör Transforming growth faktör Heparin-binding epidermal growth factor M-colony stimulating factor	Monosit kemotaktik protein Interleukin-8

2.3.2. Endotelial Vazomotor Tonus Kontrolü

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör nitrik oksittir (NO).

1980'den önce, damarın gevşeme ve kasılmasından sorumlu ana mekanizmanın, nörohumoral faktörlerin damar düz kasları üzerinde yaptığı etkiler ile olduğu düşünülmüyordu. Bu görüş, Robert Furchgott ve arkadaşları tarafından tavşan aortu üzerinde yapılan deneyle dramatik bir şekilde değişmiştir.

Bu araştırmacıların deneyleri basittir. Noradrenalin'in (alfa-1 reseptörler vasıtası ile düz kaslarda kasılmaya yol açan ketokolamin) bulunduğu ortama endotelial dokusu sağlam bir damar ile endotelial dokusu bozulmuş başka bir damar koymuşlardır.

Daha sonra söz konusu deney ortamına asetilkolin eklenmiştir. Asetilkolin eklenmesine sağlam endotelial dokulu damar vazodilatasyon şeklinde cevap verirken, endotelial dokusu bozulmuş damar vazokonstriksiyon şeklinde cevap vermiştir.⁷²

Deneyde saptanan bu farklılığı endotelial dokuya bağlamışlardır. Damar yapısı içinde çok az yer kaplayan endotelial dokunun damar tonusu üzerine bu derece etkili olması başlangıçta olanaksız görülmüştür. Vazodilatasyon ve difüzyon yeteneği olan bir faktörün, endoteli sağlam bir damardan endoteli soyulmuş bir damara taşınmasının gösterilmesi ile endotelial dokunun söz konusu fonksiyonu kanıtlanmıştır.

Diğer bir ifade ile endotel hücresi vazodilatatör bir molekül üretmektedir sonucuna varılmıştır. Furchgott bu faktörü endothelium-derived relaxing factor (EDRF) olarak isimlendirmiştir.⁷³ EDRF ile NO'nin gerek vazodilatatör, gerekse diğer özelliklerinin tamamen benzer olması EDRF'nin NO olduğunu ortaya çıkarmıştır.^{74,75}

Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) salgılamaktadır. Endotel vazodilatatör olarak NO, EDHF, PI_2 dışında vazokonstriktör anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılamaktadır.^{74,76}

Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PI_2 salgılattığı gösterilmiştir.^{74,77} Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları

üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar.

Böylece birçok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.⁷⁴

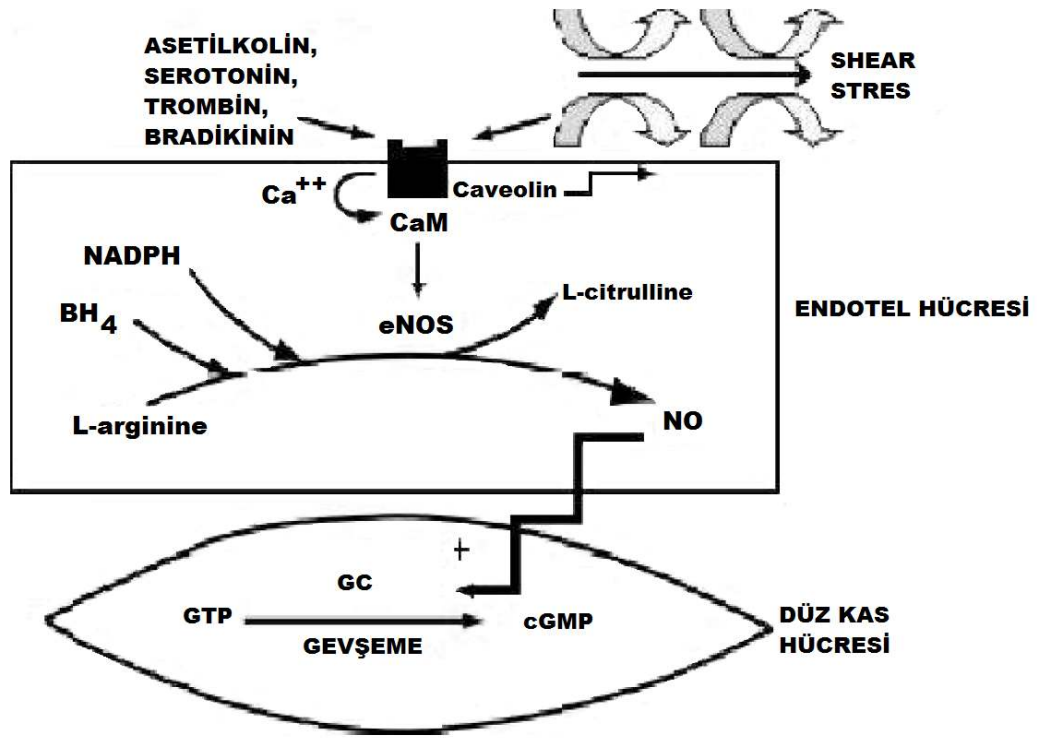
2.3.3. Endoteliyal Dokudan Salgılanan Vazoaaktif Moleküller

2.3.3.1. Nitrik Oksit

NO endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotelyal disfonksiyonunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluğun endotelyal disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir.⁷⁸

2.3.3.2. Nitrik Oksit Üretimi

NO, endotelyal hücrelerde prekürsörü olan L-Arjinin'den NO sentetaz (eNOS) aktivitesi ile üretilir. eNOS hücre membranının “Caveola” adı verilen invajinasyonları içinde yerleşmiştir. Kaveolin-1 isimli protein kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması kaveolin-1'in ayrılmasına sebep olur; böylece eNOS aktive olur ve NO üretimi artar. Tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde etkili olmaktadır (Şekil 2).



NO, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enziminin etkisi ile L-Arjininden üretilir. Bu reaksiyon tetrahidrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler kullanır. Vazodilatör agonist veya shear strese yanıt olarak artan intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺), Caveolin'i Kalmodulin'den (CaM) ayırır; böylece eNOS uyarılmış olur. NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC) enzimini aktive eder. Guanosin trifosfat (GTP) guanosin monofosfata (GMP) dönüşür ve gevşeme gerçekleşir. Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-48L

Şekil 2. Endotel hücreleri tarafından NO üretimi

2.3.3.3. Nitrik Oksit'in Fonksiyonları

NO endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediatörüdür ve endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (ör.: Anjiotensin II, endotelin) etkilerine karşı koyar.

Trombosit adhezyon ve aggregasyonunu, lökosit adhezyon ve infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engeller. Düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonunu önler.⁷⁹

LDL'nin oksidasyonu ateroskleroz oluşumunun ana mekanizmalarından biri kabul edilmektedir.⁸⁰ Ayrıca plazma ve koroner aterosklerotik plaklardaki makrofajlardaki okside LDL miktarı akut koroner sendrom gelişme riskini artırır.⁸¹ NO üretimindeki azalma ateroskleroz gelişimi veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır. Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve aktivasyonunda artma,

vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu, lökosit adhezyonu, oksidatif stresde artma gibi olaylar gelişir.⁸²

Okside LDL Kaveolin-1'in sentezini arttırarak eNOS'u inaktive eder ve NO üretimini azaltır.⁸³ Ayrıca oksidatif stres okside LDL dışındaki başka yollar aracılığı ile de NO sentezini azaltır.

2.3.4. Endotelial Doku ve Lökosit

Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına karşı dirençlidir.^{84,85} İnflamasyonun olduğu dokuda extravasküler alana lökosit geçişi arterlerden değil postkapiller venüllerden olur.⁸⁴ Fakat atherosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler.⁸⁵

Endotelial dokunun sentezlediği bu adezyon molekülleri immünglobülin ailesi üyeleri (VACM ve ICAM) ve E-selektindir.⁸⁵

2.3.5. Endotelial Doku ve Koagülasyon

2.3.5.1. Antikoagülasyon

Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır.

Trombin trombositleri, birçok koagülasyon enzimini ve kofaktörünü aktive eder.

Endotel hücreleri doku faktörü inhibitörü (DFİ) sentezler. Bu faktör faktör Xa'yı bağlayarak inaktif hale getirir. Böylece trombin oluşumu engellenir. Ayrıca heparin endotel hücrelerinden DFİ salınımını arttırır.

Endotel hücreleri trombomodülin (TM) salgılayarak antikoagülasyona katkıda bulunur. Trombomodülin faktör Xa'yı inhibe eder. Oluşan Trombin-TM kompleksi faktör V ve faktör XIII'ü aktive eden enzimleri inhibe eder.

TM'ye bağlanan trombin hızlıca inaktive edilir. Trombin-TM kompleksi antikoagülan bir faktör olan protein C'yı aktive eder. Aktive olmuş protein C (APC)'nin aktivitesi endotelden de salınan protein S ile arttırılır. APC faktör V ve VII'yı inhibe eder.⁸⁶

2.3.5.2. Prokoagülasyon

Endotel hücre yüzeyini prokoagülan hale çeviren esas olay doku faktörünün (DF) salınımıdır. Endotel hücresi faktör IX, X ve trombin bağlar. Trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden NO, endotelin, prostosiklin salgılatır. Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücresine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücresinde deforme etmeye ve lökosit transmigrasyonuna yol açar. Kültüre endotel hücre zarında Von Willibrand faktörü (vWF) bağlayan glikoprotein Ib (GP1b) reseptörü saptanmıştır.⁸⁶

2.3.5.3. Fibrinolizis

Endotel hücresi t-PA (plajminojen aktivatör) inhibitörü salgılar, plazminojeni mebranına bağlar. Lipoprotein-a plazminojen ile endotel zarına bağlanmak için yarışır. Trombomodüline bağlı formdaki trombin TAFİ' nü (trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü) aktive eder. Aktive olan TAFİ fibrinden bir peptid dizisini koparır. Geride kalan fibrin molekülüne plazminojen/plazmin ve t-PA bağlanamaz ve sonuçta fibrinolizis engellenir.⁸⁶

2.4. Endotelial Disfonksiyon

Vasküler endotelium parakrin, endokrin ve otokrin bir organdır ve vasküler hemostaz için olmazsa olmaz olduğu anlaşılmıştır. Endotelial disfonksiyon aterosklerozun, akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana elementdir.^{87,88} Endotelial disfonksiyon, vazodilatatör maddelerde azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO azalmasıdır. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ise artar.⁸⁹ Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar.

Ayrıca endotel disfonksiyonu “Endotelial Aktivasyon” göstergesi olup, proinflatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır.⁷¹ Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonun varlığı istenmeyen KV olayların öncüsü olabilir.

2.4.1. Endotelial Disfonksiyon ve Sistemik Tutulum

Ludmer ve arkadaşlarının⁹⁰ 1986'da aterosklerotik epikardial koroner arterlerde ilk olarak endotel disfonksiyonunu tanımlamalarından sonra; girişimsel olarak yapılabilen koroner endotel disfonksiyonunu tanımlayan koroner Doppler akım ölçümleri, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi birçok yöntem tanımlanmıştır.

Daha sonra kolda platismografi, brakial arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyonun ölçülmesi gibi daha az invazif veya noninvazif yöntemler de tanımlandı. Bu yeni yöntemler aslında endotel disfonksiyonunun yalnızca epikardial koroner arterlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda tüm arteryel yatağı tuttuğu varsayımına dayanmaktadır.⁹¹

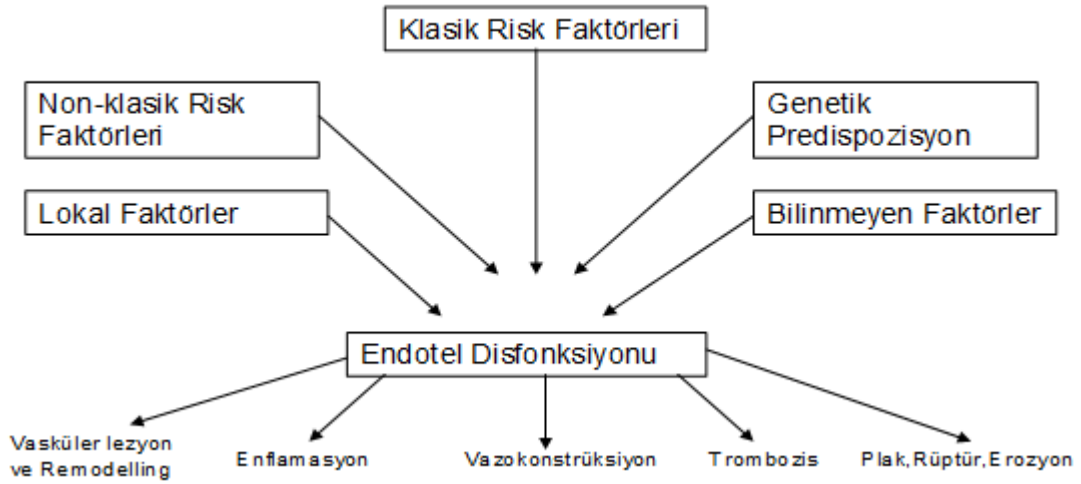
Endotel disfonksiyonu düşünüldüğünde periferik vasküler fonksiyonların koroner arterdekilerle paralellik gösterip göstermediği sorusu akla gelmektedir. İki büyük çalışmada; asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakial arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun birbiri ile benzer olup olmadığı araştırılmıştır.^{92,93} İki yöntem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bu sonuca göre endotel disfonksiyonunun sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmıştır.

2.4.2. Endotelial Disfonksiyon ve Risk Faktörleri

Aterosklerozis ve KV morbidite ve mortalite ile alakalı risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de alakalı olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir.⁹⁴

Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO'nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler. Artmış oksidatif stres endotel disfonksiyonunun patogeneziindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir. Klasik ve nonklasik risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin ortak son yolunun bu olduğu düşünülmektedir.⁹⁴⁻⁹⁶

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotelial fonksiyon bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vasküloprotektif faktörlerin ilişkisidir. Bu noktada aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel disfonksiyonu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (Şekil 3).



Şekil 3. Endotelyal disfonksiyon

2.4.3. Endotelyal Disfonksiyon ve Klinik Önemi

Endotelyal disfonksiyon KV olayların öngördücüsüdür.⁹⁷⁻⁹⁹ Koroner endotelyal disfonksiyon sırasında NO üretimi azalır ve bu miyokardial iskemi ile yakından ilişkilidir.¹⁰⁰ Hem fiziksel egzersiz hemde mental stres sırasında miyokardiyal kan ihtiyacı artar ve bu epikardial koroner damarlardaki endotel bağımlı vazodilatasyon ile sağlanır.¹⁰¹

Tipik anjina pectorisi olan ve anjiyografik olarak normal koroner damar yapısına sahip vakalarda, mikrovasküler endotelyal disfonksiyon gösterilmiştir.¹⁰² Zeiher ve arkadaşları, ciddi koroner arter stenozuna sahip olmayan hastalarda, egzersizle indüklenen miyokardiyal perfüzyon defektleri ile yetersiz koroner vazodilatasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.¹⁰³

Sonuç olarak miyokardial iskemi hem epikardial koroner arterlerin hemde koroner mikrovasküler yatağın endotelyal disfonksiyonundan kaynaklanabilir.

Endotel disfonksiyonu akut koroner sendromların patogeneğinde önemli rol oynar.⁶⁷ Aterosklerotik plağın ruptüre olmasına yol açan plak destabilizasyonu, enflamatuvar yolağın hem plak içi hemde proenflamatuvar mediatör aracılığı ile olan etkisi ile gerçekleşir.¹⁰⁴

Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkili olup, oksidatif stres enflamatuvar yolağın en önemli tetikleyicisidir. NO, plak hassasiyetini arttıran birçok enflamatuvar mediatörün ve adhezyon moleküllerinin endotel hücreleri yüzeyindeki ekspresyonunu

azaltır.¹⁰⁵ Bu etki esas olarak, birçok enflamatuar proteinin kontrolünü yapan transkripsiyon nükleer faktör-kB'nin inhibisyonu ile olur.¹⁰⁶ Anti enflamatuar etkilerinden dolayı, endotel disfonksiyonu plak destabilizasyonuna ve komplike olmasına yol açabilir.

Unstabil angina pektorisli hastalarda suçlu lezyon bölgesinde, metabolik veya sempatik stimülasyona vazokonstriksiyon ile cevap vermeye meyilli disfonksiyone bir endotelyum bulunur.¹⁰⁷ Endotel disfonksiyonu ile ilişkili vazokonstriksiyon, plak rüptürüne ve akut koroner sendroma sebep olabilir.

Endotel disfonksiyonunda, antikoagülan etki azalır ve prokoagülan mediatörlerde rölatif olarak artma meydana gelir.¹⁰⁸ Bu da vasküler yatakta tromboza yatkınlığı artırır. Endotel disfonksiyonu varlığında trombositlerden salınan mediatörlerin vazokonstriksiyon yapma kapasiteleri artmaktadır (Rölatif olarak vazodilatatörlerle dengelenemedikleri için). Ayrıca endotelin-1 gibi kuvvetli vazokonstriktörlere yanıt artar ki, yaygın ateroskleroza sahip hastalarda bunların düzeyleri ciddi bir şekilde artmıştır.

Genel olarak bakıldığında endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak hassiyetini artırır; plak rüptürünü tetikleyebilir; trombüs oluşumunu uygun ortam hazırlayabilir ve akut koroner sendromların gelişimindeki birçok tetik mekanizmada rol oynayabilir.¹⁰⁹

2.4.4. Endotelyal Disfonksiyon ve Prognoz

Endotel disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Endotel disfonksiyonun aterosklerozun prognozunu da etkileyeceği belirgindir.

Non-obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmada, ağır derecedeki koroner arter endotel disfonksiyonu artmış kardiovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hafif koroner arter endotel disfonksiyonu olanlarda ise kardiovasküler morbidite ve mortalite artmamıştır.

Endotel disfonksiyonun sistemik tutulum gösterdiği göz önüne alındığında koroner arter dışındaki damarlardaki endotel disfonksiyonu prognoz beliteci olabilir. Bununla ilgili bir çalışmada, brakial arter vazodilatatör cevabı asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitroprussid (endotel bağımsız) infüzyonu ile pletismografi ile

değerlendirilmiştir. 4,5 yıllık takip süresi sonunda artmış kardiovasküler olay gelişen hastalarda azalmış brakial arter vazodilatatör cevabı gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada ise brakial arter endotel disfonksiyonu daha az invaziv akım bağımlı dilatasyon (How Mediated Distasyon - PUD) (FMD) yöntemi ile incelenmiştir. Sonlanım noktası olarak perkütan koroner girişim veya cerrahi revaskülarizasyonu içeren 5 yıllık takipte, artmış revaskülarizasyon ihtiyacı gösteren hastalarda FMD oranı azalmıştır (< % 10). Normal sağkalım gösterenlerde ise FMD korunmuştur (> % 10).

Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar. Brakial arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden birtanesidir.¹¹⁰

2.5. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonları girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Adhezyon moleküllerinin, CRP'nin, selektinler gibi moleküllerin kan düzeylerinde artış olması ve idrarda NO atılımında artış bulunması endotel disfonksiyonunun biyokimyasal belirteçleridir.¹¹¹

Koroner arterlerin anjiyografi sırasında Ach'ya verdikleri cevap, pozitron emisyon tomografisinde azalmış koroner arter akım rezervi, ön kol pletismografisi ve brakial arterin FMD'si endotel fonksiyonlarının değerlendirmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir. En çok kullanılan yöntem brakial arterin USG incelemesi olan FMD yöntemidir.¹¹²

2.5.1. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde

2.5.1.1. Ultrasonografik Olarak Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü

Endotel; hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazomotor maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyaranlara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akım ve dağılımını lokal ortam değişikliklerine göre ayarlar.

Damarların fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını ve dağılımını yerel özelliklere göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine

(shear stress) dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya FMD adı verilir. FMD'nin en etkin mediyatörü endotel kaynaklı NO'dur.¹¹³

Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşınca hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır. Hücre içine kalsiyum girişi artar. Kalsiyum, eNOS enzimini aktive eder ve NO üretimini başlatır.^{114,116}

Endotelin ortadan kaldırılması yada NOS inhibitörleri ile NO sentezinin engellenmesi bazı damarlarda FMD'yi ortadan kaldırır. Her ne kadar NO, FMD'nin ana mediyatörü olsa da eNOS enziminden genetik olarak yoksun bırakılan farelerde, gerilme stresine vazodilatasyon cevabının devam ettiği görülmüştür.

Endotelden kaynaklanan hiperpolarizan faktör veya indometasin ile inhibe olan “prostanoid” gibi bazı maddeler de sistemde rol oynamaktadırlar.¹¹⁵

Birçok mekanizma, gerilme stresi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra gerilme stresi tarafından tetiklenen mekanizmalar, serin/treonin protein kinaz üzerinden eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olması rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı sağlar.

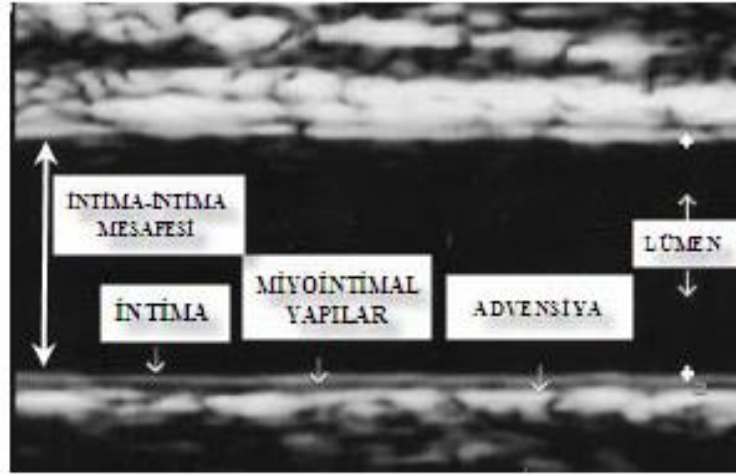
Saatler sonra ise gerilme stresi devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımı sağlanır.¹¹⁷

2.5.1.2. FMD İle Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilme Tekniği

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için brakial arter FMD yönteminin uygulanması ve verilerin analiz edilmesinde Amerikan Kalp Cemiyeti'nin hazırladığı standart kılavuz kullanılmaktadır.⁷

Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden işlem 8-12 saatlik açlık döneminden sonra yapılmalıdır. Tüm vazoaaktif ilaçlar kesilmiş olmalıdır. Menstrüel siklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir.¹¹⁸

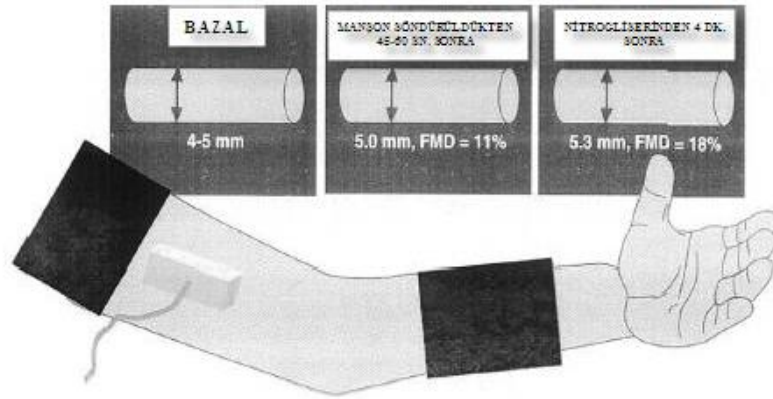
Ultrasonografik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer transduser ile yapılmazdır. Mutlaka elektrokardiyografi monitörizasyonu yapılmalıdır. Brakial arter, antekubital fossanın hemen yukarısında lineer planda görüntülenir. Damarın hem anterior hem de posterior duvarlarının net olarak görülebilmesi lazımdır (Şekil 4).



Şekil 4. Longitudinal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü⁷

Brakial arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir tansiyon aletinin manşonu ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır (hem 2D hemde PW Doppler ile arter lümeninin tam ortasından olacak şekilde bazal ileri akım hızı). Daha sonra sfignomanometre sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir. Böylece antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki resistans arterlerinde vazodilatasyon olur.

Sfignomanometre indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan resistans damarlarından geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfignomanometre indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 45-60. saniyeler arasında 2D görüntüleri alınır. Arterin orta kısmından ise PW Doppler ile ileri akım hızı saptanır (Şekil 5).



Şekil 5. Brakiyal arterin akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile değerlendirilmesi⁷

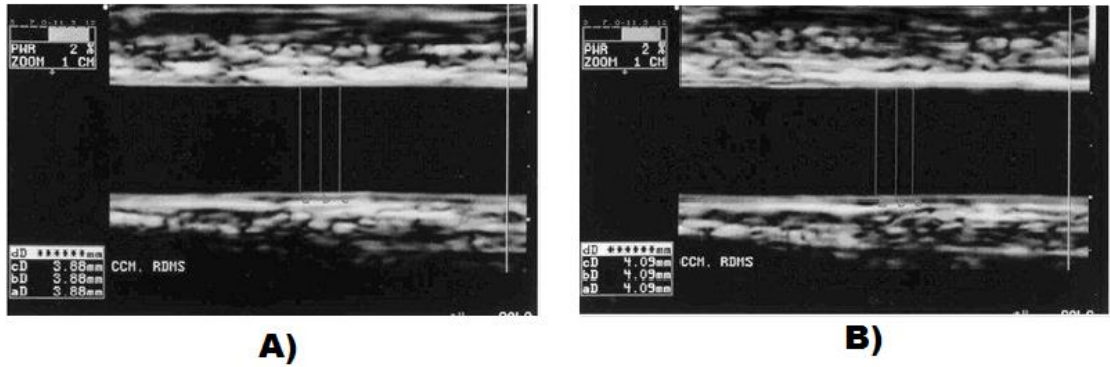
Manşon şişirildikten sonra 5 dakika şişik pozisyonda tutulur. Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır.

FMD için radial, aksiller veya süperfisyel arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazaodilatasyon daha az belirgin olmaktadır.^{119,120}

FMD, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun manşon indirildikten sonraki 45-60. saniyeler arası olduğu gösterilmiştir (Şekil 6).

Brakiyal arterin çapı iki boyutlu görüntüde yakın duvar yani anterior duvarın intimasından, uzak yani posterior duvar intimasına ölçülmesiyle elde edilir.

Elektrokardiyografi kılavuzluğunda kardiyak siklus tayin edilerek yapılan ölçümlerle optimal damar çapı saptanır. Elektrokardiyografide R dalgası başlangıcı diyastol sonunu gösterirken, T dalgası zirvesi sistol sonunu gösterir. Ölçümler end-diastolde alınmalıdır.



A) İşlemden önce B) Hiperemik uyarıdan 1 dakika sonra⁷
Şekil 6. Brakiyal arterin ultrasonografik görüntüleri

Reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir:

$$\text{FMD} = \% (\text{hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal çap}) / \text{bazal çap}$$

FMD ölçümlerinde değişiklik yüzdesinin 6'nın altında olması patoloji göstergesi olarak kabul edilir.

FMD; kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritm nedeniyle farklı günlerde % 25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır.^{7,121}

2.5.1.3. İntrakoroner Teknikler

Normal endotele sahip damarda asetilkolin infüzyonu sonrası vazodilatasyon olurken, disfonksiyone endotele sahip damarlar vazokonstriksiyon ile cevap verirler. Asetilkolin ile uyarılan vazokonstriksiyon, diğer stimuluslar ile vazokonstriktör cevap gelişmeden önce ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir.

İntrakoroner asetilkolin verilerek koroner vazomotor tonusun değerlendirilmesi endotelial fonksiyonların değerlendirilmesinde altın standarttır.¹²²

İntrakoroner Doppler telleri ile koroner damarlar içindeki akım hızları agonist infüzyonu sonrası ölçülerek kantitatif değerler elde edilebilir. Yöntemin birçok avantajları olmakla birlikte, sadece kardiyak kateterizasyon yapılan hastalara uygulanabilmesi en önemli kısıtlılığıdır.⁷¹

2.5.1.4. Brakiyal Arter Kateterizasyonu Eşliğinde Venöz Platismografi

Brakiyal arter kateterizasyonu eşliğinde artere direk olarak verilen ajanın kan akımını nasıl değiştirdiği incelenir. Bazal endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, agonistin veya antagonist ajanın doz yanıt ilişkisinin gösterilebilmesi, koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olması avantajlarıdır. Brakiyal arter kanülasyonu yapılması ise dezavantajıdır.¹²³

2.5.1.5. Pozitron Emisyon Tomografi

İşlem, dipiridamol veya adenozin sonrası koroner damar yatağındaki vazodilatasyona sekonder hiperemiye dayandığı için endotelial fonksiyonun indirekt göstergesidir. Noninvasiv olması, sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasına rağmen yüksek maliyeti ve radyonüklid madde üretimindeki zorluk nedeniyle yaygınlaşamamıştır.¹²⁴

2.6. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KİMK)

Arterlerin tabakaları en içte intima, ortada media ve en dışta adventisyaadan oluşur. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen liflerini içerir. Adventisya tabakası ise en dıştaki tabakadır ve yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İntima-media kalınlığı; intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir.¹²⁵

KV hastalığın bulguları ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Arteriyel duvar değişiklikleri ise yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi (USG) ile değerlendirilebilir.

Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya MRG'nin vermediği bulguları sağlar.¹²⁶

B-Mode USG, noninvazif ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle aterosklerotik yükün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır.

USG intima ile mediayı ayıramaz bu nedenle toplamı KİMK olarak değerlendirilir.¹²⁶ İntimal kalınlaşmadan esas olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyon bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.¹²⁷

Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak ateroskleroz meydana gelebileceği gibi, endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan birçok faktörde aynı zamanda düz kas hipertrofisine yol açmaktadır.¹¹²

2.6.1. Ölçüm Yeri ve Yöntemi

Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

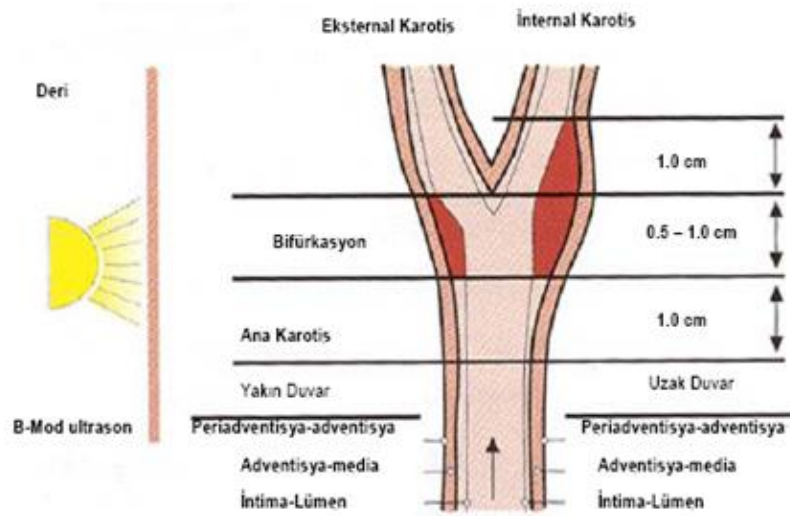
Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar olarak ayırt edilebilir. İntima-media kalınlık ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir.^{71,90}

Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 Mhz'lik transduser gerekmektedir. Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek KİMK ölçülmektedir (Şekil 7, 8).^{128,129}

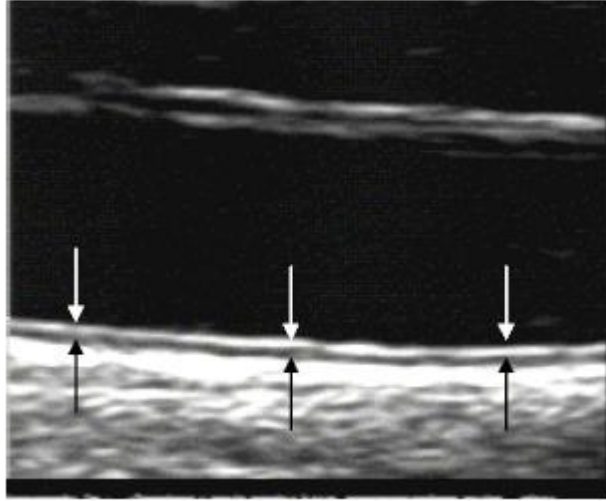
Longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde KİMK > 0,6 mm ise görüntülenebilir. Eğer KİMK > 0,3 mm ise USG ayarlarının (gain ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir.¹²⁹

Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyel adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme yaratması KİMK'nin yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir.

In vitro çalışmalarda B mod USG ile karotis arterlerdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığını gösterilmiştir.^{128,129}



Şekil 7. Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde KİMK ölçümü¹³⁰



Şekil 8. Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü¹²⁹

Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden şu ana kadar KİMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir.¹³⁰

Bazı çalışmalarda sadece ana karotis arter (AKA) alınırken diğerlerinde ana, bifürkasyon ve internal karotis arter (İKA) segmentleri incelenmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda sadece uzak duvardan ölçüm yapılırken, diğer çalışmalarda her iki duvardan da ölçüm yapılmaktadır.

En sık kullanılan ölçüm yeri ise AKA uzak duvarıdır. Bunun nedenleri, en kolay görüntülenebilen segment olması ve de tekrarlanılabilen ölçümlerin yapılabilmesidir.¹³⁰

Ön (yakın) duvar KİMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir.¹³¹

Ön (yakın) duvarın KİMK ölçümleri “gain” bağımlıdır, fakat USG sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir.

KİMK ile ilgili çalışmaların çoğunda AKA kullanılmıştır.

AKA'nın aterosklerotik lezyonları, İKA'ye göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir.¹³³

KİMK araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların USG olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Şu anda kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir.¹³²

Tablo 7. Arteriyel ultrasonografik morfoloji sınıflandırması¹³¹

Sınıf	Ultrasonografik Morfoloji	Skor
I	Normal: Üç ultrasonografik tabaka (intima-media, adventisya ve periadventisya) tam olarak ayırt edilebiliyor. En az 3 cm'lik bölgede lümen-intima sınırında bozulma yok	2
II	Intima-media granüslasyonu: İntima-media bölgesinde granüler ekojenite ve/veya artmış intima-media kalınlığı (>1 mm)	4
III	Hemodinamik bozukluk yaratmayan plak: Lokalize duvar kalınlaşması ve tüm ultrasonik tabakalarda yoğunluk artışı. Intima-media kalınlığı>2 mm.	6
IV	Stenotik plak: III gibi, fakat dupleks taramada hemodinamik bozukluk yaratan plak, stenoz >50%	8

KİMK ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve de kalp ritminden etkilenmez. KİMK en geniş olduğu an ölçülür.¹³⁴

Sağlıklı bireylerde normal KİMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0,01-0,02 mm artış gösterir.¹³⁵ Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1,0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0,75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir.

Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyon için ortalama değerlerin 1 veya 2 standart sapma üzerinde olması kabul edilmiştir.^{135,136} KİMK progresyon hızında ise 0,02-0,05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir.^{128,135}

Çoğu çalışmada 1-1,5 mm arası KİMK'da artış, 1,5 mm üzeri veya duvarın % 50'sini geçen diskret lezyona plak, lümenin % 50'sini daraltan lezyona ise darlık denilmektedir.¹³¹

Artmış KİMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca KİMK, angina pectoris, MI, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından alakalıdır. Bu yakın ilişkiden dolayı KİMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.¹³⁶

ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) çalışmasında KİMK, yaş, vücut-kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB), sigara ve LDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur.¹³⁷

Sigara başka risk faktörü olmayan orta yaş grubu kişilerde erken ateroskleroza gösteren KİMK'yi arttırmaktadır. En büyük farklılık bifürkasyon, İKA ve de sağ femoral arterde gözlenmiştir. Bu nedenle sigara içenlerde erken ateroskleroza gösterebilmek için bifürkasyon, İKA ya da femoral arter intima media kalınlığı ölçümü önerilmektedir.¹³⁹

Bogalusa Heart çalışmasında ortalama yaşı 32 olan sağlıklı 518 kişi incelenmiştir. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre bulbusdaki KİMK diğer segmentlere oranla daha fazladır, erkeklerde kadınlara oranla AKA İMK ve İKA İMK daha fazladır ve yaş, siyah ırk, SKB, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol (ters ilişkili) AKA İMK ve bulbus KİMK'nin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur.

Risk faktörlerinin bulbus ve AKA'ya etkisi eşit bulunması nedeniyle AKA İMK veya bulbus KİMK'sinin ölçümü ateroskleroz veya HT'nin gençlerde etkisini gösterebilmek için yapılabilir. Aynı zamanda yüksek riskli gençleri belirlemede KİMK ölçümünün rutin olarak yapılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁴⁰

2.7. Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolün değişik tanımlamaları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapaklarının kapanmasından mitral kapakların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahat ve egzersizde normal diyastol sonu volümünü, diyastolik basıncı artırmadan (12 mmHg'nin üzerine çıkarmadan) sağlayabilmesi olarak tanımlanır.¹⁴¹

Diyastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır. Bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır.

Diyastolik disfonksiyon ventrikülün gevşemesinin bozulması (erken diyastolü kapsar), kompliyansın azalması (erken ve geç diyastol boyunca doluşu etkiler) ve perikardiyal sınırlama ile olmaktadır.¹⁴²

2.7.1. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.7.2. Diyastolik Fazlar

- **İzovolümetrik gevşeme fazı:** Sistolün geç enjeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme **izovolümik veya izovolümetrik gevşeme fazı** denir.

- **Hızlı Doluş Fazı:** Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu dolum birkaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına ve ventrikül gevşemesine bağlıdır.

Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir.

Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır.

Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak % 80'i bu safhada olmaktadır.

- **Diyastazis:** Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriya gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir.

- **Geç Dolum Fazı:** Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar.

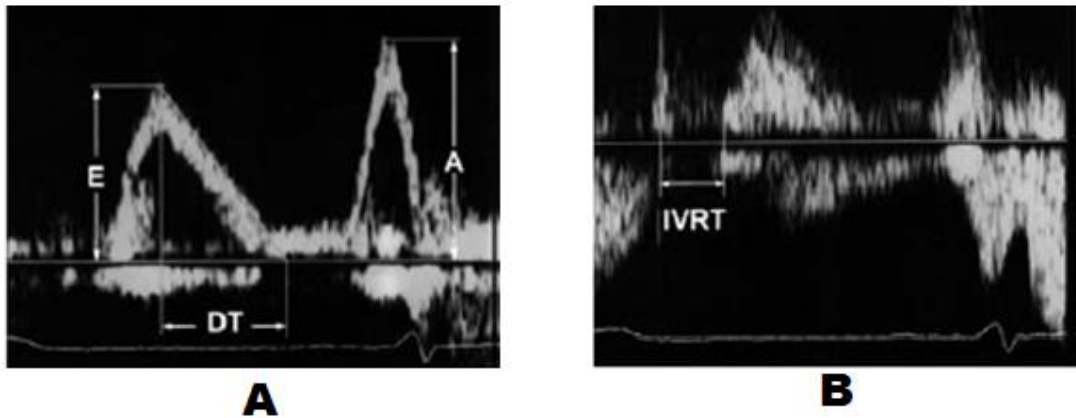
Ventrikül doluşunun % 15-20'si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar.¹⁴³

2.7.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

2.7.3.1. Sol Ventrikül Relaksasyonunun Değerlendirilmesi

- **İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVGZ):** IVGZ, sol ventrikül hacminin sabit kaldığı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen süredir. Dolayısıyla IVGZ aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir.

IVGZ ölçümü sample volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip sol ventrikül çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. IVGZ aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasındır. IVGZ genellikle deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir. IVGZ için 50 yaş altında 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir.

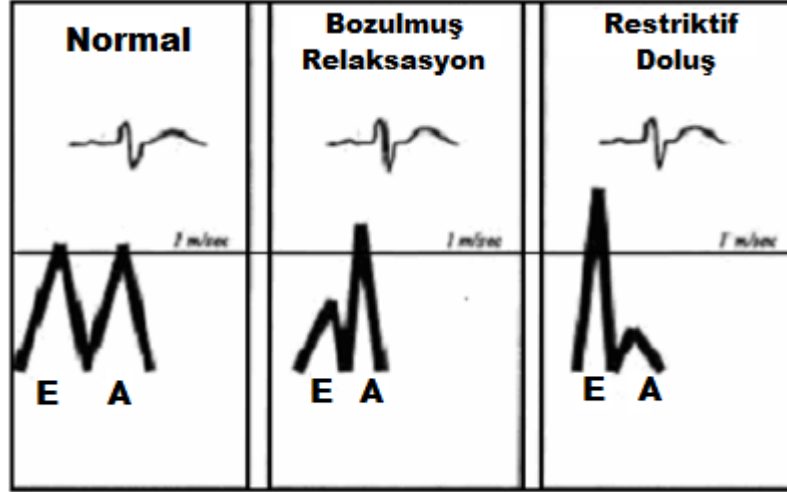


Şekil 9. A: PW Doppler mitral akımı (inflow) B: Miyokardiyal doku Doppler paterni¹⁴³

Sol atriyum - sol ventrikül basınç gradiyenti ve IVGZ'yı takiben emme etkisi erken sol ventrikül doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E akım hızının azalma hızı ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir.

Basınçlar mid-diyastolde eşitlendiği anda inersiyal güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon tekrar sol atriyal- sol ventrikül gradiyentine yol açarak geç sol ventrikül doluşuna neden olur (A dalgası).¹⁴⁴

Mitral inflow, PW doppler örnek volümü mitral yaprakçıkların uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir. Mitral inflow E/A oranı yaşa bağlıdır ve dört majör paterni mevcuttur (Şekil 10). Normal mitral inflow 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı >1.0 .

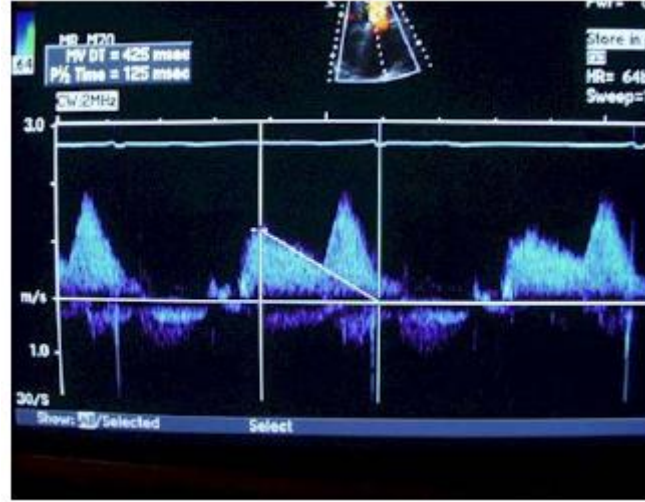


Şekil 10. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımların karşılaştırılması

Uzamış Relaksasyon (grade 1): Uzamış relaksasyon (gevşeme)'ye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard iskemisidir. Uzamış gevşeme örneğinde İVGZ ve DZ uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçük olur. A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1'den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir (Şekil 11).

Uzamış gevşeme örneğinde PVD (pulmoner ven diyastolik dalgası), E hızı ile benzerdir ve azalır, PVs (pulmoner ven sistolik dalgası) artar PVs/PVD oranı artar.

Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.



Şekil 11. Grade 1 diyastolik disfonksiyon

Psödonormal (yalancı normal) Patern (grade 2): Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulsed wave Doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ normaldir (160- 200). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nin üstü olarak belirlenmiştir.

Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner.¹⁴⁵

Geri Dönüşümlü Restriktif patern (grade 3): Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventrikül olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'ye neden olur.

Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında

diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn) , azalmış A hızı ($A < E$) ve kısalmış DZ (< 160) ve İVGZ (< 70 ms) ile karakterizedir (Tablo 8).

Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Değişik diyastolik fonksiyon parametrelerinin normalde ve farklı diyastolik fonksiyon bozukluğu derecelerinde aldığı değerler arasındaki ilişki Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Değişik diyastolik fonksiyon parametrelerinin normalde ve farklı diyastolik fonksiyon bozukluğu derecelerinde aldığı değerler arasındaki ilişki

	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
DZ(msn)	160-240*	> 240	160-200	< 160
İVGZ(msn)	70-90	> 90	< 90	< 70
E/A	1-2	< 1.0	1-1.5**	< 1.5
A süresi-Pva Süresi ilişkisi	$A > PVa$	$A > PVa$ veya $A < PVa^{***}$	$A < PVa$	$A < PVa$
PVs-PVd ilişkisi	$PVs > PVd^*$	$PVs >> PVd$	$PVs < PVd$	$PVs << PVd$
Ortalama sol atrium basıncı	N	N+	++	+++

* özellikle gençler bazen DZ < 160 ve PVs $< PVd$ olabilir.

** ön yük düşürücü uygulamalar ile E / A < 1 olur.

*** sol ventrikül diyastol basıncına göre değişir.

Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (grade 4): Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir.

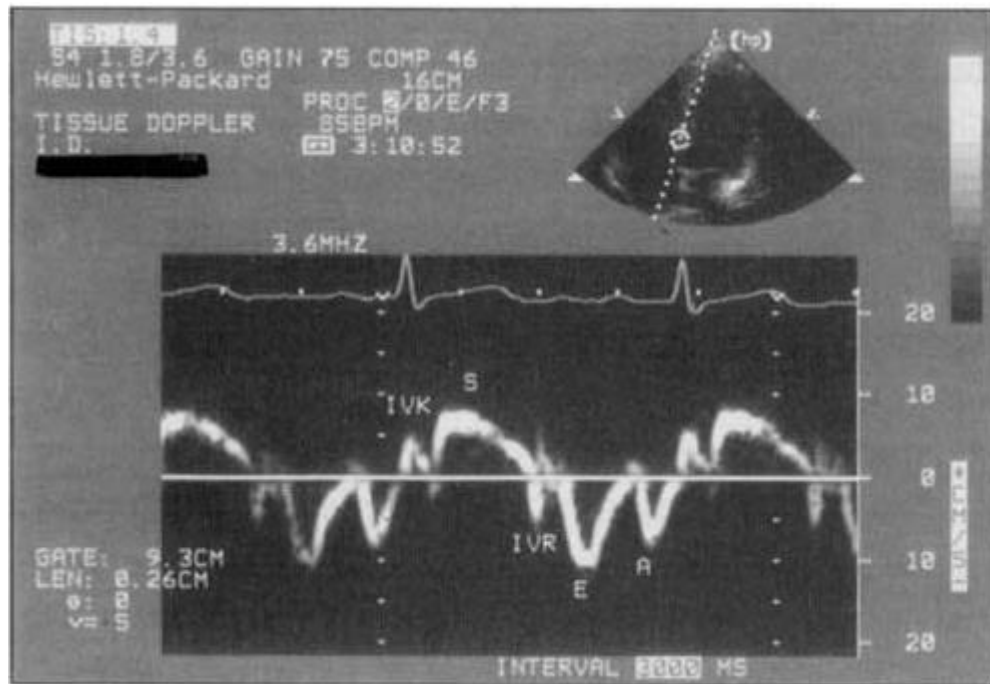
Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Fonksiyonel kapasite NYHA 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg’nin üzerinde tespit edilmiştir.¹⁴⁶

2.7.3.2. Doku Doppler Ekokardiyografi

Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal

rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir.¹⁴⁷

Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni: PWDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Şekil-12’de apikal pencereden elde edilen, posteriyor septum bazal segmentine ait olan normal bir PWDD kaydı görülmektedir. PWDD ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;



İVK: İzovolümetrik kontraksiyon, **S:** Sistolik miyokardiyal hız, **İVR:** İzovolümetrik relaksasyon, **E:** Erken diyastolik miyokardiyal hız, **A:** Geç diyastolik miyokardiyal hız

Şekil 12. Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posteriyor septum bazal segmentine ait normal PWDD örneği

- İzovolümetrik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir.

- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

- İzovolümetrik gevşeme (IVG) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “Bölgesel İVG” olarak isimlendirilir.

- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir.

IVG’yı takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır.

Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokardda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur.

Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda $10,6 \pm 2,3$ cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda $9,2 \pm 1,8$ cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn’den büyük olması normal olduğunu gösterir.

Em hızı ise bazal segmentlerde $14,3 \pm 3,6$ cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve $11,5 \pm 2,6$ cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. Am hızı bazal segmentlerde $11,6 \pm 2,6$ cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve $9,5 \pm 2,4$ cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰

2.7.3.3. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Klinik Durumlar

Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. Yaşlanmaya bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyon azalması, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi, sol ventrikül miyokardiyal katılığındaki

artıŖa da bağlıdır. Yaşlanmayla birlikte PWDD ile elde edilen Em ve Em/Am' nin küçüldüğü, bölgesel IVGZ'nin uzadığı gösterilmiştir.¹⁵¹

Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır.

Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda ön yük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir.

Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir.¹⁵²

PWDD ekokardiyografinin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür.¹⁵³

Em/Am oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür.

PWDD yöntemi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir.

Sol ventrikül hipertrofisinde diyastolik disfonksiyon geliştiiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, PWDD ile elde edilen

diyastolik fonksiyon parametreleri, sol ventrikül kütle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon göstermiştir.¹⁵⁴

Hipertrofik kardiyomiyopatide diyastolik fonksiyonların ve daha az derecede olmak üzere sistolik fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda PWDD ile yapılan değerlendirmelerde diyastolik disfonksiyonla birlikte sistolik disfonksiyon varlığı da gösterilmiştir.

2.8. İnflamatuvar Hastalıklar ve Ateroskleroz

İnflamasyon koroner arter hastalığı (KAH) ve aterosklerozun diğer tutulumlarında anahtar role sahiptir.¹⁵⁴ İmmün hücreler erken aterosklerotik lezyonlarda ön planda yer almakta ve bunların efektör molekülleri lezyonların ilerlemesini arttırmakta ve böylece inflamasyonun aktive olması ile akut koroner sendromlar görülmektedir.

Hiperkolesterolemi ve hipertansiyonun tedavisi ile KAH'ın 21. yüzyılda ortadan kalkacağı düşünülmekte idi. Kardiyovasküler hastalıkların gelişmekte olan ülkeler, doğu Avrupa ve Batı dünyasında obezite ve diyabet insidansının giderek artması ile önümüzdeki 15 yılda dünya çapında ölümün birinci nedeni olacağı ön görülmektedir.¹⁵⁶

Kuzey Amerika'da kardiyovasküler hastalıklar tüm ölümlerin % 38'inden sorumlu bulunmuş ve Avrupa'da ise 65 yaş altı erkeklerde birinci, kadınlarda ise ikinci en sık ölüm nedeni olarak gösterilmiştir.

2.8.1. Aterosklerotik Lezyon Oluşumu

Aterogenez, arteriyel intima'ya LDL kolesterol ve diğer aterojenik plazma proteinlerinin girişi ile başlamaktadır. Serbest radikallerle LDL kolesterol modifiye olmakta, modifiye olan bu molekül LDL reseptörleri ile değil de çöpçü makrofajlar üzerinden temizlenmekte ve köpük hücre oluşmaktadır. Monosit ve makrofajların apoptozunu takiben inflamatuvar mediyatörlerin ortama gelmesi, vasküler düz kas hücre proliferasyonu aterogenezdaki diğer olaylardır.¹⁵⁷

Zamanla kompleks aterosklerotik plak oluşumu ortaya çıkar. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks fibröz bir yapı ile lipid çekirdeğini sarar ve bu yapı adventisyadan beslenir. Plak rüptürü fibröz yapının zayıflamasıyla olur. Bu durum ya düz kas hücrelerinin ölümü ya da ekstrasellüler matriksin proteolitik yıkımının bir sonucudur.

Plak rüptürü sonucu koagülasyon kaskadı aktive olarak trombüs formasyonu ortaya çıkar.¹⁵⁸ Aterosklerozun inflamatuvar doğası gereği inflamatuvar romatizma hastalıklarındaki inflamasyonun ne derecede hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunduğu bilinmemektedir. İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki multifaktöryeldir ve romatizmal hastalığın tipine göre değişmektedir.

SLE'li hastalarda ilk 5 yıl içindeki ölümlerde aktif lupus ve/veya infeksiyonlar sorumluyken ileri yaştaki hastalarda KV kaynaklı ölümlerin gözlendiği rapor edilmiştir. 35-44 yaş arası SLE'li kadınların kontrollere göre 50 kat daha fazla Mİ geçirme riski taşıdıkları bildirilmiştir.¹⁵⁹ RA'da yapılan çalışmalar RA hastalarındaki mortalitenin yaklaşık 3 kat arttığını bununda büyük oranda KV kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur. Mİ geçirme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir.¹⁶⁰

2.8.2. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü

Kardiyovasküler risk faktörleri artmış KV riskin % 30-50 kadarını açıklayabilmektedir.¹⁶² Klasik risk faktörlerinin yanında inflamasyon ve aterogenez ilişkisi mevcuttur. Artmış lökosit sayısının KVH'la olan ilişkisi, CRP seviyelerindeki artışın bir KV risk faktörü olarak kabul edilmesi ve CRP'nin kolesterolle sinerjistik etki göstermesi bu duruma örnek verilebilir.^{161,162}

İnflamasyona eşlik eden akut faz mediyatörleri lipid ve lipoprotein seviyelerinde değişikliklere neden olur. Bu durum uzun dönemde aterojenik potansiyel taşımaktadır.¹⁶³ İnflamatuvar romatizmal hastalığı olan kişilerde lipid anormallikleri görülmektedir. Bu durum inflamasyonun yanısıra kullanılan ilaçlara (kortikosteroidler), organ tutulumuna (nefrotik sendrom), lipoproteinlere karşı gelişen antikorlara bağlı oluşabilir.¹⁶⁴

VLDL kolesterol, trigliseridde yükseklik ve HDL kolesterol düşüklüğü görülür. Kan kolesterolü normal olsa da lipidler aterojenik olabilir. Lipoprotein (Lp) a ve küçük yoğun LDL bu duruma örnektir. Küçük yoğun LDL intimada daha fazla kalmakta ve daha çok okside olmaktadır.

İnsülin direncine pek çok anormal metabolik durum eşlik eder. Bu anormallikler KV risk ile ilişkilidir. RA, SLE ve skleroderma gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda periferik insülin direnci artışı mevcuttur. Bu durum hastalık aktivitesiyle de artmaktadır.

İnsülin direncinde; insüline ve insülin reseptörlerine karşı antikor gelişebilir. İnsülinin etkisini bloke eden TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörler sonucunda insülin direncinin gelişebilir.¹⁶⁵

2.8.2.1. Endotel, Lipoproteinler ve İmmün Hücreler

Hiperkolesterolemi küçük ve orta çaplı arterlerin endotelinde fokal aktivasyonlar oluşturur. LDL'nin arteriyel intimada infiltrasyonu ile arter duvarında bir inflamatuvar yanıt oluşmaktadır.^{166,167} İntimada oksidasyon yoluyla LDL'nin modifikasyonu, hemodinamik bozukluğun olduğu alanlarda endotel hücrelerini aktive eden fosfolipidlerin salınımına yol açar.¹⁶⁸ Ateroskleroza yatkın segmentlerde hemodinamik akım paternleri, adhezyon moleküllerinin ve endotel hücrelerden inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırır. Hemodinamik bozukluk ve lipid birikimi arterde inflamatuvar bir süreci başlatır.

Trombositler endotel aktivasyonu alanına ilk ulaşan kan hücresidir. Glikoprotein Ib ve IIb/IIIa endotel hücresi yüzeyinde tutulur. Trombosit adhezyonunun inhibisyonu hiperkolesterolemik farede lökosit infiltrasyonu ve ateroskleroza azaltır.¹⁶⁹

Aktive endotel hücreleri lökosit adhezyon molekülü eksprese eder ve kan hücrelerinin aktivasyon alanına adhezyonuna neden olur. Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1) hiperkolesterolemiye cevaben upregüle olur ve VCAM-1 için karşı reseptör taşıyan hücreler (örneğin monositler ve lenfositler) bu alanlara tutunurlar.¹⁷⁰

Kan hücreleri yapıştığında alttaki intimadan kemokinler salınır ve interendotelial bileşkelerden subendotelial aralığa migrasyonunu uyarır. Bazı kemokinlerin ve adhezyon moleküllerin genetik ya da farmakolojik olarak bloke edilmesi ile farelerde aterosklerozun inhibe edildiği gözlemlenmiştir.

2.8.2.2. Makrofajlar

İnflame olmuş intimadan salınan bir sitokin ya da büyüme faktörü olan makrofaj koloni-stimulan faktör plağa giren monositlerin makrofajlara farklılaşmasını indükler. Bu basamak ateroskleroz gelişimi için önemlidir.

Bakteriyel endotoksinler, apoptotik hücre fragmanları ve okside LDL yapıları yakalanır ve bu yol ile yok edilir. Sonuçta hücre bir köpük hücresine dönüşür ve bu

hücre de aterosklerozun prototipik hücresidir. Aktive makrofaj inflamatuvar sitokinler, proteazlar ve sitotoksik oksijen ile nitrojen radikal molekülleri üretir.¹⁷¹

2.8.2.3. T Hücreler

Son zamanlarda T hücrelerinin aterosklerotik plak progresyonuna neden olabildiği ve plak stabilitesinin bozulmasına katkıda bulunduğuna dair görüşler mevcuttur.

Bu plakların yapısında Th1 sınıfına ait T hücreleri bulunmaktadır. Th1 hücrelerince salınan İFN γ 'nin plak stabilitesini azalttığı bilinmektedir. İFN γ 'nin bu etkisi düz kas hücre çoğalmasını inhibe ederek ve makrofajlardan serbest radikal salınımını artırma yoluyla olabilir. Bir Th1 hastalığı olarak da bilinen RA'da T hücrelerinin bahsedilen özelliği ateroskleroz progresyonuna katkıda bulunabilir.

Öte yandan Th2 sitokin hastalığı olan SLE'de T hücreleri sitokinlerden ziyade plaktaki monosit hücre ölümünü indükleyerek patojenite gösterebilir.¹⁷²

T hücreleri oldukça yüksek miktarda sitokin salınımına yol açar ve sonuçta kanda artmış IL-6 ve CRP düzeyleri gözlenir.

2.8.2.4. Oksidatif Stres

Endoteli çevreleyen düz kasın genişlemesinde azalmanın en önemli nedeni NO'da görülen anormalliklerdir. Bu durum NO'nun azalmış yapımından ziyade süperoksit serbest radikalleriyle endotelden salınımının engellenmesine bağlıdır.

Romatizmal hastalıklarda bir diğer olası faktör de lökosit kökenli miyeloperoksidazla NO'nun katalizidir. NO miktarının veya fonksiyonunun bozulması endotel disfonksiyonuna neden olmanın yanı sıra, trombosit ve lökosit aktivasyonuna da neden olabilmektedir. Dahası romatizmal hastalıklardaki oksidatif stres direkt olarak sitotoksik etki gösterebilir, matriks metalloproteinazları aktive edebilir, endotel ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu uyarabilir.¹⁷³

2.8.2.5. İnflamasyon Markerları

Akut koroner sendromlu hastalarda aktif plak içinde yüksek derecede aktif inflamasyon gösterilse de sessiz plaklarda da inflamasyonun sürdüğü bildirilmektedir. Böylesi lezyonlar sistemik dolaşıma da inflamatuvar mediyatörler salabilir. Yüksek

duyarlılıklı CRP düzeylerinin artışı sağlıklı popülasyonda KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹⁷⁴

Bu testin asemptomatik bireylerde tarama testi olarak kullanılıp kullanılmaması halen tartışılmaktadır.

ESH ve fibrinojen ya da diğer plazma proteinlerinin ölçümü gibi diğer akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi KAH'nın inflamatuvar riskleri konusunda bilgi verebilir, benzer şekilde dolaşan ve çözünür adhezyon molekülleri olan solubl intersellüler adhezyon molekülü-1, “soluble” VCAM-1 ve “soluble” P-selektin de değerli ölçümlerdir.¹⁷⁵

2.8.2.6. İlaçlar

Romatoloji ve KV pratikte kullanılan ilaçların bir kısmı hastalık aktivitesinde baskılanma veya aterosklerotik plak üzerine direkt terapötik etkiyle ateroprotektif etki gösterebilir. Yapılan bir çalışmada koroner aterosklerozun varlığına göre SLE'li hastalar karşılaştırıldıklarında; ateroskleroz saptanan kişilerin kortikosteroid, siklofosamid ve kinin gurubu ilaçlarla daha az tedavi edildikleri görülmüştür. İlaçlar sayesinde hastalık aktivitesinin kontrol edilmesinin aterosklerozdan koruyucu olduğu varsayılmıştır.

Toplumdaki düşük düzeyli inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi göz önüne alındığında yüksek inflamatuvar yükü olan bu hastalıkların agresif tedavisiyle hızlanmış aterosklerozun önüne geçilebileceği düşünülmektedir.¹⁷⁶

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde Modifiye New York Ankilozan Spondilit kriterleri ile tanısı kesinleştirilmiş 55 AS hastası ve hastanede çalışan sağlık personelinin oluşan 36 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun tüm üyelerinden çalışma bilgilendirme formu okunduktan sonra aydınlatılmış onam ile yazılı izin alınmıştır.

HT, DM, HL tanısı almış kişiler ve hasta grubunda son 1 ay içerisinde kortikosteroid ilaç kullanmış olanlar ve renal tutulumu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta ve kontrollerin sigara kullanımı not edilmiştir. Çalışma gününden itibaren 1 yıl içinde günde en az 1 adet sigara kullananlar “sigara içenler” olarak tanımlanmıştır. Sigara kullanımı paket/yıl olarak hesaplanarak kaydedilmiştir.

Araştırma grubuna seçilen bireylerin, bir önceki gece 24.00'den itibaren aç olmaları, sabah sigara, çay veya kahve içmeden hastaneye gelmeleri istenmiştir. Kan basıncı, vücut ağırlığı (VA), boy, bel, kalça ve kol çevresi ölçümleri yapılmıştır.

Kan alımını takiben hasta ve kontrollere elektrokardiyografi (EKG) çekilmiştir. Ekokardiyografi ve USG ile erken aterosklerozu değerlendirmede kullanılan KİMK tayini ve FMD tetkikleri yapılmıştır.

Kan Basıncı Ölçümü: Beş dakika, sessiz bir odada istirahat ettikten sonra oturur durumda, sağ koldan, standart civalı sfingomanometre ile sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik KB (DKB) ölçümleri yapılmıştır. Hipertansiyon, SKB ≥ 140 mmHg ve DKB ≥ 90 mmHg olması veya hastanın antihipertansif ilaç kullanması olarak kabul edilmiştir.

Vücut ağırlığı ve boy ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi hesaplamasında, VA (kg)/Boy(m²) formülü kullanılmıştır.

Biyokimyasal Analizler: Açlık kan örneklerinden açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP ve ESH ölçümleri yapılmıştır.

Laboratuvar testleri standart ölçüm teknikleri kullanılarak yapılmıştır. AKŞ ≥ 126 mg/dL veya tokluk kan şekeri ≥ 200 mg/dL veya kan şekerini düşürücü etkisi bulunan ilaç kullanan kişilere DM tanısı konulmuştur.

Ekokardiyografik ve Ultrasonografik İnceleme: Gerek KİMK gerekse FMD yönteminin ölçümünde yüksek rezolüsyonlu çözünürlüğe sahip, geniş band (broad band) özelliğinde 4,3-13 MHz probu ve 1,5-3,6 MHz'lik 3S-RS EKO probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan ekokardiyografi cihazı (GE VIVID S5) kullanılmıştır.

Ekokardiyografik olarak aort kökü, sol atriyum çapı, diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum (IVS), posteriyor duvar (PD), sağ ventrikül (RV), mitral inflow E dalga hızı, mitral inflow A dalga hızı, doku Doppler anulus septal S, E ve A dalga hızları, doku Doppler anulus lateral S, E ve A dalga hızları, doku Doppler anulus triküspit S, E ve A dalga hızları, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), E dalga DZ (EDEZ), IVGZ ve miyokardiyal performans indeksi (DDMPI) ölçümleri alınmıştır.

Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı kardiyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir kardiyolog değerlendirmiştir.

Karotis intima-media kalınlık tayini: Ölçümlerde sağ ve sol AKA kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapılmıştır.

KİMK, USG görüntüleri, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudal düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde sağ ve sol AKA'nın ortalaması KİMK olarak kullanılmıştır.

Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyonu: Tüm değerlendirmelerde sağ brakiyal arter kullanılmıştır. Ölçüm süresince EKG monitörizasyonu yapıldı. Arter çapı diyastol sonunda ölçülmüştür (EKG'de QRS kompleksinin başlangıcı). Üç ölçümün ortalaması alınmıştır.

Brakiyal arter çapı (BAÇ) antekubital fossanın 5 cm üzerinden uzunlamasına kaydedilmiştir. 10 dakikalık bir istirahat sonrası önce bazal görüntüler alındı, daha sonra üst kola yerleştirilen manşon 200 mm/Hg basıncında şişirilerek 5 dakika süreyle arteriyel oklüzyon uygulanmıştır. Sonrasında manşon gevşetildi ve 45-60 sn sonra tekrar görüntü alınmıştır.

% FMD: $[(\text{manşon gevşetildikten sonraki BAÇ} - \text{bazal BAÇ}) / \text{bazal BAÇ}] \times 100$ olarak tanımlanmıştır.

Brakial arter üzerinden pulse wave Doppler kullanılarak akım hızı ölçümü yapıldı. Bazal değer kaydedildi ve manşon indirildikten sonra ikinci ölçüm alındı. Akım hızındaki değişiklik yüzde olarak hesaplandı.

İstatistiksel Metod: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şart varsayımını sağlayan değişkenler için Student T test, parametrik dağılım ön şart varsayımını sağlamayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi $r \geq 0.91$ ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; $0.90 \leq r \geq 0.71$ ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; $0.70 \leq r \geq 0.51$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0.50 \leq r \geq 0.31$ ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; $r \leq 0.3$ ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda AS'li hastalarda vasküler endotel fonksiyonunun ve kardiyovasküler riskin non-invaziv testler olan FMD ve KİMK ölçümleri ve ekokardiyografik incelemelerle belirlenmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2013 ve Nisan 2014 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 55 AS hastası ve 36 kontrol hastası dahil edilmiştir.

4.1. Verilerin Demografik Dağılımları

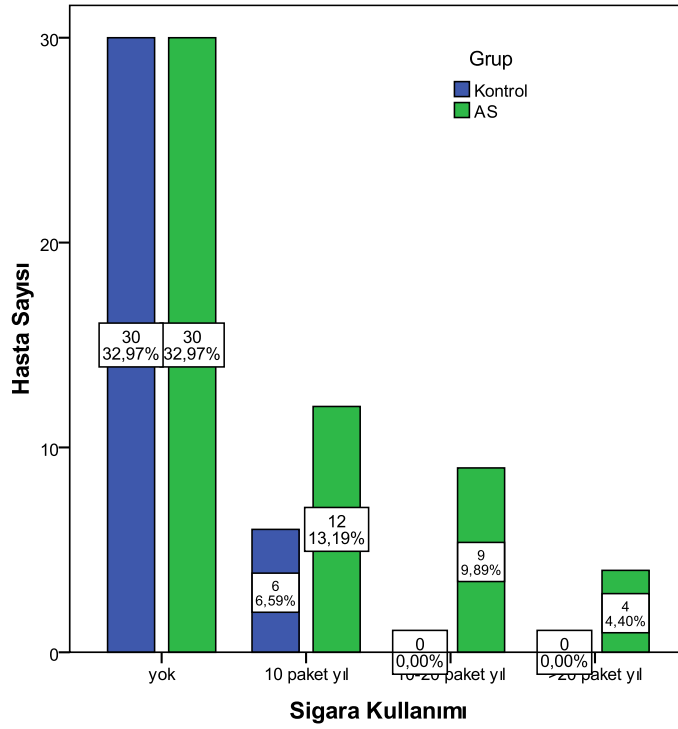
Çalışmaya dahil olan 91 hastanın ortalama yaşı $43,1 \pm 12,0$ yıl (medyan = 43, min. = 18, max. = 80) olarak hesaplanmıştır. AS olan hastaların ortalama yaşı $41,1 \pm 8,3$ yıl iken, kontrol hastalarının yaş ortalaması $45,9 \pm 15,3$ yıl olarak bulunmuştur ($p=0,055$). Çalışmaya dahil olan hastaların % 58,2'si erkek, % 41,8'i kadındı. AS grubunda olan hastaların % 54,5'i erkek, % 45,5'i kadinken; kontrol grubundaki hastaların % 63,9'u erkek, % 36,1'i kadındı ($p=0,395$).

Sigara kullanımı gruplara göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p=0,009$). AS olmayan grubun % 26,7'si sigara kullanırken; AS olan hastaların % 45,5'i sigara kullanıyor, % 21,8'inin kullanım sıklığı 10 paket yıl, % 16,4'ünün kullanım sıklığı 10-20 paket yıl ve % 7,3'ünün kullanım sıklığı >20 paket yıl olduğu saptanmıştır (Tablo 9, Şekil 13).

Tablo 9. Gruplara göre hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

		Kontrol		AS		p
		Ort $\pm$ SS	med (min-maks)	Ort $\pm$ SS	med (min-maks)	
Yaş		46,2 $\pm$ 15,7	50(18-80)	41,1 $\pm$ 8,3	42(23-61)	0,055
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	23	63,9	30	54,5	0,395
	Kadın	13	36,1	25	45,5	
Sigara	Yok	30	83,3	30	54,5	0,009
	10 paket yıl	6	26,7	12	21,8	
	10-20 paket yıl	0	0,0	9	16,4	
	>20 paket yıl	0	0,0	4	7,3	

p_{Yaş}: Student'in T Testi, p: Ki-Kare Testi



Şekil 13. Hastaların gruplara göre sigara kullanım dağılımı

Tablo 10’da AS hastalarının klinik ve demografik özellikleri gösterilmiştir. AS hastalarının ilk tanı zamanı ortanca (medyan) 7(1-28) yıl olduğu saptanmıştır. AS olan 55 hastanın BASDAI ortanca değeri 3(1-9); BASFI ortanca değeri 3(0-9) olarak bulunmuştur.

AS hastalarının % 87,3’ü NSAID kullanmakta; % 72,7’si salazoprin kullanmakta; % 20’si MTX kullanmakta; % 60’ı Anti-TNF kullanmaktaydı. (Tablo 10).

Tablo 10. Ankilozan spondiliti olan hastaların klinik özellikleri

		Ort±SS	Med (Min-Maks)
İlk tanı		7,4±6,2	7(1-28)
Başlangıç		12,6±7,1	12(1-31)
BASDAI		3,8±2,0	3(1-9)
BASFI		3,5±2,1	3(0-9)
		n	%
NSAID	Yok	7	
	Var	48	87,3
Salazoprin	Yok	15	
	Var	40	72,7
MTX	Yok	44	
	Var	11	20,0
Anti-TNF	Yok	22	
	Var	33	60,0

4.2. Verilerin Gruplara Göre Biyokimya Sonuçları

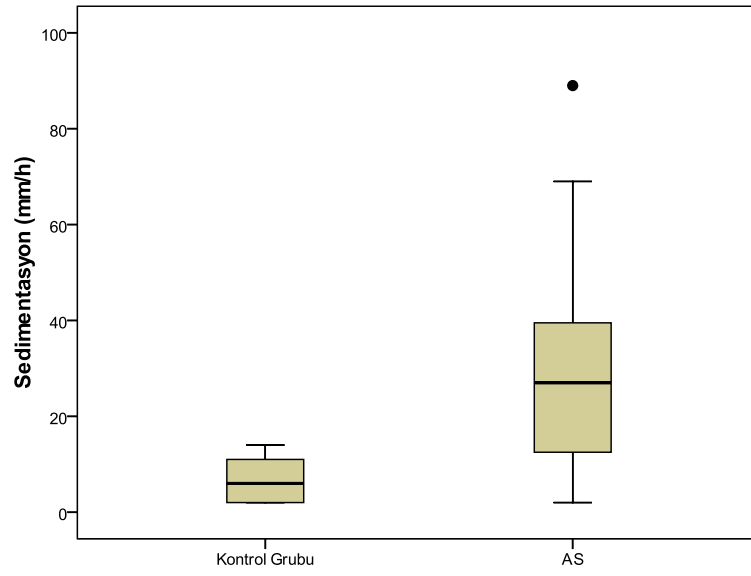
Bu bölümde çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimya laboratuvar sonuçları ele alınmıştır. Hastaların hemoglobin (HBG), beyaz küre (BK), BUN, LDL, HDL, TG, total kolesterol ortalama değerlerinin gruplara göre istatistik olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Ancak kreatinin, ESH ve CRP ortanca değerlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması

	Kontrol	AS var	
	Ort±SS / Med (Min-Maks)	Ort±SS / Med (Min-Maks)	p
HBG g/dl	13,7±1,7	13,5±1,6	0,630
BK (µL'de)	8241,6±2204,5	8844,3±2078,3	0,209
Kreatin mg/dl	0,79(0,43-1,50)	0,66(0,41-1,43)	0,008
BUN mg/dl	12(4-22)	12(9-18)	0,653
LDL mg/dl	115,2±30,2	100,0±9,3	0,331
HDL mg/dl	40,6±8,6	39,2±14,4	0,767
TG mg/dl	110(42-364)	146(110-292)	0,188
Total kolesterol mg/dl	183,6±39,2	174,0±21,5	0,639
Sedimentasyon mm/saat	6(2-14)	27(2-89)	0,0001
CRP mg/dl	0,2(0,1-3,0)	0,6(0,14-27,0)	0,0001

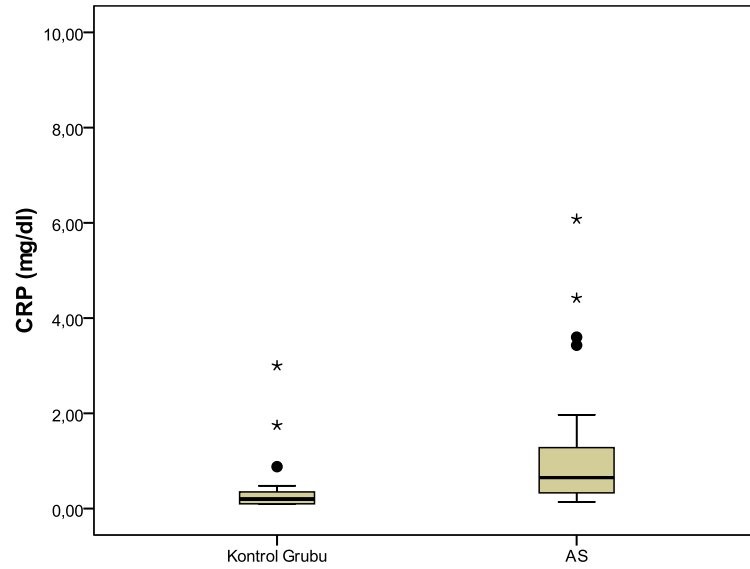
HGB, BK, LDL, HDL ve Total Kolesterol için p:Student'ın T testi, Diğer Değişkenler için Mann Whitney U Testi

Kontrol grubunun ortanca ESH değeri 6 (2-14) mm/saat; AS grubunun ortanca ESH değeri 27 (2-89) mm/saat olarak bulunmuştur (p=0,0001). AS grubunun ESH düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 11, Şekil 14).



Şekil 14. Gruplara göre ESH ortalama değer dağılımı

Kontrol grubunun ortalama CRP değeri 0,2 (0,1-3,0) mg/dl; AS grubunun ortalama CRP değeri 0,6 (0,14-27,0) mg/dl olarak bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 11, Şekil 15).



Şekil 15. Gruplara göre CRP ortalama değer dağılımı

4.3. Verilerin Gruplara Göre Elektrokardiyografi Sonuçları

AS olan ve olmayan hastaların ortalama kalp hızı, ortalama QRS ve ortalama PR mesafesi ölçümleri, ortalama QT dispersiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak grupların ortalama düzeltilmiş QT (cQT) değerleri istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

AS olmayan grubun ortalama cQT değeri $369,7 \pm 29,9$ msn iken; AS grubunun ortalama cQT değeri $386,2 \pm 27,7$ msn olarak bulunmuştur. AS grubunun cQT ortalama değerinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,012$).

Gruplara göre fragmente QRS (fQRS), sol dal bloğu (LBBB), sağ dal bloğu (RBBB) ve atriyoventriküler blok varlıkları açısından da istatistik olarak bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo 12. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan hastaların elektrokardiyografi sonuçlarının karşılaştırması

		Kontrol		AS var		p
		n	Ort $\pm$ SS	n	Ort $\pm$ SS	
Kalp hızı (atım/dk)		31	72,3 $\pm$ 11,2	55	75,7 $\pm$ 12,6	0,218
QT dispersiyonu (msn)		31	46,5 $\pm$ 15,0	54	45,6 $\pm$ 17,1	0,809
QRS (msn)		31	78,7 $\pm$ 24,2	55	80,9 $\pm$ 21,5	0,664
cQT (msn)		31	369,7 $\pm$ 29,9	55	386,2 $\pm$ 27,7	0,012
PR (msn)		31	141,3 $\pm$ 24,2	55	136,2 $\pm$ 22,6	0,330
		n	%	n	%	p
fQRS	Yok	25	80,6	41	74,5	0,602
	Var	6	19,4	14	25,5	
LBBB	Yok	28	90,3	54	98,2	0,131
	Var	3	9,7	1	1,8	

Ortalama ile ifade edilen değişkenlerde p: Student'in T Testi; n(%) olarak ifade edilen değişkenlerde p: Ki-Kare Testi

4.4. Verilerin Gruplara Göre Transtorasik Ekokardiyografi Sonuçları

Bu bölümde hastaların aort kökü, sol atriyum çapı, diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum (IVS), posteriyor duvar (PD), sağ ventrikül (RV) ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı ve SVDD yüzde dağılımları incelenmiştir.

Aort kökü, sol atriyum çapı, EF ve RV ortalama değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.

Kontrol grubunun diyastol sonu çapı ortalama $46,1 \pm 3,9$ mm iken; AS grubunun diyastol sonu çapı ortalama $48,5 \pm 3,5$ mm olarak bulunmuştur. AS grubunun diyastol sonu çapı ortalama değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,002$) (Şekil 16).

Kontrol grubunun sistol sonu çapı ortalama değeri $27,1 \pm 3,6$ mm iken; AS grubunun sistol sonu çapı ortalama değeri $29,3 \pm 3,5$ mm olarak bulunmuştur. AS grubunun sistol sonu çapı ortalama değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,005$) (Şekil 17).

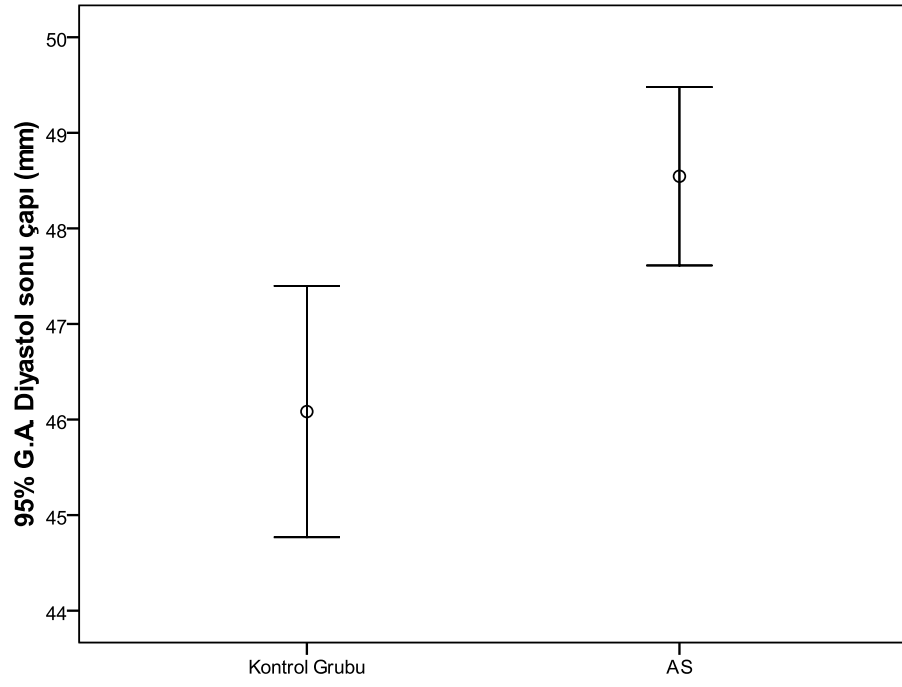
Sol ventriküler DD (SVDD) dağılımını gruplara göre incelediğimizde; kontrol grubunun % 66,7'sinde diyastolik fonksiyonlar normalken, % 30,6'sında evre 1 DD % 2,8'inde psödonormal paternde DD izlenmiştir. AS grubunun % 31,5'inde diyastolik fonksiyonlar normalken, % 38,9'unda evre 1 DD ve % 29,6'sında psödonormal paternde DD olduğu saptanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında SVDD dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır ($p=0,001$). AS grubunda SVDD varlığı kontrol grubundaki SVDD varlığına oranla daha fazla hastada görülmektedir (Şekil 18) (Tablo 13).

Aort yetmezliği (AY) ve triküspit yetmezliği (TY) varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılığa rastlanmaz iken mitral yetmezlik (MY) varlığı açısından kontrol ve AS hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p=0,006$). Kontrol grubunun % 5,7'sinde MY varken; AS grubunun % 29,1'inde MY varlığı tespit edilmiştir (Şekil 19, Tablo 13).

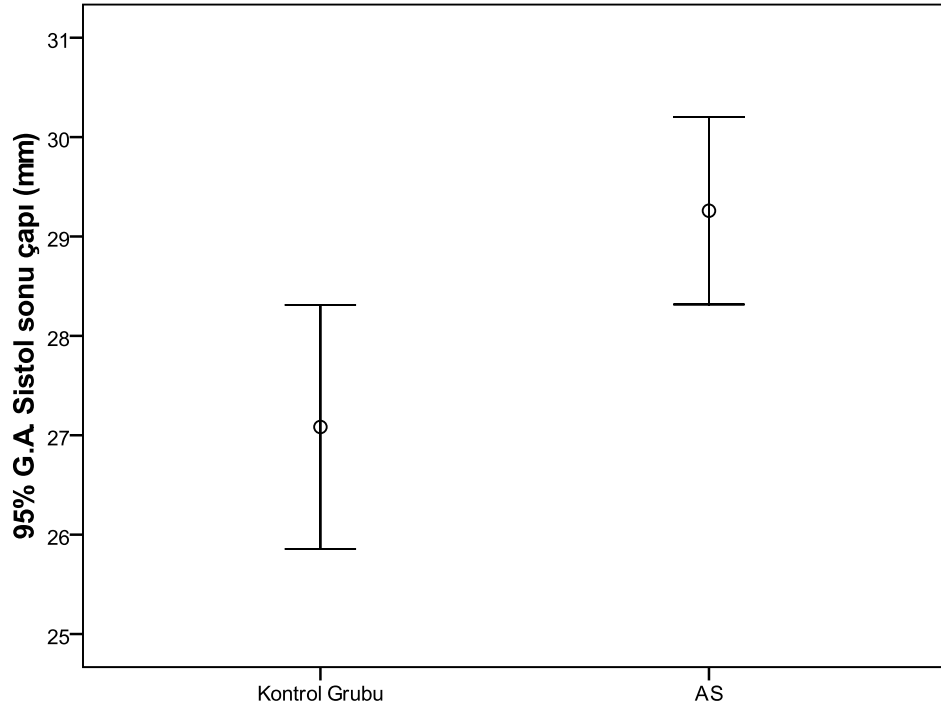
Tablo 13. Ankilozan spondiliti olan ve olmayan TTE sonuçlarının karşılaştırması

		n	Kontrol Ort±SS	n	AS var Ort±SS	p
Aort kökü (mm)		36	25,5±3,9	55	24,6±2,5	0,194
Sol Atriyum (mm)		36	35,4±4,7	55	34,6±3,6	0,382
Diyastol sonu çapı (mm)		36	46,1±3,9	55	48,5±3,5	0,002
Sistol sonu çapı (mm)		36	27,1±3,6	54	29,3±3,5	0,005
EF %		36	63,2±3,2	55	63,5±3,7	0,693
IVS (mm)		36	10,1±1,4	55	9,3±0,5	0,001
PD (mm)		36	10,0±1,1	55	9,2±0,6	0,0001
RV (mm)		32	27,1±3,2	46	26,0±2,9	0,112
		n	%	n	%	p
SVDD	Yok	24	66,7	17	31,5	0,001
	Evre 1	11	30,6	21	38,9	
	Psödonormal	1	2,8	16	29,6	
AY	Yok	31	88,6	46	83,6	0,759
	Var	4	11,4	9	16,4	
TY	Yok	29	82,9	35	64,8	0,064
	Var	6	17,1	19	35,2	
MY	Yok	33	94,3	39	70,9	0,006
	Var	2	5,7	16	29,1	

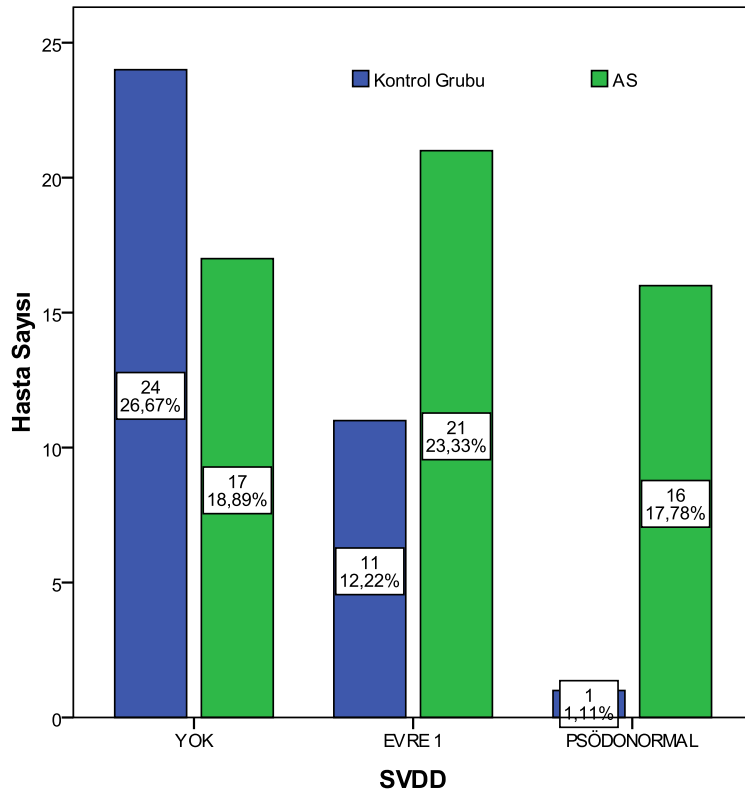
Ortalama ile ifade edilen değişkenlerde p: Student'ın T Testi; n(%) olarak ifade edilen değişkenlerde p: Ki-Kare Testi



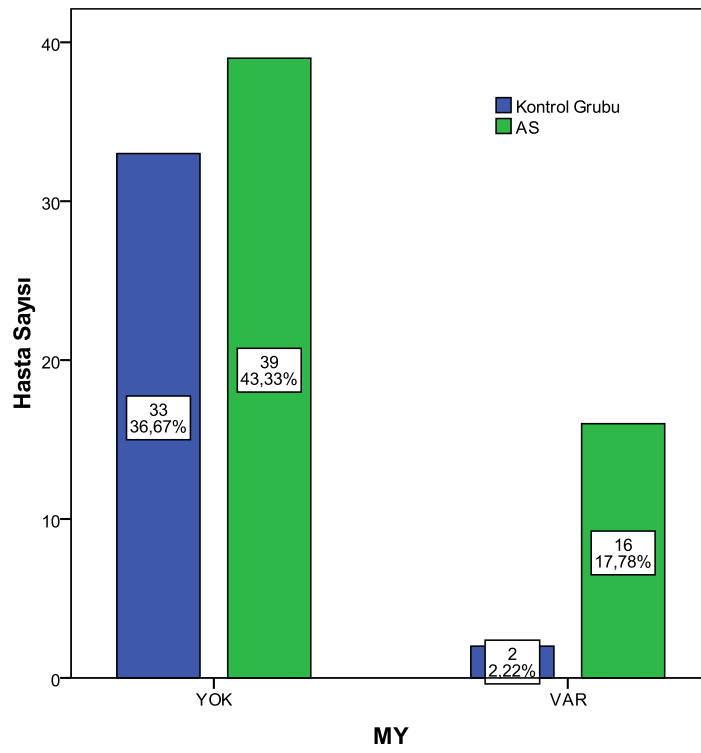
Şekil 16. Gruplara göre diyastol sonu çapı dağılımı (error bar)



Şekil 17. Gruplara göre sistol sonu çapı dağılımı (error bar)



Şekil 18. Gruplara göre SVDD yüzdesi



Şekil 19. Gruplara göre MY yüzdesi

4.5. Verilerin Gruplara Göre Doku Doppler Sonuçları

AS olan ve olmayan hastaların Doppler sonuçları incelendiğinde, mitral inflow E dalga hızı, mitral inflow A dalga hızı, doku Doppler anulus septal S, E ve A dalga velositeleri, doku Doppler anulus lateral S, E ve A dalga velositeleri, doku Doppler anulus triküspit S, E ve A dalga velositeleri, TAPSE ve DDMPI ölçüm sonuçları gruplara göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

PW Doppler sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı (RVOT TVI) ölçüm sonuçları AS olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Kontrol grubunun RVOT TVI ortalama değeri 17,3 (17-25) cm iken; AS grubunun RVOT TVI ortalama değeri 14,3 (6,5-18,6) cm olarak hesaplanmıştır (p=0,0001). AS grubunun ortalama RVOT TVI değeri istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubunun ortalama RVOT TVI değerinden düşük olduğu saptanmıştır.

Doppler IVGZ ortalama ölçüm sonucu kontrol grubunda 90 (60-144) msn iken; AS grubunda 104 (59-218) msn olarak bulunmuştur (p=0,048). AS grubunun IVGZ sonucu kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Doppler E dalgası DZ (EDEZ) ortalama ölçüm sonuçları incelendiğinde, kontrol grubunun EDEZ değeri 160,0±55,1 msn iken; AS grubunun 211,0±40,9 msn olarak bulunmuştur (p=0,0001). AS grubunun EDEZ ortalama değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 14. Ankilozan spondilit hastaları ve kontrol grubunun Doppler sonuçlarının karşılaştırması

	AS yok	AS var	p
	Ort±SS / med (min-maks)	Ort±SS / med (min-maks)	
Mitral E (cm/sn)	73,7±21,5	71,6±18,9	0,632
Mitral A (cm/sn)	66,5±22,0	65,0±18,5	0,738
Septal S (cm/sn)	9(6-14)	10(5-48)	0,136
Septal E (cm/sn)	12(5-20)	11(6-21)	0,740
Septal A (cm/sn)	11(5-16)	12(6-23)	0,656
Lateral S (cm/sn)	10(5-16)	10(5-49)	0,543

Tablo 14'ün devamı

Lateral E (cm/sn)	13(6-22)	13(6-21)	0,967
Lateral A (cm/sn)	11(6-19)	10(5-26)	0,163
Triküspit S (cm/sn)	11(7-18)	12(7-17)	0,053
Triküspit E (cm/sn)	12(6-19)	13(5-19)	0,671
Triküspit A (cm/sn)	12(9-20)	12(7-24)	0,800
RVOT TVI (cm)	173(17-250)	143(65-186)	0,0001
TAPSE (mm)	24(20-30)	24(15-36)	0,270
IVGZ (msn)	90(60-144)	104(59-218)	0,048
EDEZ (msn)	160,0±55,1	211,0±40,9	0,0001
DDMPI	0,8±0,2	0,8±0,2	0,687

Ortalama ile ifade edilen değişkenlerde p: Student'ın T Testi; Medyan (Min-Maks) ile ifade edilenlerde p:Mann Whitney U Testi

4.6. Verilerin Gruplara Göre Brakial Arter FMD ve KİMK Sonuçları

Brakial arter bazal diyastolik çap ve bazal akım hızı değerlerinin AS olan ve olmayan gruplarda farklı olmadığı saptanmıştır.

Manşon indirildikten sonra brakial arter diyastolik çapı ölçüm sonuçları incelendiğinde, kontrol grubunda ortalama değer 3,99±0,73 mm iken; AS grubunda 3,47±0,49 mm olarak bulunmuştur (p=0,0001). AS grubunun manşon indirildikten sonra ölçülen ortalama diyastolik çap değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Brakial arterden manşon indirildikten sonra bakılan akım hızı sonuçları incelendiğinde, kontrol grubunda ortalama değer 129 (55-220) cm/sn iken; AS grubunda 104 (65-186,8) cm/sn olarak bulunmuştur (p=0,0001). AS grubunun manşon indirildikten sonra bakılan brakial arter akım hızı ortalama değeri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Hastaların manşon öncesi ve sonrası brakial arter FMD değişim yüzdesi ve brakial arterde akım hızı artış yüzdeleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda kontrol grubundaki hastaların brakial arter FMD % ortalama değeri 15 (2-67) , AS grubunda ise % 6 (1-45) olarak hesaplanmıştır. AS grubundaki hastaların brakial arter FMD % değişim değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,0001).

Brakial arter manşon sonrası akım hızı artış % değerleri incelendiğinde, kontrol grubunun akım hızı artış yüzdesinin ortanca değeri 52 (6-153) , AS grubunda ise % 23 (5-125) olarak hesaplanmıştır. AS grubundaki hastaların brakial arter akım hızı artış % değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.0001) (Tablo15).

KİMK incelendiğinde, kontrol grubunda ortanca KİMK değeri 0,7 (0,5-1,1) mm; AS grubunda ortanca KİMK değeri 0,9 (0,5-1,5) mm olarak saptanmıştır (p=0,0001) (Tablo 15).

Tablo 15. Ankilozan spondilit ve kontrol grubu brakial arter FMD ve KİMK sonuçlarının karşılaştırması

	Kontrol			AS var			p
	n	Ort±SS	Med (Min-Maks)	n	Ort±SS	Med (Min-Maks)	
Bazal Diyastolik Çap (mm)	36	3,39±0,73	3,4(0,2-5,1)	55	3,21±0,53	3,3(1,7-4,5)	0,085
Bazal Akım Hızı (cm/sn)	36	81,7±22,5	82(45-154)	55	91,0±27,5	85(40-186,3)	0,136
Manşon İndirildikten Sonra Diyastolik Çap (mm)	36	3,99±0,73	3,9(2,4-5,5)	55	3,47±0,49	3,5(1,8-4,7)	0,0001
Manşon İndirildikten Sonra Akım Hızı (cm/sn)	36	128,8±38,8	129(55-220)	55	110,0±26,2	104(65-186,8)	0,023
KİMK (mm)	36	0,71±0,14	0,7(0,5-1,1)	55	0,94±0,21	0,9(0,5-1,5)	0,0001
FMD %	36	20±1	15(2-67)	55	10±1	6(1-45)	0,0001
Akım Hızı %	36	60±3	52(6-153)	55	20±2	23(5-125)	0,0001

pBazal ve Manşon Sonrası DIASTOL: Student'ın T Testi; p:Mann Whitney U Testi

Tablo 16'da hastaların bazal ve manşon indirildikten sonraki brakial arter diyastolik çap ve brakial arter akım hızı değerlerinin dağılımları özetlenmiştir.

AS olmayan grupta brakial arter bazal diyastol çapı ortalama değeri 3,39±0,73 mm, manşon indirildikten sonraki diyastol çapı değeri ise 3,99±0,73 mm (p=0,0001)'dir. AS grubunda brakial arter bazal diyastol çapı ortalama değeri 3,21±0,53 mm, manşon indirildikten sonraki diyastol çapı değeri ise 3,47±0,49 mm (p=0,0001) olarak bulunmuştur. Zamana bağlı diyastol çapı artış sonuçları incelendiğinde her iki grupta da manşon indirildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir

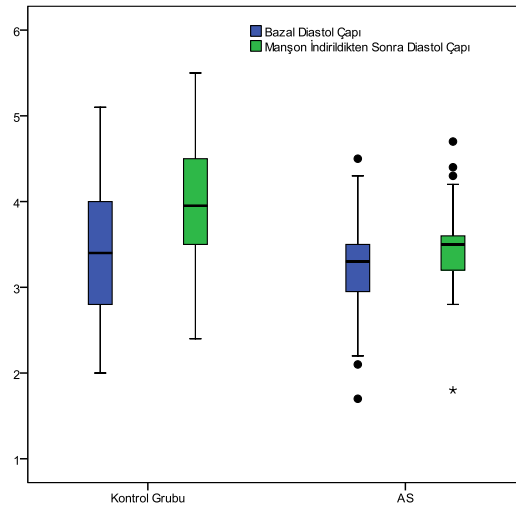
ancak kontrol grubundaki artışın AS grubundaki artışa oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (tekrarlı ölçüm grup karşılaştırma sonucu $p=0,0001$).

Kontrol grubunda brakial arter bazal akım hızı ortalama değeri 82 (45-154) cm/sn iken manşon indirildikten sonraki akım hızı ortalama değeri 129 (55-220) cm/sn ($p=0,0001$)' dir. AS grubunda brakial arter bazal akım hızı ortalama değeri 85 (40-186,3) cm/sn iken manşon indirildikten sonraki akım hızı ortalama değeri 104 (65-186,8) cm/sn ($p=0,0001$) olarak bulunmuştur. Zamana bağlı brakial arter akım hızı değişim sonuçları incelendiğinde her iki grupta da manşon indirildikten sonra istatistiksel anlamlı olarak bir artış gözlenmiştir ancak kontrol grubundaki artışın AS grubundaki artışa oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (tekrarlı ölçüm grup karşılaştırma sonucu $p=0,0001$) (Tablo 16, Şekil 20 ve Şekil 21).

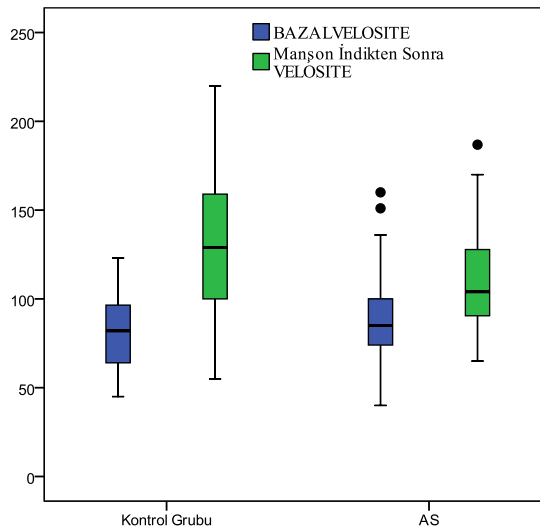
Tablo 16. Ankilozan spondilit ve kontrol grubu brakial arter FMD sonuçlarının bazal ve manşon sonrası değerlerinin karşılaştırması

	Kontrol		p	AS		p
	Bazal	Manşon İndirildikten Sonra		Bazal	Manşon İndirildikten Sonra	
Diyastolik çap (mm)	3,39±0,73	3,99±0,73	0,0001	3,21±0,53	3,47±0,49	0,0001
Akım Hızı (cm/sn)	82(45-154)	129(55-220)	0,0001	85(40-186,3)	104(65-186,8)	0,0001

p_{Bazal ve Manşon Sonrası} Diyastol: Bağımlı grup T Testi; p: Wilcoxon Testi



Şekil 20. Ankilozan spondilit ve kontrol grubunun bazal ve manşon sonrası diyastolik çap değerlerinin (mm) karşılaştırması



Şekil 21. Ankilozan spondilit ve kontrol grubunun bazal ve manşon sonrası akım hızı değerlerinin (cm/sn) karşılaştırması

Tablo 17’de brakial arter FMD değişkenleri ile AS hastalarının klinik özellikleri arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Ancak AS hastalarının ilk tanı alma zamanı, hastalığın başlangıç tarihi, BASDAI ve BASFI değerleri ile diyastol sonuçları, akım hızı sonuçları ve KİMK arasında herhangi anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir.

Tablo 17. Ankilozan spondilit hastalarının klinik özellikleri ile brakial arter FMD korelasyon tablosu

		İlk tanı	Başlangıç	BASDAI	BASFI
Bazal Diyastolik Çap (mm)	r	0,16	0,039	-0,023	0,00
	p	0,254	0,781	0,865	0,999
Bazal Akım Hızı (cm/sn)	r	-0,02	0,046	0,021	-0,02
	p	0,864	0,739	0,881	0,857
Manşon İndirildikten Sonra Diyastolik Çap (mm)	r	0,10	-0,009	-0,062	-0,06
	p	0,461	0,948	0,655	0,644
Manşon İndirildikten Sonra Akım Hızı (cm/sn)	r	-0,04	0,047	-0,032	-0,13
	p	0,764	0,735	0,814	0,342
KİMK (mm)	r	0,04	0,04	0,25	0,34
	p	0,757	0,758	0,068	0,011

r: Korelasyon katsayısı (Spearman Korelasyon testi)

Tablo 18’de sigara kullanımının AS olan ve olmayan hastaların brakial arter FMD ve KİMK değişkenleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. AS olan ve olmayan grupta sigara kullanımı ile FMD ve KİMK değişkenleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Tablo 18. Ankilozan spondilit ve kontrol grubunun kendi içlerinde sigara kullanımına göre brakial FMD ve KİMK dağılımları

	Kontrol					AS				
	Sigara Yok		Sigara Var		p	Sigara Yok		Sigara Var		p
	N	Med (Min-Maks)	N	Med (Min-Maks)		N	Med (Min-Maks)	N	Med (Min-Maks)	
Bazal Diyastol Çapı (mm)	30	3,4(2,0-5,1)	6	3,6(2,4-4,5)	0,520	30	3,3(1,7-4,5)	25	3,2(2,1-4,3)	0,760
Bazal Akım Hızı (cm/sn)	30	81(45-104)	6	93(60-154)	0,217	30	85(40-151)	25	87(57-186)	0,654
Manşon İndirildikten Sonra Diyastol Çapı (mm)	30	3,9(2,4-5,5)	6	4,3(3,1-4,9)	0,442	30	3,5(1,8-4,7)	25	3,4(2,8-4,4)	0,617
Manşon İndirildikten Sonra Akım Hızı (cm/sn)	30	124(55-220)	6	134(93-168)	0,548	30	103(65-156)	25	108(68-187)	0,946
KİMK (mm)	30	0,7(0,5-1,1)	6	0,9(0,7-1,0)	0,006	30	0,9(0,5-1,5)	25	1,0(0,6-1,3)	0,488

Çalışmada ayrıca AS olan hastaların brakial arter FMD ve KİMK değişkenleri ile laboratuvar değişkenlerinden CRP, ESH ve kreatinin değerleri arasındaki korelasyon

incelenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Ankilozan spondilit hastalarının brakial arter FMD ve KİMK ile CRP, kreatinin ve ESH arasındaki korelasyon tablosu

		BAZAL DİYASTOL ÇAPI	BAZAL AKIM HIZI	Manşon İndirildikten Sonraki Diyastol Çapı	Manşon İndirildikten Sonraki Akım Hızı	KİMK
CRP (mg/dl)	r	0,16	0,24	0,07	0,18	0,06
	p	0,238	0,084	0,608	0,188	0,646
ESH (mm/saat)	r	-0,11	0,18	-0,10	0,17	0,05
	p	0,432	0,186	0,455	0,221	0,696
Kreatinin (mg/dl)	r	0,24	0,05	0,17	-0,01	0,14
	p	0,077	0,713	0,219	0,956	0,312

r: Korelasyon katsayısı (Spearman Korelasyon testi)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AS olan ve olmayan gruplar arasında endotel fonksiyonu ve erken ateroskleroz göstergeleri arasındaki farklar incelenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarında AS olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak farklılığa rastlanmamıştır. Hastaların % 58,2'si erkek, % 41,8'i kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde HGB, BK, BUN, LDL, HDL, TG, total kolesterol ortalama değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Rossner ve arkadaşlarının⁶⁷ yaptığı bir çalışmada AS hastası erkeklerde ve SLE hastası kadınlarda serum lipid seviyelerine bakılmış ve AS hastalarında ortalama TG seviyeleri kontrol grubundan % 50 daha düşük saptanmıştır. SLE hastalarının total kolesterol seviyesi ölçümlerinin ortalama değeri de kontrol grubundan % 22 daha düşük saptanmıştır. Divecha ve arkadaşlarının⁶⁵ yaptığı 27 AS hastasının alındığı bir çalışmada total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri kontrol grubundan daha düşük olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada da serum lipid seviyeleri ile hastalık aktivitesinin ilişkisine bakılmıştır. Hastalık aktivitesini gösteren inflamatuvar bir belirteç olan ESH' daki her 30 mm'lik artışın total kolesterol seviyesini % 6, HDL kolesterol seviyesini ise % 11 oranında düşürdüğü bulunmuştur. AS hastalarındaki lipid profili bozukluğunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. Bizim çalışmamıza alınan hastaların AS aktivite durumu yüksek saptanmadığı için lipid profilinde istatistiksel anlamlılık saptanamamış olabilir.

FMD' deki bozulmanın sigara içimi, kolesterol yüksekliği, HT, DM ve ileri yaş gibi klasik KV risk faktörleriyle ilişkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁷⁶ Gerardo Heiss ve arkadaşlarının⁷² yaptığı 386 hastalık bir çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerinin KİMK artışına neden olduğu kanıtlanmıştır. Guzik ve arkadaşlarının⁹⁴ yaptığı bir çalışmada diyabet ve hiperkolestrolemiyeye bağlı olarak reaktif oksijen radikallerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu radikallerdeki artış da endotel fonksiyonunda bozulmaya sebep olmaktadır. Hipertansiyon hastalarında ve sigara içicilerinde ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerinin NO'yu inaktive ederek endotel

disfonksiyonuna, bozulmuş FMD'ye ve ateroskleroza neden olduğu gösteriştir.⁹⁴ Bizim çalışma grubumuzda diyabetik ve hipertansif hasta bulunmaması, yaş ve lipid seviyelerinin hasta ve kontroller arasında benzer oranlarda olması AS hasta grubunda gözlenen endotel disfonksiyonundan AS ile ilişkili faktörlerin sorumlu olabileceğini akla getirmektedir.

Sigara kullanımı gruplara göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. AS olan hastaların % 45,5'i sigara kullanıyorken, kontrol grubunun % 26,7'si sigara kullanıyordu. AS'de sigara kullanımının genel popülasyona göre sıklığını araştıran bir çalışma yoktur. AS hastaları üzerine sigara kullanımının etkisini inceleyen bir çalışmada sigara içen 10 kişi ve eski içici olan 12 kişiden oluşan AS grubu sigara içmeyen AS hastalarından oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuyla sigara içen grubun arasında parmakucu-yer mesafesi, Schöber testi, oksiput duvar mesafesi ve total spinal hareketler değerlendirilmiş ve sigara içen grubun prognozunun daha kötü olduğu saptanmıştır.⁶³ Bizim çalışmamızda ise sigara kullanımının AS olan ve olmayan hastaların brakial arter FMD ve KİMK değişkenleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. AS olan ve olmayan grupta sigara kullanımı ile FMD ve KİMK değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamıza alınan AS hastalarının % 45,5'inin sigara kullandığı tespit edilmiş olmakla beraber % 21,8'inin kullanım sıklığı 10 paket yıl olarak bulunmuştur. Önceki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda sigara kullanımının FMD ve KİMK üzerine etkisinin bulunmaması bu duruma bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda AS grubunun ESH ve CRP düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aktif AS olan hastaların % 50-70 kadarında CRP ve ESH yüksek saptanır.³³ Bakland ve arkadaşlarının⁴ yaptığı 360 AS hastasını içeren bir çalışmada hastalar prospektif olarak izlenmiş ve 28 tanesi takip döneminde hayatını kaybetmiştir. Hastaların ESH ve CRP değerlerinde artış olduğu ve bu durumun artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. AS, SİE ve omurgayı tutan ve ankiloza yol açan kronik, sistemik ve tam olarak nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır.¹⁻³ İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı KV mortalite son yıllarda gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir. Bu hastalıklarda artmış KV olayların klasik KV hastalık risk faktörleri ile açıklanamaması inflamasyonun bu konudaki etkisine işaret etmektedir. AS'de

patogenezde immünite aracılı mekanizmanın etkili olduğunun gösteren kanıtlar histolojik olarak inflamasyonun gösterilmesi, serum IgA seviyelerinde artış olması, akut faz reaktanlarının artması ve AS ile HLA-B27 arasında yakın ilişki bulunmasıdır. AS'de gözlenen klinik belirtilerden entezitte de entezis bölgelerinde inflamasyon izlenmektedir. Histopatolojik çalışmalarda entezit bölgelerinde ve intervertebral disklerde inflamatuvar infiltrasyon ve fibrokartilaj yıkımı gözlenmiştir.³³

Başta RA ve SLE olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıklarda erken ateroskleroz, artmış KV mortalite ve morbidite son yıllarda üzerinde sık durulan konulardan birisidir. İnflamasyonun aterogenezi hızlandırıcı etkileri nedeniyle erken ateroskleroz görülmektedir. Akselere aterosklerozun nedeni anormal lipid ve lipoprotein profili, oksidatif stres, artmış apoptozis, anormal immün kompleks oluşumu ve aterosklerotik lezyondaki artmış mononükleer hücre infiltrasyonu olarak belirlenmiştir.^{179,180} Ateroskleroz arterin en iç tabakası olan intima tabakasından başlar. Karotis arteri ateroskleroz sürecinin takibinin non-invaziv olarak yapılabileceği bir noktadır. USG ile KİMK ölçümü aterosklerozun yaygınlığının kantitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılan kolay uygulanabilir, güvenilir, tekrarlanabilir, ucuz bir yöntemdir. KİMK'deki artış inme ve Mİ gibi KV olayları öngörmekte ve artmış KV riski belirlemede kullanılmaktadır. Bununla birlikte KİMK ölçümü sadece morfolojik değişiklikler hakkında bilgi verebilmektedir.^{129,181} Ateroskleroz gelişiminde en erken basamak endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel fonksiyonları koroner arterlerde ve periferik arteriyel dolaşımda damar içi ilaç uygulanması sonrası vazomotor yanıtı bakılarak belirlenebilir. Endotelial NO salınımı bu yanıtı sağlar. Bu yöntemin invaziv olması dezavantajdır. Bu nedenle USG aracılı gerilim stresi artırılarak endotele bağımlı dilatasyonun ölçüldüğü FMD yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu non-invaziv endotel fonksiyon testi koroner arter endotelindeki durumu da özetler ve aterosklerozun en erken tespitini sağlar. Bu durum morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasından çok daha önce ortaya çıkmakta ve KİMK ölçümü ile tespit edilememektedir.^{112,179}

Çalışmamızda erken morfolojik değişiklikleri gösteren KİMK yöntemiyle ve aterosklerozun en erken fonksiyonel değişikliği olan FMD yöntemiyle tespit edilen bozulma AS hasta gurubunda subklinik bir ateroskleroza akla getirmiştir. Sarı ve arkadaşları¹⁸³ tarafından yapılan 54 AS hastasının alındığı bir çalışmada da brakial arter FMD değerleri kontrol grubuna göre daha düşük oranda saptanmıştır. Aynı çalışmada

KİMK değerleri açısından ise AS grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farka rastlanmamıştır.

Bu çalışmada erken ateroskleroza değerlendirmede kullanılan KİMK değerlendirme sonuçları, AS hastalarında kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Brakial arter çapı FMD değişim yüzdelere göre; kontrol grubundaki hastaların FMD'si % 15 (min % 2 - max % 67) iken bu değer AS grubunda % 6 (min % 1 – max % 45) olarak hesaplanmıştır. AS grubundaki hastaların brakial arter akım aracılı dilatasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda brakial artere uygulanan stres sonrası akım hızı artış değerleri incelendiğinde, kontrol grubunun akım hızı artışı % 52 (6-153) , AS grubunda ise %23 (5-125) olarak hesaplanmıştır. AS grubundaki hastaların akım hızı artışının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.0001). FMD yöntemi endotel fonksiyonlarını değerlendiren bir yöntemdir. Normal fonksiyonlu endotelin gerilim stresine yanıtı ile AS hastalarındaki endotelin yanıtı arasında fark mevcuttur.

Çalışmamızda AS olan ve olmayan hastaların EKG' leri değerlendirilmiş ve ortalama kalp hızı, QRS süresi ve PR mesafesi ölçümleri, ortalama QT dispersiyonu (QTd), açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak grupların ortalama cQT değerleri incelenmiş ve AS grubunun değerinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Miyokardiyal etkilenme ve fibrozis nedeniyle AS'de repolarizasyon heterojenitesinin ve aritmik olayların artması beklenir.¹⁷⁷ Romatolojik hastalıklardan özellikle romatoid artrit, AS, Sjögren sendromu ve SLE'de cQT süreleri kontrollere göre yüksek saptanmıştır. cQT süresi özellikle ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm üzerine olan etkisi nedeniyle oldukça önemlidir. 2005 ve 2007 yılları arasında gerçekleştirilen ve 150 adet SLE hastasının katıldığı başka bir çalışmada da cQT sürelerinin kontrollere göre uzun olduğu ve bunun hastalığın romatolojik parametreleri ile ilgili olduğu kanıtlanmıştır.¹⁸⁴ AS hastalarında düzenli olarak cQT monitörizasyonu önerilmektedir.¹⁷⁸

AS hastalarında ileti sistemi anomalilerinden atriyoventriküler bloklar, intraventriküler bloklar ve dal blokları sıklıkla görülebilmektedir. İleti sistemi anomalileri literatürde % 3-23 oranında, atriyoventriküler bloklar % 3-33 oranında, dal

blokları % 1,1-33 oranında görülmektedir.¹⁷⁸ Bizim çalışmamızda gruplara göre fragmente QRS (fQRS), sol dal bloğu (LBBB), sağ dal bloğu (RBBB) ve atriyoventriküler blok varlıkları açısından istatistiksel olarak bir farklılığa rastlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada ileti sistemi defektleri nedeniyle kalıcı kalp pili implante edilmiş 223 hastadan 19'unda sakroileit saptanmış, bunlardan 15 tanesine AS tanısı konulmuştur.⁵⁹ AS hastalarındaki ileti sistemi anormalliklerinin HLA-B27 ile ilişkili olduğu ve esas olarak kalbin interventriküler septumunun membranöz kısmındaki tutulum nedeni olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Bergfeldt tarafından ileti sistemi anomalilerinin HLA-B27 pozitifliğinin yarattığı inflamatuvar immün yanıt nedeniyle ortaya çıktığı savunulmuştur. HLA-B27 ilişkili kardiyak sendrom aort yetmezliği ve atriyoventriküler blok olarak tanımlanmıştır.⁵⁴

AS grubunda ortalama sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çaplarının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır, fakat EF açısından iki grup arasında fark yoktur. AS miyokardiyal tutulum yaparak sol ve sağ ventriküler disfonksiyona neden olabilir. Sol ventrikül sistol ve diyastol çapında artış olması miyokardiyal tutulumun göstergesidir. 28 adet bilinen KAH, HT ve kalp kapak hastalığı olmayan AS hastasının alındığı bir çalışmada miyokardiyal doku incelemesi yapılmış ve sonuç olarak miyokardda diffüz interstisyel bağ doku artışı izlenmiştir.⁵⁴ Yıldırım ve arkadaşlarının¹⁸⁵ yaptığı çalışmada ise 88 adet AS hastası 33 adet kontrol hastası ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları arasında fark bulunmamasıyla birlikte sol ventrikül diyastol sonu volümleri ve atım volümleri AS grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu durum tartışma kısmında aort kapak tutulumu ve AY'nin AS hastalarında fazla bulunmasına bağlanmıştır. Kırk adet AS hastasının 35 adet kontrolle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise AS hastalarında azalmış sol ventrikül fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Benzer başka bir çalışmada da AS hastalarında azalmış koroner akım rezervi nedeniyle bu durumun geliştiği kanıtlanmıştır.¹⁸⁶

Çalışmamızda AS grubunda SVDD varlığı kontrollere göre daha fazladır. Sistolik fonksiyonlardaki bozulma diyastolik fonksiyonlardaki bozulmadan daha sonra ortaya çıkar.⁵⁴ 20 adet bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan AS hastasının alındığı çalışmada sistolik fonksiyonlar ve duvar hareketleri tamamen korunmuşken Doppler ekokardiyografi kullanılarak bakılan diyastolik fonksiyonlarda azalma saptanmıştır.⁶¹

Bizim çalışmamızda da % 33,3 oranında SVDD saptanmıştır. Daha önce yapılan bu konudaki çalışmlarda da bu oran % 20-43 arasında değişmektedir.⁵⁷ Bizim çalışmamızda AS grubunun IVGZ ve EDEZ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IVGZ ve EDEZ parametrelerinde uzama olması AS grubunun diyastolik fonksiyonlarının kontrol grubuna kıyasla daha fazla etkilendiğini gösterir. Bu uzamış relaksasyon (grade 1) diyastolik disfonksiyon paternine işaret eder.¹⁴⁵ 59 AS hastasının alındığı çalışmada 12 tanesinde (% 20) diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Bunların 9' unda IVGZ ve EDEZ değerlerinde uzama tespit edilerek SVDD tanısı konulmuştur.⁵⁴

Diyastolik disfonksiyonun miyokardiyal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. AS hastalarında relaksasyon uzamasının olası nedeni miyokardiyal inflamasyondur ve biyopsi ile gösterilen histopatolojik veriler de bunu destekler.⁶² Yirmisekiz AS hastasından alınan miyokardiyal biyopsiler incelendiğinde % 30,7'sinde interstisyel retikülin artışı izlenmiştir.⁵⁵

Çalışmamızda AY ve TY varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılığa rastlanmamıştır. MY varlığı açısından kontrol ve AS hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunun % 5,7'sinde MY varken; AS grubunun % 29,1'inde MY varlığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada da 100 adet AS hastasının 29'unda MY saptanmıştır.¹⁷⁸ Ankilozan spondilit aortada asendan aorta ve özellikle de aort kökünü etkiler ancak subaortik yapıları ve membranöz septumu da tutabilir. AS hastalarındaki aort kökü ve kapak tutulumu ekokardiyografik olarak tanısı konulabilen, ilerleyici, AS hastalık süresi ve hastanın yaşı ile doğrudan ilişkili, morbidite ve mortalite artışı yapan bir klinik hadisedir. Aortun ilk 3 cm'sinde gelişen hücrel inflamasyon ve buna yanıt olarak oluşan fibroblastik onarım sonucunda adventisyel kalınlaşma, mediyal elastik dokuda fokal destrüksiyon ve intimal proliferasyon oluşur. Vasa vasorumlardaki obliteratif endarterit sonucunda aort kökü dilate olur. Aort kökü ve kapaklardaki akut ve kronik değişiklikler sonucunda kapaklarda çekinti olur ve aort yetmezliği gelişir. Aort ve mitral bağlantı bölgesine de ilerleyen inflamasyon ve fibrozis burada fibröz bir köprü ve subaortik tepenin oluşmasına neden olur. Mitral yaprakçıklarda da aynı şekilde akut ve kronik valvülit gelişerek mitral kaçak gelişimini artırır.⁵⁷ Septumun tutulumu da ileti sistemi bozukluklarına ve anteriyor mitral kapakçık fonksiyon bozukluğu ile mitral kapak

yetersizliğine neden olabilir.⁵⁵ Bizim çalışmamızda AS hastalarının ortalama yaşı $41,1 \pm 8,3$ ve AS hastalık süresi $12,6 \pm 7,1$ 'dir. Daha önce yapılan çalışmaların verileri göstermiştir ki belirgin aort kökü tutulumu ve aort kapak hastalığı >45 yaş olan popülasyonda ve AS hastalık süresi > 15 yıl olan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır.⁵⁷

RVOT TVI ekokardiyografik olarak sağ ventriküler performansı değerlendirmeye yarayan bir parametredir. ⁶¹ Bizim çalışmamızda AS grubunun ortanca RVOT TVI değeri'nin istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubunun değerinden düşük olduğu saptanmıştır. AS'nin etyopatogenezinde rol alan inflamatuvar sitokinler miyokardı da etkilemektedir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlekin-1-beta (IL-1 β) gibi inflamatuvar sitokinler, miyokard yetmezliğinin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. AS'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar olup, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği yeterli sayıda çalışma yoktur. Oysa AS'de tüm kalbin miyokardiyal dokusunun tutulumu olmaktadır. 30 AS' li hastanın alındığı bir çalışmada kontrol grubuna göre sağ ventrikül disfonksiyonun daha fazla olduğu görülmüştür.¹⁸²

Çalışmamızda brakial arter FMD değişkenleri ve AS hastalarının klinik özellikleri arasındaki korelasyonlar da araştırılmıştır. Ancak AS hastalarının ilk tanı alma zamanı, hastalığın başlangıç tarihi, BASDAI ve BASFI değerleri ile FMD ve KİMK arasında herhangi bir anlamlı korelasyon elde edilememiştir. BASDAI ve BASFI skorları AS hastalarındaki fonksiyonel kısıtlılığı gösteren skora sistemleridir. AS hastalarındaki prematür ölümleri öngörmede etkili oldukları kanıtlanmıştır. Hareket kısıtlılığı fazla olan AS hastalarında mortalite artmaktadır.⁴

Çalışmada ayrıca AS olan hastaların brakial arter FMD değişimleri ile laboratuvar değişkenlerinden CRP, ESH ve kreatinin arasındaki korelasyon incelenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir.

Hastalık aktivitesi ile ilgili olan gerek laboratuvar testleri (ESH, CRP) gerekse hastalık skorları (BASFI, BASDAI) endotel fonksiyonları ile herhangi bir ilişki göstermemekteydi. Bu durum çalışma grubunun yeterince büyük olmamasına ve alınan hastaların AS süresinin ortalamasının < 15 yıl olmasına bağlı olabilir. 677 hastanın alındığı bir çalışmada özellikle erkek cinsiyette mortalitenin yüksek olduğu kadın AS hastalarında mortalitenin 35 yıllık hastalık süreci sonrasında artış gösterdiği

tespit edilmiştir.⁴ Bizim çalışmamızın sonuçlarının daha fazla sayıda hasta ve kontrol olgusunun dahil edildiği başka çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda USG değerlendirmesinde manuel ölçüm metodları kullanılmıştır. Manuel ölçüm yönteminin kısıtlılıklarından en önemlisi uygulayıcılar arası ve tek bir uygulayıcının farklı zamanlarda yaptığı incelemeler arası ölçümlerde meydana gelen değişkenliktir.

Bizim çalışmamızda uygulayıcılar arası değişkenlikten kaçınmak için gerek USG görüntülerinin elde edilmesinde gerekse elde edilen görüntülerin okunmasında klinik tanıdan haberi olmayan tek bir kardiyolog görüş bildirdi. Bununla birlikte incelemeler arası değişkenliğin önlenmesi için farklı zamanlarda tekrarlayan ölçümler yapılmadı. İncelemeler arası ölçümlerde değişkenliğinin bulunmayışı bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisidir.

Sonuç olarak çalışmamız AS hastalarında kardiyovasküler işlevin değerlendirilmesinde FMD ve KİMK yöntemlerinin kullanılabileceğini, AS hastalarında endotel disfonksiyonun ve erken aterosklerozun mevcut olduğunu ortaya koymuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Akut faz reaktanları AS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
- 2- AS hastalarında ileti sistemi tutulumuna bağlı olarak cQT uzaması gözlenmiştir.
- 3- AS hastalarında miyokardiyal tutulumuna bağlı olarak ekokardiyografi verilerinde sistolik ve diyastolik parametrelerde bozulma izlenmiştir.
- 4- Erken ateroskleroza gösteren KİMK ölçüm değerleri AS hastalarında daha yüksek bulunmuştur.
- 5- Endotel fonksiyonlarını değerlendiren FMD yöntemi verileri AS hastalarında kontrol grubuna göre daha kötü bulunmuştur.
- 6- AS hastalarında kardiyovasküler işlevi değerlendirmede FMD ve KİMK yöntemleri kullanılabilir.
- 7- Hasta sayısının az olması ve tekrarlayan ölçüm yapılmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. İlerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalar için bunlara dikkat edilmesi önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Khan MA.** Clinical features of ankylosing spondylitis. In:Hochberg M. Et al. eds. Rheumatology. Section 9:Spondyloarthropathies. *Spine: Elsevier* **2003**; 1161-1181.
2. **Van Der Linden S, Van Der Heijde D.** Classification of spondyloarthropathies. In:Hochberg M. Et al., eds. Rheumatology. Section 9:Spondyloarthropathies. *Spine: Elsevier* **2003**; 1149-1151.
3. **Önen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gürler O, Ergor A, Manisali M, Akkoç N.** Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* **2008**; 35:305-309.
4. **Bakland G, Gran JT, Nossent JC.** Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* **2011**; 70:1921-1925.
5. **Mok CC, Kwok CL, Ho LY.** Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* **2011**; 63:1182-1189.
6. **Symmons DPM, Goodson NJ, Cook MN, Watson DJ.** Men with anklosing spondylitis have an increased risk of myocardial infarction. *Arthritis Rheum* **2004**; 50:477.
7. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ.** 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.
8. **Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ.** Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* **1987**; 316:1371-1375.
9. **Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J.** Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2006**; 20:401-417.
10. **Khan MA, Khan MK, Kushner I.** Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* **1981**; 8:86-90.
11. **Lehtinen K.** Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **1993**; 52:174-176.
12. **Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT.** Epidemology of Ankylosing Spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum* **1979**; 22:365-370.
13. **Hukuda S, Minami M, Saito T.** Spondyloarthropathies in Japan:nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* **2001**; 28:554-559.

14. **Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S.** Seronegative spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2002**; 16:723-739.
15. **Khan MA.** *A worldwide overview: the epidemiology of HLA-B27 an associated spondyloarthritides.* In: Calin A, Taurog JD, eds. *Spondyloarthritides.* New York, NY: Oxford University Press **1998**:17-26.
16. **Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S.** HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropaty. *J Rheumatol* **1997**; 24:1111-1114.
17. **Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK.** HLA-B27 subtypes in Assian patiens with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations tissue antigens. *Tissue Antigens* **1995**; 45:169-176.
18. **Khan MA, Kushner I, Braun WE.** Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patiens with anylosing spondylitis. *Arhtritis Rheum* **1997**; 20:900-912.
19. **Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H.** Managing seronegative spondyloarthritis. *Rheumatology* **2000**; 39:360-368.
20. **Schlosstein L, Terasaki PI, Blustone R, Pearson CM.** High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* **1973**; 288:704-706.
21. **Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD.** Ankylosing spondylitis and HLA-27. *Lancet* **1973**; 1:904-907.
22. **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 patiens with the general population. *Arthritis Rheum* **1984**; 27:241-249.
23. **Dilşen N.** Spondiloartropatiler in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzengin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları **2007**; 581-7:2731-2739.
24. **Van der Linden SJ, van de Heijde D.** *Spondylarhropathies. Ankylosing spondylitis.* In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kellys Textbook of Rheumatology.* 6th ed. Phidelphia, Pa: Saunders **2000**; 1039-1053.
25. **Maksymowych WP.** *Spondyloartropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis.* In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology.* 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited **2003**:1183-1192.
26. **Kınıklı G.** *Spondiloartropatiler in* İliçin G. Biberoglu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları **2012**; 419:2588-2593.
27. **Inman RD.** Spondiloartropatiler in L. Goldman, D, Ausiello, S. Ünal Cecil *Textbook of medicine Elsevier and Saunders* **2011**; 341:2014-2019.

28. **Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA.** HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* **1989**; 32:1135-1141.
29. **Tsui FW, Tsui HW, Cheng EY.** Novel genetic markers in the 50-flanking region of ANKH are associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **2003**; 48:791-797.
30. **Atagündüz P, Appel H, Kuon W.** HLA-B27-restricted CD8+T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **2005**; 52:892-901.
31. **Braun J, Bollow M, Neure L.** Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **1995**; 38:499.
32. **Çalgüneri M.** Ankilozan Spondilit. *T Klin İmmünol Romatol* **2004**; 4:29-37.
33. **Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A.** Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* **2002**; 61:8-18.
34. **Ritchlin C.** Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheum Dis Clin North Am* **2006**; 32:75-90.
35. **Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M.** Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* **1996**; 10:147-164.
36. **El Maghraoui A.** Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* **2005**; 72:496-502.
37. **Montenegro V, Monteiro RC.** Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol* **1999**; 11:265-272.
38. **Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J.** Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* **2000**; 27:613-622.
39. **Kabasakal Y.** Ankilozan Spondilit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2007**; 3:2-29.
40. **Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A.** Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* **2003**; 30:316-320.
41. **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.
42. **Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J.** The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* **2005**; 52:1000-1008.

43. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* **2005**; 51:44-50.
44. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* **1994**; 21:1694-1698.
45. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* **1994**; 21:2286-2291.
46. Calin A, Garrett S, Whitelock H. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* **1994**; 21:2281-2285.
47. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* **2005**; 25:280-284.
48. Haslock I. *Ankylosing spondylitis: Management*. In: Klippel JH, Dippe PA (Eds.). *Rheumatology* 2 th edit vol.1 London: Mosby, **1998**; 19:1-10.
49. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* **1999**; 42:2325-2329.
50. Inman RD. Spondiloartropatiler in L. Goldman, D, Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; **2011**; 341-7:2014-2019.
51. Khan MA. *Ankylosing Spondylitis: Clinical features*. In: Klippel JH, Dippe PA (eds) *Rheumatology* 2 th edition. Vol 1. London: Mosby, **1998**:1-10.
52. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* **1998**; 32:1397-1404.
53. Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. *Am J Med* **1983**; 75:210-5.
54. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* **2002**; 20:11-15.
55. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **1992**; 51:705-706.
56. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* **1973**; 48:1014-1027.

57. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* **1998**; 32:1397-404.
58. Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* **2004**; 34:585-592.
59. Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, Vallin H. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med* **1982**; 73:187-191.
60. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* **2000**; 39:875-879.
61. Sun JP, Khan MA, Farhat AZ, Bahler RC. Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Cardiol* **1992**; 37:65-72.
62. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet* **1987**; 1:995-998.
63. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* **1996**; 25:138-142.
64. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* **2003**; 30:316-320.
65. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* **2005**; 109:171-176.
66. Joven J, Rubies-Prat J, Ras MR, de la Figuera M, Lience E, Masdeu S. High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-I in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **1984**; 27:1199-1200.
67. Rossner S. Further studies on serum lipoproteins in connective tissue diseases. *Atherosclerosis* **1978**; 31:93-99.
68. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ. Elevated disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **2006**.
69. Alves MG, Espirito-Santo J, Queiroz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alterations in ankylosing spondylitis. *Angiology* **1988**; 39:567-571.
70. Sowinski KM, *American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting*, California—November 5-8 **2000**.

71. **Anderson TJ.** Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* **1999**; 34:631-638
72. **Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt.** B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr* **1988**; 66:58-65.
73. **Craven TE, Ryu JE, Espeland MA.** Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation* **1990**; 82:1230-1242.
74. **RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* **1980**; 228:372-376.
75. **Bom GBR, Schwartz CJ.** Vascular endothelium physiology, pathology and therapeutic opportunities. Schattauer **1977**:205-217.
76. **Lemmy UH.** J.Clin. Invest. Volume 100, Number 11, December **1977**:2793-2799.
77. **Anderson TJ, Gerhard M, Charbonneau F, Creager M, Ganz P.** Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardioj* **1995**; 75:71-74.
78. **Davignon J, Ganz P.** Role of Endothelial Dysfuction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:27-32.
79. **Rubbo H, Trostchansky A, Botti H.** Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* **2002**; 383:547-552.
80. **Steinberg D, Witztum JL.** Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* **2002**; 105:2107-2111.
81. **Ehara S, Ueda M, Naruko T.** Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* **2001**; 103:1955-1960.
82. **Endres M, Laufs U, Huang Z.** Stroke protection by 3-hydroxy-3- methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**; 95:8880-8885.
83. **Kinlay S, Libby P, Ganz P.** Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* **2001**; 12:383-389.
84. **Bonow RO, Douglas L.** Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30, **2011**: 996-999.
85. **Peter L.** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **2002**; 105:1135-1143.

86. **Douglas B, Cines.** Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* **1998**; 91:3527-3561.
87. **Ross R.** Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med* **1999**; 340:115-126.
88. **Kinlay S, Ganz P.** Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* **1997**; 80:11-16.
89. **Lerman A, Burnett JC Jr.** Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* **1992**; 86:12-19.
90. **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**; 315:1046-1051.
91. **Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P.** Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* **1995**; 75:71-74.
92. **Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD.** Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* **1995**; 26:1235-1241.
93. **Takase B, Uehata A, Akima T.** Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* **1998**; 82:1535-153.
94. **Cai H, Harrison DG.** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* **2000**; 87:840-844.
95. **Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA.** Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* **2000**; 47:426-435.
96. **Yura T, Fukunaga M, Khan R.** Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int* **1999**; 56:471-478.
97. **Zeiger AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H.** Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* **1991**; 84:1984-1992.
98. **McLenachan JM, Vita J, Fish DR.** Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branching points. *Circulation* **1990**; 82:1169-1173.
99. **Zeiger AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H.** Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* **1991**; 83: 391-401.

100. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation* **1995**; 92:320-326.
101. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* **1986**; 73:865-876.
102. Motz W, Vogt M, Rabenau O. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* **1991**; 68:996-1003.
103. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* **1995**; 91:2345-2352.
104. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **2002**; 105:1135-1143.
105. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* **2001**; 82:674-682.
106. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* **1997**; 336:1066-1071.
107. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* **1994**; 90:5-11.
108. McGorisk GM, Treasure CB. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* **1996**; 11:341-350.
109. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* **2000**; 101:948-954.
110. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* **2001**; 104: 2673-2678.
111. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* **2000**; 32:293-304.
112. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* **2000**; 50:397-404.
113. Coretti 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. 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.

114. **Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF.** Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* **1995**; 91:1314-1319.
115. **Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Conetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G.** Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* **1999**; 79:984-991
116. **Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller O,I, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE.** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **1992**; 340:1111-1115.
117. **Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG.** Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* **1996**; 79:984-991.
118. **Hashimoto M, Akishita M, Eto M.** Modulation of endotheliumdependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* **1995**; 92:3431-3435.
119. **Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ.** Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* **1995**; 74:247-253.
120. **Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA.** Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* **1995**; 268:1397-1404.
121. **Subodh V.** Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* **2003**; 108:2054-2059.
122. **Zeicher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H.** Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* **1991**; 83:391-401.
123. **Verma S.** Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* **2003**; 108:2054-2059.
124. **Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI.** Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* **1994**; 89:1530-1538.
125. **Salonen JT, Salonen R.** Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* **1993**; 87:56-65.
126. **Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL.** Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* **2002**; 17:526-530.
127. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* **1993**; 362:801-809.

128. **Fathi R, Marwick TH.** Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* **2001**; 141:694-703.
129. **Mukherjee D, Yadav JS.** Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* **2002**; 144(5):753-759.
130. **Ökçün B, Küçüköğlu S.** Karotis intima-media kalınlığı. *T Klin Kardiyoloji* **2003**; 16:532-542.
131. **Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G.** Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* **1993**; 13:482-486.
132. **Berglund GL.** Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med* **1994**; 236:551-553.
133. **Solberg LA, Eggen DA.** Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* **1971**; 43:711-724.
134. **Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR.** A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* **2002**; 165:309-316.
135. **Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P.** Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* **1999**; 30:841-850.
136. **Hennerici M, Meairs S.** Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. In: Touboul PJ, Hennerici M, eds. Intima-Media Thickness, *Drugs and Stroke* **2002**; 83-89.
137. **Grobbee DE, Bots ML.** Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* **1994**; 236:567-573.
138. **Chambless LE, Heiss G, Folsom AR.** Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* **1997**; 146:483-494.
139. **Van den Berkmortel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H, de Boo T, Thien T.** Intima media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* **2000**; 150(2):397-401.
140. **Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS.** Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* **2002**; 90:953-8.
141. **Litwin SE, Grossman W.** Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 22:49-55.

142. **Lnihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA.** Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* **1995**; 130:153-66.
143. **Oh JK, Appleton CP, Hatle LK.** The non invasive assesment of left ventricular diastolic dysfunction with two dimensional and doppler echocardiograpy. *J Am Soc Echocardiogr* **1997**; 10:271-92.
144. **Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW.** Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* **1994**; 7: 441-458.
145. **Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M.** Estimation of lef ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am. Heart Jour* **1994**; 128:293.
146. **Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J.** Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiogarhy; Effect of different loading condition. *Circ* **1990**; 81:1488.
147. **Waggoner AD, Bierig SM.** Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic metod for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* **2001**; 14:1143-1152.
148. **Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN.** Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* **1998**; 81:609-614.
149. **Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G.** New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* **2001**; 14:85-96.
150. **Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L.** New modalities of regional and global left ventricular funtional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* **1998**; 81:49-57.
151. **Palka P, Lange A, Fleming AD.** Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* **1996**; 17:940-950.
152. **Thomas JD, Weyman AE.** Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* **1991**; 84: 977-999.
153. **Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD.** Assesment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* **1999**; 12:609-617.
154. **Dağdelen S, Eren N, Karabulut H.** Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* **2001**; 29:173-180.

155. **Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* **2005**; 352:1685-1695.
156. **Murray CJ, Lopez AD.** Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **1997**; 349:1436-1442.
157. **Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM.** The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* **1991**; 14:11-16.
158. **Naghavi M, Libby P, Falk E.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* **2003**; 108:1664-1672.
159. **Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE.** Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* **1997**; 145:408-415.
160. **Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB.** Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* **2003**; 107:1303-1307.
161. **Danesh J, Whincup P, Walker M.** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* **2000**; 321:199-204.
162. **Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* **2001**; 103:1813-1818.
163. **Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA.** Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* **2004**; 45:1169-1196.
164. **Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB.** Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* **2003**; 108:2957-2963.
165. **Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C.** Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium dependent vasodilation in humans. *Circulation* **2003**; 108:1815-1821.
166. **Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL.** Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* **2002**; 417:750-754.
167. **Leitinger N.** Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* **2003**; 14:421-430.
168. **Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R.** Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1998**; 18:842-851.

169. Massberg S, Brand K, Gruner S, Page S, Muller E, Muller I. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* **2002**; 196:887-896.
170. Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* **1991**; 251:788-791.
171. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995**; 92:8264-8268.
172. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1997**; 40:1106-1114.
173. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem* **2000**; 275:37524-37532.
174. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* **2004**; 350:1387-1397.
175. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* **2002**; 252:283-294.
176. Roman MJ, Shanker BA, Davis A. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* **2003**; 349:2399-23406.
177. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol* **2003**; 1:107-109.
178. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities. *Clin Rheumatol* **2005**; 25:24-29.
179. Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* **2005**; 31:355-362.
180. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* **2004**; 33:281-292.
181. Barth JD. Carotid intima media thickness and beyond. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* **2004**; 4:129-145.
182. Bayram N, Kuloğlu O, Erten Ş, Durmaz T, Akçay M. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi. *MN Cardiol* 2010; 17:34-39

- 183. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, Birlik M, Onen F.** Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* **2006**; 45:283-286.
- 184. Bourre'-tessier J, Ann E, Thao H, Bernatsky S, Joseph L, Patrick B, aChristian AP.** Prolonged Corrected QT Interval in Anti-Ro/SSA-Positive Adults With Systemic Lupus Erythematosus. *American College of Rheumatology* **2011**; 63:1031-1037.
- 185. Yildirim A, Aksoyek S, Calgüneri M, Oto A, Kes S.** Echocardiographic Evidence of Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol* **2002**; 21:129-134.
- 186. Micheal T, Vander I, Walter P.** Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Ankylosing Spondylitis: Current Insights. *Curr Rheumatol Rep* **2012**; 14:415-421.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gül İlayda BERK
Doğum Tarihi ve Yeri : 28.09.1987 / Antalya
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0536 035 01 36
e. mail : ilayda_berk87@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : Birincilik
Görev Yeri : Osmaniye Acil Sağlık Hizmetleri OSMANİYE
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
Dernek Üyelikleri : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce