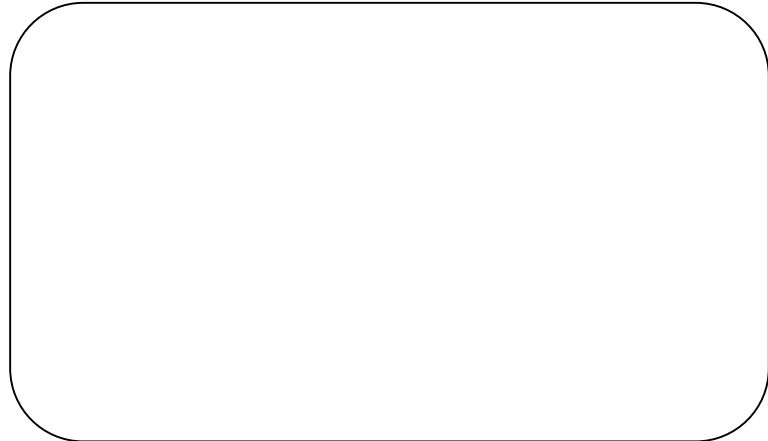




T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ OLGULARDA SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE DOKU
DOPPLER, STRAİN VE STRAİN RATE EKOKARDİYOĞRAFI
YÖNTEMLERİNİN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Muhammet TAHTA

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Alaettin AVŞAR

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2011

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ OLGULARDA SOL
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DOKU DOPPLER,
STRAİN VE STRAİN RATE EKOKARDİYOĞRAFI
YÖNTEMLERİNİN YERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Muhammet TAHTA

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Alaettin AVŞAR

AFYONKARAHİSAR 2011

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Ankilozan Spondilitli Olgularda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Doku Doppler, Strain ve Strain Rate Ekokardiyografi Yöntemlerinin Yeri

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Muhammet TAHTA

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Alaettin AVŞAR

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

Başkan

Doç. Dr. Alaettin AVŞAR

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ersel ONRAT

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Ahmet Çekirdekci

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ONAY

DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Alaettin AVŞAR'a, eğitimime büyük katkı sağlayan ve bir Kardiyoloji uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Ersel ONRAT, Doç. Dr. Mehmet MELEK'e, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr Vural Kavuncu ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma, Strain Ekokardiyografi metodu ile ilgili değerli deneyimlerini paylaşan Başkent Üniversitesi öğretim üyesi Doç. Dr. L. Elif SADE'ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme, değerli eşim Evrim'e ve oğlum Musa Onur' a minnettarlığımı sunarım...

Arş. Gör. Dr. Muhammet TAHTA

AFYONKARAHİSAR 2011

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	2
2.1.1 TANIM.....	2
2.1.2 TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.3 ETİYOLOJİ VE GENETİK.....	4
2.1.4 HİSTOPATOLOJİ.....	4
2.1.5 TANI KRİTERLERİ.....	5
2.1.6 KLİNİK BULGULAR.....	6
2.1.6.1 Kas ve iskelet tutulumu.....	6
2.1.6.2 Eklem dışı tutulum.....	7
2.1.7 LABORATUVAR BULGULARI.....	9
2.1.8 RADYOGRAFİ.....	9
2.1.9 TEDAVİ.....	10
2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT VE KALP.....	11
2.3 DOKU DOPPLER EKO KARDİYO GRAFİ.....	19
2.4 DİYASTOLİK DİSFONKSİYON.....	22
2.5 STRAİN VE STRAİN RATE EKO KARDİYO GRAFİ.....	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	34
IV. BULGULAR.....	35

V. TARTIŞMA.....	44
VI. SONUÇ.....	51
VII. ÖZET.....	52
VIII. SUMMARY.....	54
IX. KAYNAKLAR.....	56

KISALTMALAR

2D :	İki boyutlu
AAÜ :	Akut anterior üveit
AKK :	Aort kapak kapanması
ANA :	Anti nükleer antikor
AS :	Ankiloza Spondilit
AV :	Atriyoventriküler
AY :	Aort yetersizliği
BASDAI :	Bath ankiloza spondilit hastalık aktivite indeksi
BASFI :	Bath ankiloza spondilit fonksiyonel indeksi
BASMI :	Bath ankiloza spondilit metroloji indeksi
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CFR :	Koroner akım rezervi
CRP :	C-reaktif protein
EFÇ :	Elektrofizyolojik çalışma
EKG :	Elektrokardiyografi
ESH :	Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA :	İnsan lökosit antijeni
HRS :	Ayakta durmaya kalp hızı cevabı
HRV :	Kalp hızı değişkenliği
hsCRP :	Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
Ig :	İmmünglobulin
IVRT :	İzovolümetrik gevşeme zamanı
KKP :	Kalıcı kalp pili
KMP :	Kardiyomiyopati
LVEF :	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVET :	Sol ventrikül ejeksiyon zamanı
MD-MVO :	Minimum ventrikül çapından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre
MPI :	Miyokart performans indeksi
mRNA :	Haberci ribonükleik asit

MY :	Mitral Yetersizliği
NSAİİ :	Non steroid antienflamatuvar ilaçlar
PEP :	Preejeksiyon periyodu
RA :	Romatoid artrit
RF :	Romatoid faktör
RRIV:	RR intervali değışkenliği
S :	Strain
SA :	Sinoatriyal
SİE :	Sakroiliyak eklem
SpA :	Spondiloartropati
SR :	Strain rate
SSR :	Sempatik deri cevabı
TDI :	Doku Doppler görüntüleme
TGF-β :	Transforming growth faktör-beta
TNF-α :	Tümör nekroz faktör-alfa

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo I: Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklar.....	2
Tablo II: Spondiloartropatilerin klinik özellikleri.....	3
Tablo III: Modifiye New York tanı kriterleri.....	6
Tablo IV: Sakroileitin New York ölçütlerine göre değerlendirilmesi.....	10
Tablo V : TDI'nın Kardiyolojide kullanım alanları.....	22
Tablo VI: Diyastolik disfonksiyonun evrelendirilmesi.....	25
Tablo VII: Hasta (AS) ve kontrol gruplarının genel özellikleri.....	35
Tablo VIII: Hasta grubunun ortalama hastalık aktivite indeksleri.....	36
Tablo IX: Hasta grubunun tedavi özellikleri.....	36
Tablo X: Hasta ve kontrol gruplarının EKG özellikleri.....	37
Tablo XI: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri.....	38
Tablo XII: Hasta ve kontrol gruplarının Kardiyak ölçümleri.....	39
Tablo XIII: Doku Doppler görüntüleme ve diyastolik ölçümler.....	41
Tablo XIV: Hasta ve kontrol gruplarının strain ekokardiyografi sonuçları.....	42
Tablo XV: Hasta ve kontrol gruplarının strain rate ekokardiyografi sonuçları...	43

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Normal bireyde Doku Doppler kaydı.....	21
Şekil-2: Sol ventrikül ve sol atriyum diyastolik doluş paternleri	24
Şekil-3: Diyastolik disfonksiyon evrelemesi.....	25
Şekil-4: Miyosit kontraksiyonu ile meydana gelen deformasyon ve strain.....	26
Şekil-5: Tek boyutlu nesnenin iki farklı deformasyonu.....	27
Şekil-6: Orta inferoseptal duvardan alınan strain örneği.....	30
Şekil-7: Pik sistolik strain ve strain rate değerleri.....	33

I. GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS) insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkili etiyolojisi bilinmeyen süregelen enflamatuvar bir hastalıktır (1). AS, spondiloartropatiler (SpA) grubu içinde yer alır. Bu hastalık grubu, farklı belirti ve bulguları olan tek bir hastalıktan çok, birbirleri ile ilişkili ancak heterojen özellikte olan bozuklukları içerir (2). AS, periferik eklemler başta olmak üzere, göz, kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, nörolojik ve genitoüriner sistem tutulumu yapabilir.

AS’de kardiyak tutulum, %2-10 civarındadır (3). En çok aort yetersizliği görülür (AY). Bunu ileti anormallikleri, mitral kapak tutulumu, miyokardiyal ve perikardiyal tutulumlar takip eder (4).

AS’ de miyokardiyal değişiklikler birçok çalışmada incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda anlamlı derecede artmış diyastolik disfonksiyon sıklığı ve yayınlanan bazı olgu bildirimlerinde de sistolik fonksiyonlarda bozulma bildirilmiştir (5-7).

İlk olarak 1998’de Heimdal ve ark. tarafından tanıtılan strain ve strain rate ekokardiyografi yöntemleri ile global fonksiyonlar yanı sıra bölgesel miyokardiyal deformasyonlar hakkında da nicel bilgiler elde edilebildiği ortaya konmuştur (8). Klasik ekokardiyografik yöntemler, ventrikül fonksiyonlarını belirlemede oldukça subjektif bilgi sağlarlar. Daha yeni ekokardiyografik yöntem olan strain ve strain rate, global ve segmental sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede daha objektif veriler sağlayabilmektedir (9).

Çalışmamızın amacı strain ve strain rate ekokardiyografi yöntemini kullanarak, AS’de subklinik miyokardiyal etkilenmeyi araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.1.1. TANIM

Ankilozan Spondilit (AS) HLA-B27 ile ilişkili etiyojisi bilinmeyen süreğen enflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle erken evrelerde sakroiliyak eklemleri etkiler ve hastalığın daha geç evrelerinde aksiyal iskeleti tutabilir. Periferik eklem tutulumu da önemli bir özellik olabilir. Hastalığa, akut anteriyor üveit (AAÜ), aort yetersizliği (AY), kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya sekonder amiloidoz (renal tutulum) gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir (1).

AS, spondiloartropatiler (SpA) grubu içinde yer alır. Bu hastalık grubu farklı belirti ve bulguları olan tek bir hastalıktan çok, birbirleri ile ilişkili ancak heterojen özellikte olan bozuklukları içerir (2). SpA'nın sınıflandırması ve ortak tipik klinik özellikleri sırasıyla Tablo I' ve Tablo II' de özetlenmiştir (1).

Tablo I: Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklar

Ankilozan Spondilit
Reiter Hastalığı veya reaktif artrit
Enflamatuvar bağırsak hastalığı artropatisi (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)
Psöriyatik artrit
Farklılaşmamış spondiloartropatiler
Jüvenil kronik artrit ve juvenil başlangıçlı spondilit

Tablo II: Spondiloartropatilerin klinik özellikleri

Tipik periferik artrit öyküsü: alt ekstremité hakimiyeti, asimetrik tutulum
Radyografik sakroileite eğilim
Romatoid Faktör (RF) negatifliği
Derialtı nodülleri ya da romatoid artrit in diğ er eklem dış ı bulgularının yokluğu
Grubun ç akış an eklem dış ı bulguları (ör nek: anterior ü veit)
Belirgin ailesel kümelenme
HLA-B27 ile iliş ki

2.1.2 TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Brodie ilk kez 1850 yılında, Fransız mezarlığında bulunan erkek bir bireyde, omurga ankilozu ve ü veiti tanımlamıştır. Almanya'dan Struempell, kalça ve omurga eklemlerinde ankiloz bulunan iki hasta bildirmiştir. (10). Bunu, Rusya'dan von Bechterew ve Fransa'dan Pierre Marie'nin olguları izlemiştir. Radyografik tetkiklerin AS tanısına girmesi, ancak 1930'lu yıllarda olmuştur. 1930'larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroileit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (1,11).

AS daha çok genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır. Erkeklerde yaklaşık 2 kat daha sık görülür. Hastalığın kadınlarda daha geç başlayıp, daha hafif seyrettiği, eklem dış ı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (1). Beyaz ırk üzerinde yapılan araştırmalarda, AS prevalansının %0,2 ile 1,4 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir (12-14). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise, SpA insidansı %1.09 iken, AS prevalansı %0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında, toplam prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği izlenmiştir (SpA için %1.05 ve AS için %0.49) (8). AS prevalansı ile HLA-B27 sıklığı arasında paralellik

mevcuttur. Genel popülasyonda, bölgesel veya coğrafi açıdan farklılıklar olmasına rağmen, hastalık ile ilişkili bir alt tip olan HLA-B27 pozitif erişkinlerin %1-2'sinde AS gelişir. AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %90 civarındadır (16).

2.1.3 ETİYOLOJİ VE GENETİK

AS'nin kesin etiyojisi bilinmemektedir. Hastalığın en iyi bilinen genetik bileşeni HLA-B27 dir. HLA-B27 alt tiplerinin tümü ile güçlü ilişkili olması, hastalığın duyarlı bireylerde, çevresel etmenlere karşı genetik olarak belirlenmiş immün bir yanıt sonucu oluştuğu tezini destekler. İngiltere'de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumunda birinci derecede önemli olduğunu düşündürmüştür (17). Bir başka çalışmada hastalığın monozygotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (18). Bu bulgular hastalığın etiyojisinde genetik faktörlerin çevresel etmenlerden çok önde olduğunu göstermektedir.

Etiyolojide bakterilerin rolü kesinlik kazanmamakla beraber, Salmonella ve Camphylobacter türü mikroorganizmaların genetik yatkınlığı olanlarda eklem semptomları ve entezite yol açtığı bilinmektedir. Klebsiella pneumoniae polisakkaritlerinin rolü konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu mikroorganizmaya karşı oluşan immunglobulin (Ig) G ve IgA antikor düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre, AS'li hastalarda ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda arttığı gösterilmiştir (19). AS'li hastaların sakroiliyak eklem (SİE) biyopsilerinde; T hücreleri, makrofajlar, transforming growth faktör-beta (TGF- β) ve yüksek düzeyde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) bulunması, bir mikroorganizmanın hastalığı tetikleme ihtimalini desteklemektedir (20, 21).

2.1.4 HİSTOPATOLOJİ

AS'de önemli patolojik değişiklikler, tendonların veya bağ kapsüllerinin kemiğe yapıştığı yerde görülür. Bu bölgelerde, sindezmozit oluşumu, vertebra cisimlerinde kareleşme, vertebra son plak yıkımı ve aşıl tendiniti görülebilir (21).

AS'de T hücrelerinin önemli bir rolü vardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılan SİE örneklerinde gerçekleştirilen immünohistolojik çalışmalar

enflamasyonlu sakroiliyak eklemlerde CD4+ ile CD8+ T hücreleri ve makrofajların varlığını ortaya koymuştur. Karakteristik miksoid infiltratlar yakınında bol miktarda TNF- α haberci ribonükleik asit (mRNA) saptanmış, yeni kemik oluşumu bölgelerinde ise TGF- β mRNA'sı bulunmuştur (22).

2.1.5 TANI KRİTERLERİ

AS tanısını koymada en önemli nokta iyi bir klinik değerlendirmedir. Bel ağrısının 40 yaşın altında başlaması, kronikleşme eğiliminin olması, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ile ağrının hafiflemesi, 30 dakika ve üzerinde sürmesi tanıda oldukça önemlidir (1). Özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene mutlaka yapılmalıdır. Hastalığın patognomonik bulgularını taşımayanlarda ve farklı merkezlerde konulan tanıları standardize etmek amacı ile tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk 1961 yılında Roma tanı kriterleri oluşturulmuştur, bunu 1966 yılında New York tanı kriterleri izlemiştir. En son 1984 yılında halen yaygın olarak kullanılan Modifiye New York tanı kriterleri oluşturulmuştur (1). Modifiye New York tanı kriterleri Tablo 3'de verilmiştir.

Modifiye New York tanı kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte tek taraflı evre 3-4 ya da iki taraflı evre 2-4 sakroileit varlığı ile kesin tanı konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da klinik kriter mevcut değilken radyolojik kriterlerin (tek taraflı evre 3-4 veya iki taraflı evre 2-4 sakroileit) saptanması ise olası AS tanısına işaret eder (11,23).

Tablo III: Modifiye New York Tanı Kriterleri (23).

1. En az üç aydır var olan, egzersizle düzeliş, istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması.
4. a. Evre 3-4 tek taraflı sakroileit
b. Evre 2-4 iki taraflı sakroileit

2.1.6 KLİNİK BULGULAR

2.1.6.1 Kas ve İskelet Tutulumu

AS'nin klinik bulguları, genellikle adölesan dönem veya genç erişkinlikte başlar. Genel popülasyonda AS'nin ilk semptomu %80 civarında bel ağrısıdır. Bu nedenle AS'de görülen bel ağrısı, mekanik bel ağrısından ayırt edilmelidir (24). AS'de görülen bel ağrısı yavaş yavaş başlayıp, giderek artan vasıftadır. Tutukluk sabah ve istirahat sonrası daha belirgin olup, en az 3 aydır mevcuttur. Yakınmalar egzersizle beraber azalır.

Ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir, lokalize edilmesi güçtür ve sinsi başlangıçlıdır. Hastalığın bu erken evresinde ağrı şiddeti fazla olabilir; sakroiliyak eklemlerde lokalizedir, ancak ara sıra iliyak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yayılabilir. Bu yansıyan ağrı siyatalji ile karışabilir. Ağrı başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir. Alt lomber bölge tutuk ve ağrılı olur. Ağrı, sabahları belde daha fazla olup, hastayı uykudan uyandırabilir. Ağrı bir tutukluk hissi ile ilişkilidir. Pek çok hasta bel ağrısı ile tutukluk arasında ayırım yapamaz. Hem tutukluk, hem de ağrı, sıcak bir duş, bir egzersiz programı veya fiziksel aktivite ile azalma eğilimi gösterir (1).

Ardışık torakal omurga tutulması, kosto-sternal ve manubrio-sternal eklemlerde entezopati oluşumu sonrası, hastalarda öksürme ve hapşırma ile artan bazen plöritik karakter gösteren göğüs ağrısı gelişebilir. AS'nin erken evresinde çoğu kez solunumla göğüs genişlemesinde hafif-orta düzeyde azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroileitin radyografik kanıtları henüz yokken göğüs ağrısı oluşabilir (24).

Bazı hastaların öncelikli şikayetleri belirli yerlerdeki eklem dışı duyarlılıklar olabilir. Bu şikayetler tendonun kemiğe yapışma yerindeki enflamatuvar bir reaksiyona (entezit) bağlıdır. Bu duyarlılığın en sık görüldüğü yerler; kosto-sternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, büyük trokanterler, iliyak kristalar, iskiyal tuberositaslar, tibiyaal tüberküller veya topuklardır (1).

Eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25 oranında kronikleşebilir. Tipik olarak kalça, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Hastaların %35'inde hastalığın bir evresinde kalçalar ve omuz eklemleri de tutulur. Jüvenil AS'de kalça eklemi tutulumu başlangıç bulgusu olarak daha sık görülür. Bu duruma 8-10 yaş arası erkek çocuklarda daha sık rastlanır. Bu çocuklar çoğunlukla HLA-B27 pozitifler, ancak anti nükleer antikor (ANA) açısından seroloji negatiftir (1).

AS'de diz eklemlerinde aralıklı olarak efüzyonlar gelişebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda da temporo-mandibüler eklem tutulumu gözlenebilir. Periferik eklem tutulumu kadınlarda görülür. Periferik eklem tutulumunun olması, hastalık aktivitesinin daha şiddetli olacağını düşündürür (2).

2.1.6.2 Eklem dışı tutulum

1. Genel Belirtiler

Yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı, iştahsızlık vb. genel belirtilere AS'de sık rastlanır.

2. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit (AAÜ) ve iridosiklit AS'nin en sık eklem dışı tutulumları olup, hastalığın seyri boyunca hastaların yaklaşık %25-30'unda

görülür (1). AAÜ, iris ve silier cismin enflamasyonu ile karakterizedir. Eklem hastalığının şiddeti ile bu tutulum arasında net bir ilişki yoktur. Göz enflamasyonu çoğu kez tek taraflı başlar, ancak bazen ataklar gözleri sırayla tutabilir. Hastalarda görme bozukluğu oluşabilir, göz kırmızı ve ağrılıdır. Erken evrede tedavi ile hastaların çoğunda 4-8 haftada ataklar sekelsiz iyileşir. Eğer tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa, arka sineşiler ve glokom gelişebilir. HLA-B27 pozitif AS hastalarında, AAÜ daha sık görülür (26).

3. Akciğer Tutulumu

AS'de akciğer tutulumu nadir ve geç bir bulgudur. Rosenow ve ark.'nın çalışmasında plöropulmoner tutulum oranı %1,3 olarak bulunmuştur (27). Akciğer tutulumu, hastalık başlangıcından yaklaşık iki dekat sonra ortaya çıkar. Bu tutulum akciğer üst loblarının yavaş ilerleyen fibrozisi ile karakterizedir. Lezyonlar kistik hale gelir, sonrasında bu kaviteler *Aspergillus* ile kolonize olarak, miçetom oluşturabilir. Hastalar, öksürük, dispne ve bazen hemoptiziden yakınabilirler (28).

Solunum semptomları olan, ancak düz radyografileri normal bulunan kişilerde, interstisyel akciğer hastalığını saptamada, yüksek çözünürlüklü BT faydalı olabilir (29).

4. Nörolojik Tutulum

AS'nin nörolojik komplikasyonları, minör travma sonucu kırığa, instabiliteye, basıya veya enflamasyona bağlı olabilir. Trafik kazaları veya minör travmalar spinal kırıklara yol açabilir. Kırıklar genellikle servikal bölgededir. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılabilir. En sık etkilenen omurlar C5-C6 ve C6-C7 dir. Eğer bu kırıklara dislokasyonda eşlik ederse, kuadriplejiye yol açabilir. Tanı konmamış kırık psödoartroza ve spondilodiskite neden olabilir (30).

RA'da olduğu gibi, enflamatuvar süreçten kaynaklanan instabilitenin bir sonucu olarak, AS'de de atlanto-aksiyal, atlanto-oksipital subluksasyonlar ve aksisin yukarı subluksasyonu oluşabilir. Kauda Equina sendromu ise nadir görülen ve yavaş ilerleyen, simetrik bir geç dönem komplikasyonudur (31,32).

5. Renal Tutulum

AS'li pek çok hastada Ig A nefropatisi bildirilmiştir. (33). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde mikroskopik hematüri ve proteinüri görülebilir (34). Amiloidoz (sekonder tip) nadir bir komplikasyondur (35).

6. Gastrointestinal Tutulum

AS'li hastaların %60'ında, terminal ileum ve proksimal kolonda subklinik mukozal enflamatuvar lezyonlar görülebilir. Çoğu hastada klinik bulguya rastlanmaz. AS'deki mukozal lezyonların, subklinik Crohn hastalığı ile ilişkili olabileceğini öne süren görüşler de vardır (36).

2.1.7 LABORATUVAR BULGULARI

AS'de spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Normal seviyelerdeki eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP, aktif hastalık varlığını dışlamaz. Hastaların %75'inde ESH ve CRP seviyeleri artmıştır. ESH ve CRP, periferik eklem tutulumlu ya da eklem dışı bulguları olan hastalarda, enflamasyon açısından daha iyi bir göstergedir (37, 38). Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albumin seviyeleridir. Hastaların %15'inde hafif derecede normokrom normositer anemi oluşabilir. Bazı hastalarda serum alkalen fosfataz (başlıca kemik kaynaklı) yüksekliği görülür. Alkalen fosfataz, hastalık aktivitesi ya da süresi ile ilişkili değildir. AS'de serum IgA'sının hafif yükselmesine sık rastlanır ve düzeyi akut faz reaktanları ile ilişkilidir (1).

RF ya da ANA pozitifliği, sinoviyal sıvı ve biyopsi analizleri spesifik değildir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda, dışkıda kan aranması faydalı olabilir. HLA-B27 pozitifliği, sağlıklı bireylerde de görülebilir. Normal popülasyonda HLA-B27 pozitifliği, %1-7 arasındadır (32). Bu nedenle HLA-B27' nin tarama amaçlı kullanılması uygun değildir.

2.1.8 RADYOGRAFİ

AS'nin tipik radyografik değişiklikleri, başlıca aksiyal iskelette, özellikle sakroiliyak, disko-vertebral, apofizer, kosto-vertebral ve kosto-transvers eklemlerde izlenir (1). Sakroileit, genellikle AS'nin en erken radyografik bulgusudur. Sakroileitin röntgen bulguları genellikle simetriktir ve subkondral kemik plağında bulanıklaşmayı takiben kemikte erozyonlar ve sklerozdan oluşur

(1). Radyografik sakroileiti New York ölçütlerine göre derecelendirmek kolaylık sağlar (Tablo 4).

Konvansiyonel düz pelvik radyografi enflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda, sakroiliyak eklemlerin değerlendirilmesinde ilk basamaktır (1). Ancak bu tekniğin sakroiliyak enflamasyonun çok erken evresinde duyarlılığı yoktur. Böyle olgularda, intravenöz gadolinyum dietilen triamin penta-asetik asit enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı sekans ile elde edilen dinamik manyetik rezonans görüntüleme, sakroileitin erken evresinde yararlı olabilir (39,40).

Tablo IV: Sakroileitin New York Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi (1).

0	Normal
1	Şüpheli
2	Minimal sakroileit
3	Orta düzeyde sakroileit
4	Ankiloz

2.1.9 TEDAVİ

AS'yi önleyen ya da kesin olarak tedavi eden herhangi bir yöntem bulunmamaktadır. Hastanın hastalığı hakkında bilinçlendirilmesi tedavinin en önemli basamağıdır. AS tedavisinde amaçlar, ağrı, tutukluk ve yorgunluğu gidermek, düzgün postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmaktır (41).

Fizyoterapi, AS tedavisinde önemli bir yere sahiptir. İlk tanı esnasında eklem açıklığını korumaya yönelik tedaviler hastaya uygulanmalı ve kendisine de bilgi verilmelidir. Hastaya bu tedavilerin ömür boyu süreceği öğretilmelidir (1). Hidroterapi, sıcak-soğuk uygulamaları, analjezik akımlar (orta-alçak frekanslı), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diyatermi) gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının giderilmesinde, eklem açıklığının korunmasında ve arttırılmasında yardımcı olan yöntemlerdir (20).

AS tedavisinde non steroid antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) etkinlik ve etkililiği tartışılmazdır. AS'li hastalarda birçok NSAİİ etkilidir ve etkinlik bağlamında birbirlerine üstünlükleri yoktur. Ağrının kontrolünde oldukça faydalı ajanlardır, ancak sürekli uygulanan NSAİİ tedavisinin, yapısal hasarın önlenmesi ve işlevsel yetiler açısından, aralıklı tedaviden daha avantajlı olduğu kesin değildir (1).

Kortikosteroidler, AS'de RA'daki kadar etkili değildir. Kortikosteroidler AS'de lokal eklem içi tedavide faydalı olabilirler. Özellikle, periferik artriti veya ilişkili enflamatuvar bağırsak hastalığı olan grupta steroid tedavisinin daha faydalı olabileceği öne sürülmüştür (42, 43) .

Sulfasalazin 1984 yılından bu yana AS'de kullanılmaktadır. Periferik artiriti olanlarda, özellikle de psöriyatik artriti bulunanlarda daha faydalı olduğu gösterilmiştir (44).

Metotreksatın, NSAİİ ve sulfasalazine yanıt alınamayan hastalarda etkili olabileceği ileri sürülmüşse de, izole aksiyal tutulumu olan hastalarda bu hususu doğrulamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır (45). Leflonomid ise bir çalışmada çok az etkin bulunmuştur (46).

AS tedavisinde daha yeni bir tedavi yöntemi olan biyolojik ajanların kullanımı giderek artmaktadır. Anti TNF- α 'nın, AS tedavisinde kullanımı faydalı bulunmuştur. İnflksimab ve etanersept gibi biyolojik ajanların, aktif AS hastalarında belirti ve bulguları düzelttiği gösterilmiştir (43, 47).

2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT VE KALP

AS'de kalp tutulumu %2-10 civarındadır (3). AS'nin en iyi bilinen kardiyak komplikasyonları, AY ve kalp ileti bozukluklarıdır. Ayrıca mitral kapak hastalığı, kardiyomiyopati (KMP) ve perikarditte görülebilmektedir (4).

1. Aort kökü ve aort kapak hastalığı

AS'de aortik tutulum hayatı tehdit eden, genellikle de geç evrelerde görülen bir komplikasyondur. Ancak nadiren de hastalığın erken aşamasında görülebilir. Aortit genellikle aort kökü ve çıkan aortayı etkiler ve de AY'ye neden

olur. Subaortik fibrotik sürecin interventriküler septuma doğru yayılması, ileti bozukluklarına yol açabilir (48).

Makroskopik değerlendirmede, aort yaprakçıklarında kalınlaşma ve kısılma, yaprakçıkların bazal kesimlerinin aşağı doğru çekilmesi ve aort kökünde genişleme saptanır. Histopatolojik incelemede ise, aort duvarının proksimalinde kalınlaşma, bu kesimde adventisya tabakasında skar dokusunda artış, medya tabakasında elastik liflerde fokal harabiyet, intimada profilerasyon izlenir. Vazo vazorumlar plazma hücresi ve lenfositler ile infiltre olup, daralmışlardır (obliteratif endarterit). Aort kapağı ile ön mitral yaprakçık arasındaki oyukta, membranöz septumu da içine alan skar dokusu oluşumuna bağlı çıkıntı (fibröz ridge) izlenmiştir (49,50).

Bergfeltd ve ark.'nın çalışmalarında, pür AY vakalarında AS varlığı araştırılmıştır. Doksan bir hastanın alındığı çalışmada çeşitli derecelerde AY'si olan hastaların %15-20'sinde AY nedeninin AS olabileceği saptanmıştır (51). Qaiyumi ve ark.'nın 100 pür AY hastası grubunda yaptıkları çalışmada, hastaların 4'ünde AS, 3'ünde de Reiter Sendromu bulunmuştur. Bu 7 hastanın hepsinde HLA-B27 pozitifdir. AS saptanan 4 hastanın 3'ünde atriyoventriküler (AV) Tam-Blok saptanmıştır (52). Kuzey Norveç'te HLA-B27 antijen pozitifliği prevalansı yüksek olan Sami toplumunda yapılan bir çalışmada, AS ile aort kapak hastalığı arasında güçlü bir ilişki saptanmışken, bu ilişki tek başına HLA-B27 antijen pozitifliği ile gösterilememiştir (53).

AS hastalarında, AY pek çok ekokardiyografi çalışmasında değerlendirilmiştir. Tucker ve ark.'nın çalışmalarında 35 AS hastasının 8'inde aort hasarı tespit edilmiştir (54). LaBresh ve ark.'nın 36 SpA' lı hastayı içeren çalışmalarında (bunların 25'i AS), 11 olguda subaortik ridge ve yaprakçıklarda kalınlaşma bildirilirken, yaş olarak eşleştirilmiş 29 normal bireyden oluşan kontrol grubunda herhangi bir ekokardiyografik anormallik tespit edilmemiştir (55). Daha yakın zamanda Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, 88 AS hastasının 4'ünde hafif ve orta derecede AY bulunmuştur (56).

Transözofageal ekokardiyografi (TEE) kalbin içyapılarını göstermede iyi bir yöntemdir. Roldan ve ark.'nın 1998'de yaptıkları bir çalışmada, 44 AS hastası TEE ile incelenmiş, hastalar ortalama 39 ± 10 ay takip edilmiştir. Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 olgu ise, kontrol grubu olarak alınmıştır. AS grubunda, aort kökü, ön ve arka duvar kalınlığı, aorto-mitral bileşke uzunluğu ve yüksekliği, aort ve mitral kapak kalınlıkları anlamlı olarak artmışken, aort kökü elastisitesi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Alınan tedavi, hastalık aktivitesi ve ciddiyeti ile kalp tutulumu arasında ilişki yokken, hasta yaşı ve hastalık süresi ile kalp tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastaların %74'ünde subaortik hörgüç, yarıya yakınında ise kapak yetersizliği (aort veya mitral) bulunmuştur. Takipte, hastaların %24'ünde yeni aort kökü ya da kapak tutulumu, %12'sinde mevcut kapak yetersizliğinin ilerlemesi gözlenirken, %20'sinde mevcut anormalliklerin düzeldiği saptanmıştır (57).

Sonuç olarak, AS'de aort kapak tutulumu sanılanın aksine oldukça sıktır. Aort kapak tutulumu hastalık süresi ve yaş ile ilişkili olup, kapak fonksiyonlarında düzelme veya progresyonla seyredebilir.

2. Mitral Kapak Hastalığı

AS'de mitral kapak tutulumu aort kapak tutulumuna göre daha azdır. AS'de mitral yetersizliği (MY), subaortik hörgüç oluşumu nedeniyle, anterior kapakçığın hareketinin kısıtlanmasına bağlı olabilir ya da AY sonucu gelişen sol ventrikül dilatasyonuna ikincil olarak ortaya çıkabilir (4, 49, 50). Roldan ve ark.'nın çalışmalarında, aort ve mitral kapak tutulumu arasında sıklık farkı bulunamamıştır (52). Mitral kapak prolapsusu, AS'de normal popülasyona göre artmıştır (57, 58).

AS'de bu kadar sık kapak tutulumu olmasına rağmen, bu hastalıkla ilgili bildirilmiş enfektif endokardit vakası yalnızca bir tanedir. Bunun nedeni muhtemelen kayıtlara geçirilmemesidir (59).

3. İleti Bozuklukları

AS'de tipik ileti bozukluğuna neden olabilecek faktörler, fibrotik lezyonların aortadan başlayıp interventriküler septuma ilerlemesi sonucu, sinoatriyal (SA) nod ve AV nod arterlerinin daralmasıdır (49, 57).

Bergfeldt'in çalışmasında, 15 yıldan az süreli hastalarda ileti bozukluklarının prevalansı %3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 15 yıldan uzun süreli hastalarda bu oran %9'dur (62).

Nitter-Hauge ve ark.'nın 30 hastada yaptıkları ve elektrofizyolojik çalışmayı (EFÇ) da içeren araştırmalarında, AV ileti bozukluğuna %48 oranında rastlanmıştır. Bunların % 30' u 1.Derece AV-Blok ve geçici Mobitz Tip 1 2.Derece AV-Blok, %10'u AV-Tam Blok, %3'ü atriyal fibrilasyon, %3'ü ise geçici SA bloktu. EFÇ'de bloğun yeri, His demetinin proksimali olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, ileti bozukluğu ile hastalık süresi arasında ilişki saptanmazken, AY varlığı ile anlamlı ilişki bulunmuştur (60).

Bergfeldt ve ark.'nın rastgele seçilmiş 223 kalıcı kalp pili (KKP) takılı erkek hastayı inceledikleri çalışmalarında, %15-20 olguda KKP takılma nedeninin HLA-B27 antijenine bağlı ileti bozukluğu olduğuna karar verilmiştir (50, 61). İkiyüz yirmi üç hastanın 19'unda (%8,5) sakroileit, 15'inde (%6,7) AS saptanmıştır. Bu oran normal İsveç popülasyonundan 15 kat fazladır ve ilginç olarak bu hastaların % 50'si henüz AS tanısı almamıştır (50). Bergfeldt ve ark. aynı çalışma grubunda diğer seronegatif SpA'lerin tanı kriterlerine uyan 13 hasta daha saptadılar. Bu saptamadan sonra tekrar yaptıkları değerlendirmede, 223 hastanın 28'inde (%12,6) seronegatif SpA bildirdiler. Bu 28 olgunun %85'inde HLA-B27'yi pozitifliği (56). Başka bir çalışmada KKP takılı 83 SpA'lı erkek hastada HLA-B27 pozitifliği %17 bulunmuştur (62). 85 KKP takılı kadın hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise, erkeklerde görülen bu anlamlı ilişki ortaya çıkmamıştır (63).

Moller'in AS hastaları ve akrabalarında AV ileti zamanını araştırdığı çalışmasında, 99 AS hastasının ve onların 132 akrabasının EKG'leri incelenmiştir. AS hastalarının 4'ünde, akrabalarının sadece 1'inde 1. Derece AV- Blok saptanmıştır. AAÜ atağı geçirenlerde, PR intervali anlamlı olarak daha uzun

bulunmuştur (64). Bir olgu sunumunda ise, 2 erkek kardeşinde AS bulunan HLA-B27'si pozitif, romatolojik rahatsızlığı bulunmayan bir bireyde AV-Tam Blok geliştiği rapor edilmiştir (65). Çalışmalar AV-Blok gelişen hastaların en azından bir kısmında HLA-B27 antijeninin sorumlu olabileceğini göstermektedir. HLA-B27 pozitif bireylerin KKP'ye ihtiyaç duyma olasılıklarının, negatif bir bireye göre 6-7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (62).

Bergfeldt ve ark. bir başka çalışmalarında, AV-Tam Bloklı 12 hastanın 10'unda AV-Blok yerini His hüzmelerinin üstünde (intranodal) saptamışlardır (66). Edinilmiş AV-Blokların % 80'nin His huzmesi içerisinde veya altında olduğu düşünülürse, AS'de gelişen AV bloğun diğer edinilmiş bloklardan farklı özelliklere sahip olduğu anlaşılabılır (50).

AS hastalarında yapılan EFC' de, sinüs nod toparlanma zamanında uzama ve sinüs duraklamaları tespit edilmiştir (58, 60, 66). SA nod arterindeki tıkaçıcı endarterit bunun nedeni olabilir (50).

Toussirost ve ark., AS'li hastalarda otonomik bozukluklara dikkat çektikleri çalışmalarında, AS'li hastaların kalp hızlarında normal bireylere göre küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Kalp hızındaki bu artış, ESH ve CRP seviyeleri ile ölçülen hastalık aktivitesi ile ilişkili idi. Yazarlar bu otonomik disfonksiyonun prognozu negatif yönde etkileyen ileti bozukluklarına ve aritmilere neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (67). Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, otonomik fonksiyonları belirlemede kalp hızı değişkenliği (HRV) kullanılmış ve AS'li hastalarla normal bireyler arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın bilinen kısıtlılıkları, hasta grubunun oldukça genç olması ve büyük bir kısmının otonomik disfonksiyonun ilerlemesini durdurabilecek antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi görmüş olmalarıdır (68). Kaya ve ark.'nın 28 AS hastasında otonomik kardiyak fonksiyonları araştırdıkları çalışmalarında kalp hızı toparlanma zamanı ve HRV, hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (69). Borman ve ark., 20 AS'li hastada elektrofizyolojik ve klinik olarak otonomik fonksiyonları araştırmışlardır. Hastalarda, HRV'ye, ayakta durmaya kalp hızı cevabına (HRS), ayakta durmaya sistolik, izometrik egzersize diastolik kan basıncı cevaplarına, sempatik deri

cevabına (SSR) ve RR interval değişkenliğine (RRIV) bakılmıştır. HRV, HRS, ortalama RRIV değerleri, AS grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Otonomik fonksiyonun klinik belirteçleri (HRV, HRS, ayakta durmaya sistolik kan basıncı cevabı, izometrik egzersize diyastolik kan basıncı cevabı) daha aktif hastalığa sahip AS hastalarında daha düşük bulunmuştur. HRV değerleri ile BASDAI ortalama skorları ve CRP seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır. Ortalama SSR latansları (gecikme) ile BASDAI ortalama skorları ve CRP seviyeleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Sonuç olarak, Borman ve ark.'nın yaptığı çalışmada, AS'li hastalarda semptom olmasa bile subklinik parasempatik disfonksiyon varlığı ortaya konmuştur (70).

4. Miyokart Tutulumu

AS ve KMP arasındaki ilişki çok iyi tanımlanamamıştır (71). Bu konuda yapılan ilk çalışma Takkunen ve ark.'nın 1970 yılında gerçekleştirdikleri kontrol grubu olmayan, klinik, elektrokardiyografik ve radyografik verilerle yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada, hastaların %51'inde KMP tespit edilmiştir (6). Bu yüksek oran daha sonraki çalışmalarda gösterilememiştir. Ribeiro ve ark.'nın 1984 yılında M-Mod ekokardiyografi yöntemi ile yaptıkları çalışmada, AS'li hastaların %18'inde sol ventrikül kontraksiyonlarında azalma, %20'sinde pre-ejeksiyon periyodu/sol ventrikül ejeksiyon zamanında (PEP/LVET) düşüş saptanmıştır (5). AS'de miyokart tutulumunun patofizyolojisini anlamada köşe taşı çalışma, Brewerton ve ark.'na aittir. Bu çalışmada 30 erkek AS hastası ve 40 postmortem hastanın miyokardiyal histopatolojik incelemeleri yeniden gözden geçirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik görüntülerinde fark izlenmemiş, ancak, IVRT ve en küçük ventrikül çapından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre (MD-MVO) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Postmortem miyokardiyal incelemede, hücrelerarası bağdokusunda, özellikle de retikülün liflerde, anlamlı derecede artış saptanmıştır (7).

Bilinen kalp hastalığı olmayan, 21 AS hastasının alındığı başka bir çalışmada, hastalara iki boyutlu ekokardiyografi yapılmış, istirahat ve egzersizde radyonüklid anjiyografi uygulanmıştır. AS'li hastaların diğer ekokardiyografik parametrelerinde fark yokken, tepe doluş hızına kadar geçen

süre (akselerasyon zamanı) yüksek, egzersizle ortaya çıkan tepe doluş hızındaki artma ise düşük bulunmuştur (73).

Çalışkan ve ark.'nın çalışmalarında, 40 kişilik AS ve 35 kişilik kontrol grupları, diyastolik fonksiyonlar ve koroner akım rezervi (CFR) açısından değerlendirilmiştir. AS grubunda A dalgası yüksek, E/A oranı düşük saptanmış, mitral E dalgası deselerasyon zamanı (DT) ve IVRT, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış bulunmuştur. Hastaların yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ve TNF- α seviyeleri, CFR ile bağımsız ilişkili bulunmuştur (74).

Okan ve ark., AS'de diyastolik fonksiyonları, 45 hastada doku Doppler görüntüleme (TDI) kullanarak araştırmışlardır. Çalışmada 33 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede TDI, miyokart performans indeksleri (MPI) ölçülmüş ve sağ ventrikül fonksiyonları da ayrıca değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile kontrol grubunda 4 hastada diyastolik disfonksiyon saptanırken, AS grubunda 6 hastada diyastolik disfonksiyon bulunmuştur. TDI ile AS hastalarının 22'sinde, kontrol grubu olgularının 6'sında diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Sağ ventrikül fonksiyonlarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Sol ventrikül MPI ve TDI MPI, AS grubunda daha yüksek bulunmuştur (75).

Genellikle ciddi kalp yetersizliği ile sonuçlanan sekonder amiloidoza bağlı infiltratif KMP, AS hastalarında nadir de olsa bildirilmiştir (76, 77). Amiloid A ilişkili amiloidoz yeterli tedavi edilmeyen AS, RA ve bunun gibi kronik sistemik hastalıkların seyrinde yaklaşık %5 civarında görülür (76). Genellikle böbrekleri etkiler, bunun yanında kalpte de amiloid birikimi görülebilir (78). Kalpte amiloid birikiminin klinik olarak ortaya çıkması oldukça nadirdir. Amiloidoza ikincil KMP prognozu oldukça kötüdür (79,80). Yeni sonuçlanan bir çalışmada, geç gadolinyum manyetik rezonans görüntüleme ile amiloid birikiminin yüksek oranda saptanabileceği gösterilmiştir (81).

Lui ve ark., KMP tanısı alan AS'li 4 olguluk bir seri yayınlamışlardır. Hastalarda KMP'ye neden olabilecek herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir.

İlginç olarak 4 hastadan 2'sinde AS tedavisi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düzelme sağlanmıştır. AS'de enflamatuvar sürecin erken tedavisi, KMP gelişimini önlemede veya KMP kliniğini düzeltmede etkili olabilir (71).

5. Perikart Tutulumu

AS'de perikart tutulumu oranı birçok eski çalışmada %1'i geçmez. Shah ve ark.'nın çalışmalarında, 24 erkek AS hastasının 10'unda minimal perikardiyal efüzyon, 5'inde kronik perikardiyal değişiklikler tespit edilmiştir (82). Alves ve ark.'nın çalışmalarında ise, hastaların %7,5'inde perikardiyal kalınlaşma, %5'inde perikardiyal efüzyon saptanmıştır (58). Erkan ve ark.'nın olgu sunumlarında ise AS'li ve akciğer tutulumu da olan bir hastada perikardiyal efüzyon tespit edilmiş, yüksek doz steroid ile perikardiyal ve plevral efüzyonlarda gerilemeler saptanmıştır (83). Son yayınlar, AS'de perikardiyal tutulumun sıklığında bir artışa işaret etmektedirler.

6. Koroner arter hastalığı

Dünyada ölümlerin en sık nedenlerinden olan koroner arter hastalığının yeni risk faktörlerini tanımlamayabilmek için pek çok uğraş verilmektedir. Romatizmal hastalıklarda görülen sistemik enflamasyonun, koroner arter hastalığının oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu kabul edilmektedir (84).

Bergfeldt ve ark.'nın çalışmalarında, HLA-B27'leri pozitif olup, romatizmal ve kardiyak tutulum gösteren hastaların serumlarında trombosit kümelenmesinde artış görülmüştür. Bu duruma, HLA-B27'leri pozitif ancak kardiyak ve romatizmal tutulum görülmeyen grup ile HLA-B27'leri negatif, ne kardiyak ne de romatizmal tutulum göstermeyen grupta rastlanmıştır. Trombosit kümelenmesinde artış, kanda bulunan ve bu kümelenmeyi uyaran birtakım faktörlere bağlanmıştır. Trombosit kümelenmesindeki artışın tıkalıcı, endarterit gelişiminde rol alabileceği öne sürülmüştür (85).

Han ve ark., 1843 kişilik AS hastasını 7348 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çapraz kesitsel kayıt çalışmalarında, iskemik kalp hastalığı oranını AS'de yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada, 3066 PsA'lı hasta, 12.264

kontrol vakası ile karşılaştırılmıştır. İskemik kalp hastalığı PsA'lı hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur (86). Kanada'da yapılan diğer bir kayıt çalışmasında ise, PsA'lı hastalarda akut miyokart enfarktüsü, normal popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur (87).

2.3 DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

TDI, doku hareketinin Doppler ekokardiyografi ile görüntülediği bir ultrasonografik yöntemdir. Doppler ekokardiyografide hareketli hedeflerin hızları kayıt edilir ve görüntülenir. Doppler ekokardiyografi ile kan akım hızı ölçülürken, hareketli hedef yapıları eritrositler oluşturmaktadır. Doppler ekokardiyografide kaydedilen hızlar, TDI ile kıyaslandığında oldukça yüksektir. Bu nedenle Doppler ultrason cihazları, miyokart dokusunun düşük hızlarını kaydedecek ve kan akımının ürettiği yüksek hızları reddedecek şekilde değişikliğe uğratılmışlardır, bu nedenle TDI'da yüksek kesit hızına ihtiyaç duyulmaktadır (88).

Doku Doppler görüntülemenin avantajları (89, 90):

1. Transdüser, incelenen bölgeler arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için, kötü iki boyutlu görüntüye rağmen iyi doku doppler sinyalleri alınabilir.
2. Hareket halindeki bir dokunun 3 dinamiği olan hız, ivme ve yer değiştirme, doku doppler ile nicel olarak ölçülebilir.
3. Pulsed doku Dopplerin yüksek zamansal çözünürlüğü nedeniyle, hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik olaylar, nicel olarak incelenebilir.
4. Miyokardın hem global, hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonları, nicel olarak değerlendirilebilir.
5. Ön yük değişikliklerinden etkilenmez.

Doku Doppler görüntülemenin dezavantajları (89, 90) :

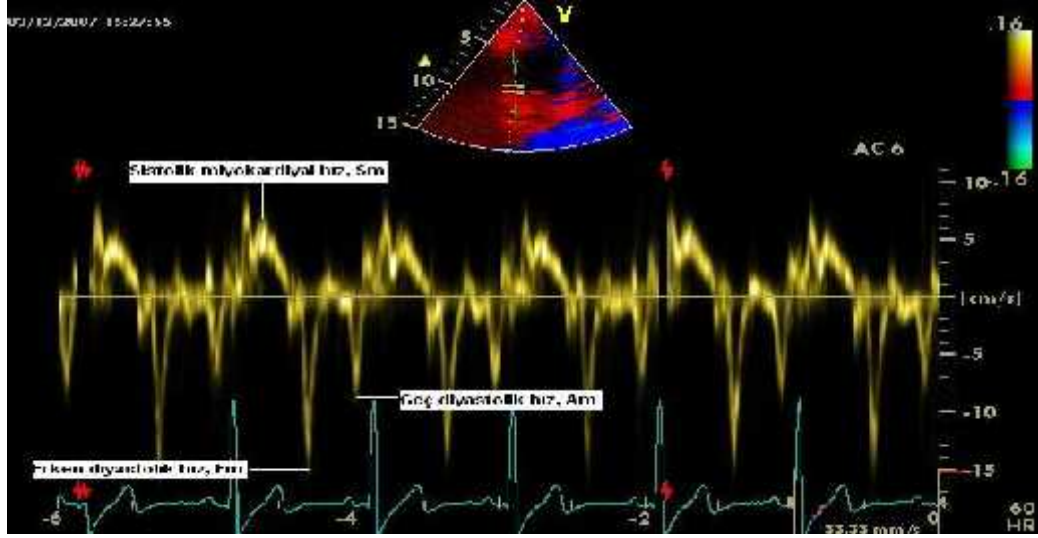
1. Farklı markalı ekokardiyografi cihazlarında, farklı kalitede doppler sinyalleri alınır.

2. Miyokardiyal Doppler hızları, kalbin kendi çevresindeki hareketlerinden ve komşu segmentlerin itme-çekme etkisinden etkilenebilmektedir.
3. Kalbin rotasyon hareketlerinden etkilenebilmektedir.
4. En önemli dezavantajı açı bağımlı olmasıdır.

TDI, cihaz üzerindeki ilgili düğmeye basılarak aktifleştirilir. TDI seçildikten sonra, işlem aynen pulsed-wave Doppler uygulamasına benzemektedir. Farklı olarak, TDI kazanç ayarı, kan akımı Doppler kayıtlarında kullanılan kazanç ayarından daha düşük tutulmalıdır ve hız skalası daha düşük aliasing (görüntü kayması) hızı olacak şekilde (yaklaşık 20-30 cm/s veya daha düşük) ayarlanmalıdır. Bazı ultrason üniteleri tüm bu ayarları TDI modu seçildiğinde otomatik olarak yapmaktadır. Doku hızları otomatik olarak renklendirilir: kırmızı renk dokunun hareketinin transdüserine doğru olduğunu, mavi renk ise doku hareketinin transdüserden uzaklaştığını gösterir (88). Şekil 1’de normal bir bireyin TDI kaydı görülmektedir.

TDI, miyokardiyal hareket hızlarını ölçerek, sol ventrikülün bölgesel veya global fonksiyonlarını belirlemede kullanılan önemli bir tekniktir (91). TDI yüksek çözünürlük ile bölgesel miyokardiyal hareket ve deformasyonunu detaylı olarak inceleme imkanı sunar (92).

Görüntü kalitesi iyi olmayan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek güç olabilir. Böyle hastalarda TDI ile mitral anülüsünden elde edilen velosite ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında iyi bir bağlantı vardır. Hastaların %95’inden fazlasında mitral anüler velosite ölçülüp, değerlendirilebilmektedir (93).



Şekil 1. Normal bireyde doku Doppler kaydı (117).

Greenbaum ve ark., sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyen en önemli değişkenin miyokardiyal liflerin anatomik yerleşimi olduğunu göstermişlerdir (94). Miyokardiyal kas lifleri longitudinal ve sirküferansiyal olmak üzere iki tip yerleşim gösterirler. Longitudinal lifler, fibröz apekten fibröz AV ringe kadar uzanırlar ve başlıca subendokardiyal bölgede, sol ventrikül serbest duvarının subepikardiyal tabakasında ve papiller kaslarda bulunurlar, septumda yer almazlar (94, 95). Sol ventrikülün longitudinal akstaki hareketi temel olarak subendokardiyal lifler ile olur (96). Erken sistol sırasında longitudinal liflerin kısalması, sirküferansiyel liflerden önce olur ve izovolümetrik kasılma fazı sırasında sol ventrikül kavitesi daha küresel duruma gelir (96). Sirküferansiyel lifler, sol ventrikül serbest duvarının orta tabakalarında bulunurlar. İnterventriküler septumda büyük oranlarda yer alırlar ve özellikle sol ventrikül bazalinde belirgin olan bir sfinkter sistemi oluştururlar. Esas olarak sol ventrikül ejeksiyonundan sorumludurlar. (94-97).

TDI'da elde edilen dalgalar şöyledir: ilk dalga pozitif bir dalga olup, pre-ejeksiyon ve sistolik kasılma sırasındaki Sm dalgasıdır, takip eden dalgalar ise izovolümetrik gevşeme sonrası diyastolik doluş periyodundaki Em ve Am dalgalarıdır (93). (Şekil 1)

Tablo 5: TDI'nın Kardiyoloji de kullanım alanları

1. Sol ventrikül global ve segmental fonksiyonlarının değerlendirilmesinde
2. Miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde
3. Miyokardiyal reversibilitenin değerlendirilmesinde
4. Sol ventrikül dışı kardiyak yapıların değerlendirilmesinde (sağ atriyum, sol atriyum vb.)
5. Konstrikatif perikardit ve restriktif kardiyomiyopati ayırıcı tanısında
6. Kalp boşlukları ve pulmoner arterdeki basınçların tayininde
7. Aksesuar ileti yollarının tayininde
8. Kalp transplantasyon rejeksiyonu ve dissenkroninin tespitinde

Mitral anüler velosite, global sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ortalama mitral anüler velositenin $\geq 7,5$ cm/s olması %79 duyarlılık, %88 özgüllük ile sol ventrikül sistolik fonksiyonunun korunmuş olduğunu gösterir. Ancak, mitral anüler kalsifikasyonu olan, mitral kapak replasmanı yapılanlarda ve mitral ring operasyonu geçirenlerde ölçüm yapılamamaktadır (8).

TDI, Kardiyoloji'de oldukça geniş bir alanda kullanılmaktadır. Başlıca kullanım alanları tablo 5'de özetlenmiştir (98).

2.4 DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Altmışbeş yaş ve üstü bireylerde hastaneye yatışın en sık nedeni kalp yetersizliğidir. Genelde kalp yetersizliği bulgularını ve semptomlarını açıklamak için, araştırmacılar sistolik fonksiyon anormalliklerine odaklanmışlardır. Buna karşın, diyastolik fonksiyon anormallikleri de kalp yetersizliği gelişimini hızlandırmakta ve prognozu etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 5 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmaktadır. Bunların yaklaşık

yarısında, kalp yetersizliğinin asıl nedeni, korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile birlikte görülen diyastolik disfonksiyondur (88, 99, 100).

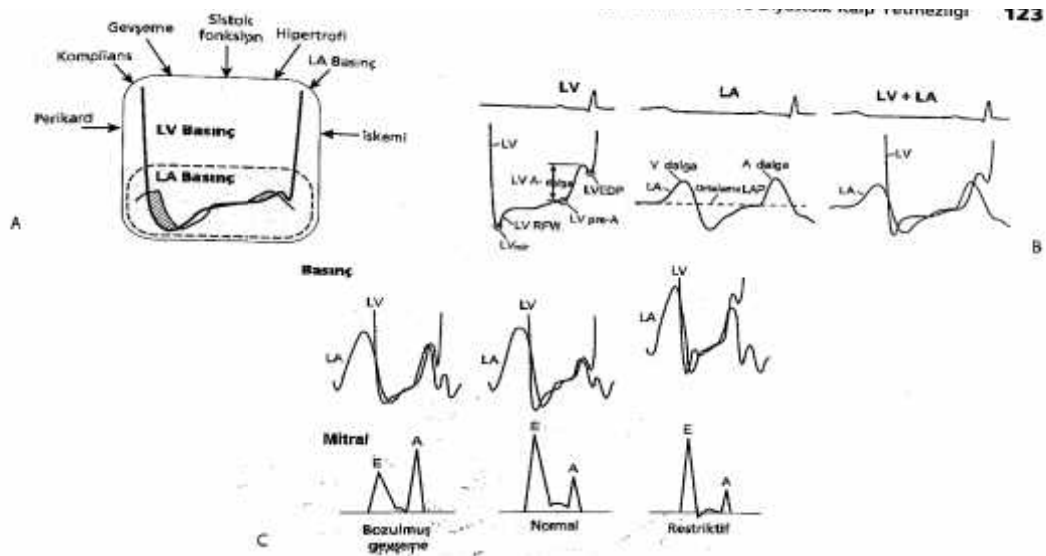
Normal diyastolik fonksiyon, istirahat ve egzersizde ventriküllerin diyastolik basınçlarında anormal artışlar olmadan, onların yeterli doluşuna imkân sağlar. Yeterli miktarda diyastolik doluş, Frank Starling mekanizması sonucu normal atım hacmini sağlamaktadır. Diyastolik olayın başlangıcı, miyokardiyal rölaksasyondur. Bu, enerji bağımlı bir olaydır ve kontraksiyon sonrası erken diyastol döneminde, sol ventrikül içinde hızlı bir şekilde basınç azalmasına neden olmaktadır (88).

Aktif miyokardiyal rölaksasyon sonucu, sol ventrikül basıncı sol atriyum basınç düzeyinin altına iner ve mitral kapak açılır, erken diyastolik doluş başlar. Normalde erken diyastolik doluşun esas belirleyicileri, elastik recoil ve sol ventrikülün normal rölaksasyonudur, sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Sol ventrikül doluşunun yaklaşık %80'i bu fazda gerçekleşmektedir. Hızlı doluşun sonucunda, sol ventrikül basıncı artar ve sol atriyum basıncını geçer. Pozitif transmitral basınç gradiyenti azalır ve bu durum mitral giriş akım hızının azalması ile sonuçlanır. Pozitif transmitral basınç gradiyenti ve akım hızı, geç diyastolde gerçekleşen atriyal kontraksiyon ile tekrar sağlanır. Geç diyastolde gerçekleşen atriyal kontraksiyon, normal kişilerde, sol ventrikül doluşunun %15-20'sini oluşturur (88).

Transmitral basınç gradiyentlerinin değişimi, mitral giriş Doppler velositeleri ile doğru orantılıdır. Bu velositeler, diyastolde sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınçların ilişkisini yansıtmaktadır (101, 102). Üç tip miyokardiyal lif bulunduğu bilinmektedir. Bunlar longitudinal, radyal ve dairesel liflerdir. Normal miyokardiyal rölaksasyon, bu liflerin koordineli hareketleri sonucu oluşmaktadır. Bu hareketler ile kalp bükülür (twisting) veya tersini yapar. Ekokardiyografide miyokardın longitudinal hareketleri kolayca izlenebilir. Miyokardiyal rölaksasyon sonucu, sol ventrikül kavitesi uzar ve lateral olarak genişler (88). Mitral anülusun longitudinal hareketi, miyokardiyal rölaksasyonun hızını yansıtır (103). Mitral anülüsün hızı, TDI ile kayıt edilebilir. Mitral anüler

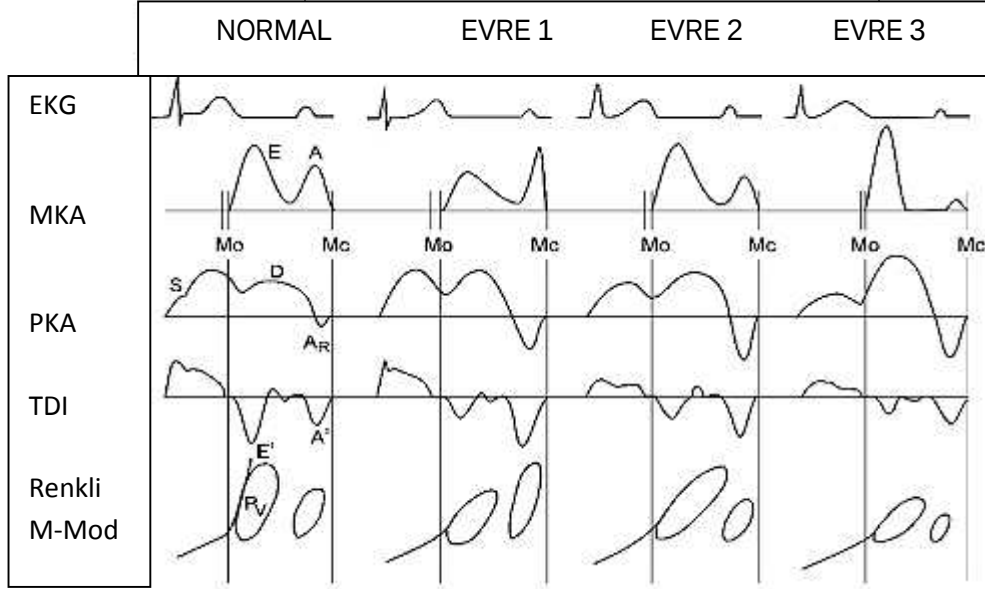
hızın saptanması, diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde temel bir parametre haline gelmiştir (104-106).

Her bireyde, sol ventrikül'ün erken ve geç diyastolde doluş oranları, elastik recoil (suction), miyokardiyal rölaksasyon hızı, odacık kompliyansı ve sol atriyum basıncına bağlıdır. Kalp hastalığı durumunda bu değişkenler, hastalığın seyrine, bazal diyastolik özelliklere ve sol ventrikül hacmine bağlı olarak etkilenebilirler. Çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan transmitral basınç gradiyenti sol ventrikül doluş paternini oluşturur. (Şekil 2). 2D ekokardiyografik işlem sonrası, sol ventrikül diyastolik doluş mitral akım hızları incelenerek değerlendirilebilir. Bu hızlar, transmitral basınç gradientini gösterirler (Şekil 2) (88). Birçok hastada sol ventrikül diyastolik doluş paterni, 2D ekokardiyografi ve mitral giriş akım kayıtları ile tespit edilebilir. Bununla birlikte, diyastolik doluşun tam değerlendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmini için, doku Doppler, pulmoner ven Doppler, hepatik ven Doppler ve mitral giriş akımının renkli M-mod görüntülemesi gerekebilmektedir (Şekil 3).



Şekil 2. A ve B: Sol ventrikül diyastolik doluş basınçlarının değerlendirilmesi, C: Sol ventrikül ve sol atriyum basınç ilişkisi ve buna karşılık gelen üç farklı diyastolik doluş paternindeki mitral giriş akım hızları

Diyastolik fonksiyonların evrelendirilmesinde, ekokardiyografi en fonksiyonel tanı metodudur. Şekil 3 ve Tablo 6’da kalbin diyastolik fonksiyonlarının TTE ile evrelendirilmesi gösterilmiştir (88,128).



Şekil 3. Diyastolik disfonksiyonun evrelemesi (MKA: Mitral kapak akımı, EKG: elektrokardiyografi, PKA: Pulmoner kapak akımı, TDI: Doku Doppler görüntüleme, Mo: Mitral kapak açılımı, Mc: Mitral kapak kapanması)

Tablo 6: Diyastolik disfonksiyonun evrelendirilmesi (88).

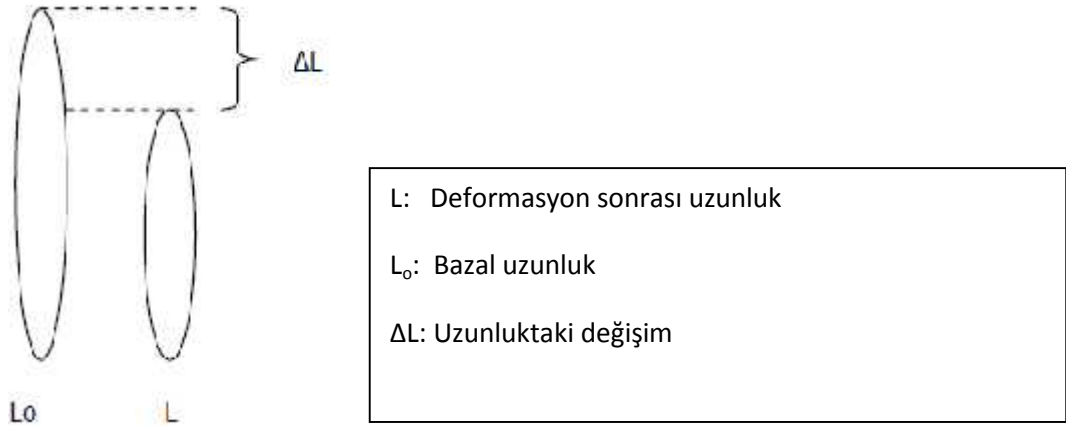
	Normal	Evre 1	Evre 2	Evre 3
PW-Doppler (cm/sn)	DT: 140-240	DT > 240	DT 140-240	DT<140
	E/A: 0,75-1.5	E/A< 0.75	E/A 0.75-1.5	E/A >1.5
TDI	E/E' < 15	E/E' < 15	E/E' ≥ 15	E/E' ≥ 15
Renkli M-Mode (cm/sn)	Vp > 0.45	Vp ≤ 0.45	Vp ≤ 0.45	Vp ≤ 0.45

(PW: Pulse wave, DT: Deselerasyon zamanı, E: E Dalga hızı, A:A dalga hızı TDI: Doku Doppler görüntüleme, Vp: Mitral akım propagasyon velositesi)

2.5 STRAIN VE STRAIN RATE EKOKARDİYOĞRAFI

Bundan yaklaşık 10 yıl öncesine kadar, M-Mod, 2D ve Doppler ekokardiyografi yöntemleriyle elde edilen verilerle sınırlı bir anatomik ve fonksiyonel kalp değerlendirilmesiyle yetinmekteydik. Son yıllarda bilgisayar, görüntü işleme ve ultrason teknolojilerinde kaydedilen hızlı gelişmeler sayesinde, bir yandan zamansal ve uzaysal görüntü keskinliğinde artış sağlanırken bir yandan da ekokardiyografik görüntünün içerdiği bilgi çeşitliliğinin artışı ve daha önemlisi bu bilginin sayısal, grafiksel ya da görsel olarak analiz edilebilmesi ve ölçülebilmesi gerçekleşti. İkincil harmonik görüntüleme ile 2D görüntülerde sağlanan iyileşme, paralel görüntü işleme teknolojisi ile görüntü yenilenme hızında kaydedilen artış ve nihayet doku Doppler temelli parametrik görüntüleme teknikleri sonucu kalp kasının hareket ve/veya deformasyon miktarı ve hızının ölçülebilir hale gelmesi, son on yılda ekokardiyografi alanında sağlanan devrim niteliğindeki gelişmelerdir (106).

Strain, kuvvetin maddede oluşturduğu boyutsal deformasyonun nicel göstergesidir. Strese ya da uygulanan kuvvete bağlı olarak nesnelerin bazal boyutlarında oluşan görece değişiklik olarak da tanımlanabilir. Strain sembolü olarak S veya epsilon (ϵ) kullanılır. (Şekil 4) (9,107-112).



Şekil 4. Miyosit kontraksiyonu ile meydana gelen deformasyon ve strain (117).

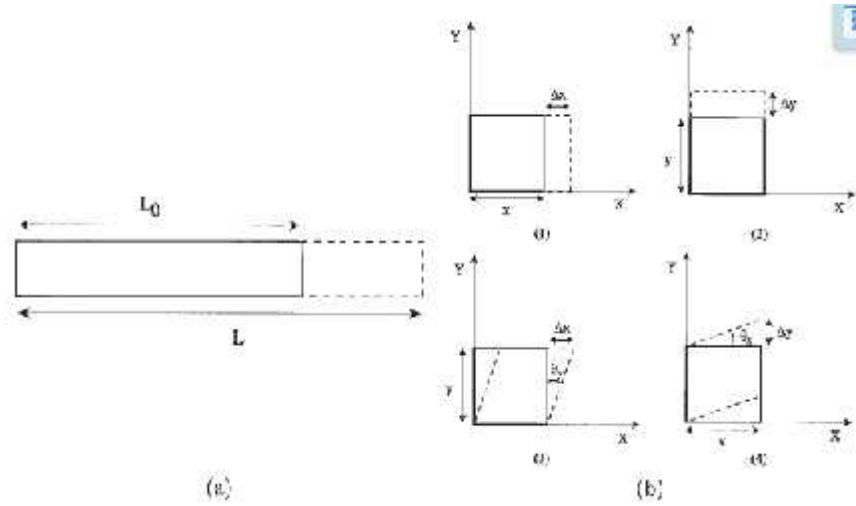
Nesnenin bazal haline göre uzaması pozitif strain, kısalması ise negatif strain olarak tanımlanır ve genellikle yüzde olarak ifade edilir. Eğer nesnenin

bazal uzunluğu biliniyor ve deformasyon lineer ise strain aşağıda belirtildiği gibi langrangian formülle hesaplanır ve “langrangian strain” adını alır (106).

$$\epsilon = (L-L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$$

Ancak miyokardda çalışılırken olduğu gibi, nesnenin bazal uzunluğunun bilinmediği durumlarda, belli bir zaman aralığında (t_0-t) nesnenin boyutlarında meydana gelen anlık değişim oranı hesaplanır ve bu “Eularian ya da doğal strain” olarak adlandırılır ve ϵ_N şeklinde gösterilir (106).

İki boyutlu nesnelerde ise, 2 adet normal strainin yanında, 2 adet ‘shear’ vardır ve böylece 2 boyutlu nesnelerde 4 farklı yönde strainden bahsedilir (Şekil 5b). Üç boyutlu nesnelerde ise 9 farklı yönde strainden bahsedilir (106).



Şekil 5. a: Tek boyutlu nesnenin iki farklı deformasyonu b: iki boyutlu nesnenin dört farklı deformasyonu. L_0 , nesnenin başlangıç uzunluğu; L , nesnenin uygulanan yük sonrası uzunluğu

Strain rate (SR) lokal miyokardiyal deformasyon hızını temsil eder (107). SR olarak ifade edilir ve aşağıdaki formülle gösterilir (106). Birimi s^{-1} dir.

$$SR = \Delta t / \Delta \epsilon$$

S ve SR ekokardiyografinin, doku Doppler temelli ve gri skala temelli olmak üzere iki farklı kullanım şekli vardır (106).

1. Doku Doppler temelli strain:

Temelde, 2D gri skala görüntüleri ile eş zamanlı kaydedilmiş TDI verilerini içermektedir. Belirli bir alan ve sürede eş zamanlı olarak kaydedilen nicel bir bilgi -örneğin doku hızları ve yönü- bu alandaki tek bir piksele ait sayısal bir eğri olarak gösterilebilir veya alanın tümü yarı nicel bir renk haritasıyla sunulabilir. Parametrik görüntüleme sayesinde, aynı TDI hız bilgisinden yukarıda temel prensip ve formülleri açıklanmış olan diğer görüntü biçimleri türetilir. SR görüntü elde etmek için, renkli TDI tekniği ile 2D görüntü alanında, sabit uzunluktaki iki nokta arasında velosite gradiyenti hesaplanır. Bu yöntem, doğal strain ile tam olarak aynı olmasa da yakın sonuç vermektedir. Bu şekilde elde edilen SR verilerinin zaman integralinin alınması ile S bilgisine ulaşılır (106).

2. Gri skala temelli strain (Speckle tracking) :

Miyokarttan yansıyan ultrason dalgaları, rastgele ve düzensiz parlak noktalar oluştururlar. Bu parlaklıklar, miyokardın hareketi ile nispeten şekillerini koruyarak farklı konumlara geçerler, bir siklus boyunca parlaklıkların takip edilmesi ile hareket-zaman eğrisi oluşturulur. Segment sınırlarına otomatik olarak yerleştirilen örneklem alanları sayesinde, istenilen segmentin deformasyonu ve böylece strain değeri hesaplanabilir. Bu yöntem, açı bağımlılığı olmamasının yanında aynı uzun eksen görüntüde longitudinal ve transvers hareketleri tanımlayabilir. İyi bir ölçüm için yüksek kesit hızları gerekli olmasına rağmen yöntemin lateral çözünürlüğü düşüktür ve kesit hızı arttıkça bu belirginleşir. Bu sebeple teknik günümüzde en iyi 50-70 frame/sn hızlarında kullanılabilmektedir ve bu da tekniğin temporal çözünürlüğünü kısıtlamaktadır (106).

ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Optimal S/SR ölçümü için, miyokardiyal duvarlar açık olarak belirlenmeli, miyokart ve çevre yapılar ayırt edilmelidir. En iyi sonuç için, transdüser eksenini miyokart duvarı ile paralel olmalıdır (107).

Elde edilen miyokardiyal velosite ve deformasyon eğrileri değişik kesit hızlarında farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, S/SR kayıtlarının en yüksek kesit hızı değerlerinde alınması gereklidir. Ölçümlerde tavsiye edilen minimum kesit hızı 70 frame/s olup, sıklıkla 200 frame/s kullanılmaktadır. Bu değerlere ulaşabilmek için görüntü penceresi sadece ölçüm yapılacak duvar segmentini içerecek şekilde daraltılmalıdır. Açı ile ilişkili hataları en aza indirebilmek için, görüntü sektörün merkezine alınmalı ve ölçüm yapılacak duvar segmenti transdüserle paralel olacak şekilde düzenlenmelidir (109).

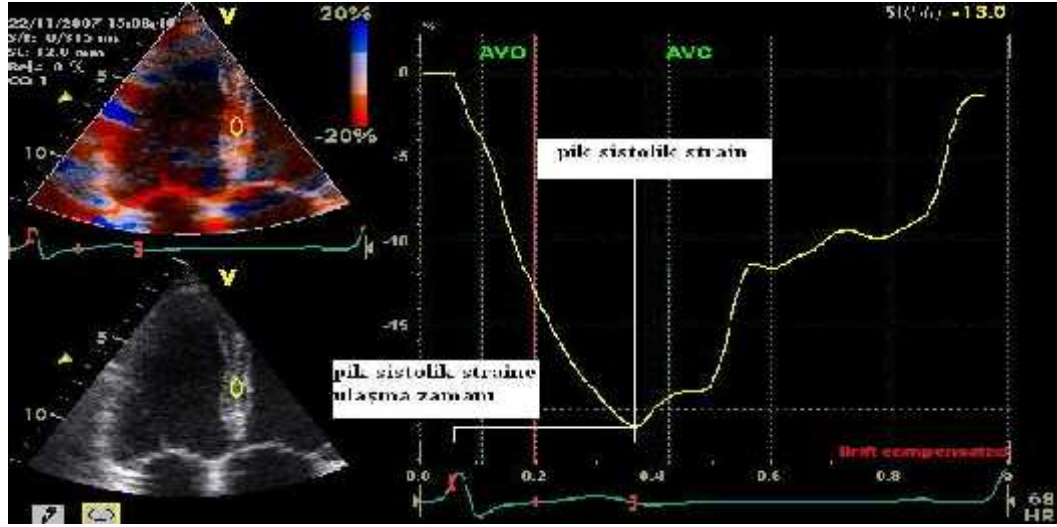
Miyokart dışı alan ve yapılara ait renk artefaktlarının oluşumundan kaçınılmalıdır. Solunum tutulması sağlanarak görüntü ayrışmaları en aza indirilebilir (112).

Pulsed wave Doppler ile sol ventrikül çıkış yolundan alınan kayıttan, QRS kompleksinin başlangıcından aort kapağının kapanmasına (AKK) kadar geçen süre hesaplanır. AKK süresi, mekanik sistolün sonlanımını gösteren önemli bir belirteçtir (108). S, referans olarak kullanılan noktanın, diyastol sonu ve sistol sonu arasındaki deformasyon büyüklüğünü ifade eder (110). Düzenli ritimlerde ardışık 4, aritmilerde 8 kardiyak siklus kaydedilir. Şekil 6'da orta infero-septal segmentten alınan strain örneği verilmiştir.

S/SR ölçümlerinde sıklıkla 2-20 mm boyutlarında örnek hacim kullanılmakla birlikte, büyüklük ölçüm yapılacak ilgili bölgeye göre ayarlanabilir. Örnek volümün konulduğu alan seçilmiş miyokart ile sınırlandırılmalı ve bu alanın dışına çıkılmamalıdır.

Özetle;

- Apikal 2,3 veya 4 boşluk görüntüleri kullanılarak, longitudinal S,
- Parasternal kısa aks görüntülerde posteriyor duvar kullanılarak, radyal S,
- Parasternal kısa aks görüntülerde lateral duvar kullanılarak, sirkumferansiyel S, değerlendirilebilir (109, 113).



Şekil 6. Orta infero-septal segmentten alınan strain örneği. (AVO: aort kapak açılımı; AVC: aort kapak kapanısı) (117).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, 2011 yılı Ocak ve Şubat aylarında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın katkıları ile Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda izlenen, modifiye NewYork AS tanı kriterlerini taşıyan 30 AS hastası alındı. Bu hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında kısaca bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hastanın 1'i dışlama kriterlerine sahip olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Kalan 29 hasta, hasta grubunu oluşturdu. Hastane personeli ve tıp eğitimi gören öğrenciler arasından seçilen, bilinen kalp-damar ve sistemik hastalığı olmayan 26 sağlıklı gönüllü de kontrol grubunu oluşturdu. Hastalardan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alındı.

Hasta ve kontrol grupları olarak alınan bireylerden, kardiyolojik ve romatolojik geçmişleri ön planda olmak üzere, ayrıntılı öykü alındı, sistem sorgusu yapıldı. Daha sonra vital bulgular kaydedilip, kardiyovasküler ve diğer sistem muayeneleri yapıldı. Öykülerinde bilinen konjenital, romatizmal, kapak, koroner, miyokardiyal ve perikardiyal hastalığı olanlar, ritm ve ileti bozukluğu bildirenler, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını etkileyen ya da ölçüm sonuçlarını değiştirme olasılığı bulunan ilaç kullananlar, çalışma dışı bırakıldı. Altmış yaş üstü ve 18 yaş altında olanlar, hipertansiyon, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus ve malignitesi bulunanlar, kronik ya da sistemik hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların, hastalık aktivitelerini belirlemek amacı ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğinde rutin kontroller esnasında periferik kandan bakılan ESH ve CRP değerleri ile hastaların BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji İndeksi (BASMI) hesaplanarak kullanıldı. Aynı kandan hastaların lipit değerleri ve böbrek fonksiyon testleri çalışıldı. Daha önceden bir doktor tarafından diabetes mellitus tanısının konması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları örnek alınarak açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması ile hastalar diyabetes

mellitus olarak kabul edildiler. Hipertansiyon, JNC VII kılavuzuna göre, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya herhangi bir antihipertansif ilaç alımı olarak tanımlandı.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere 12 derivasyonlu EKG çekildi. EKG’de kalp hızı, ritim, aks, PR mesafesi, QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgası değerlendirilerek, ölçümler ve yorumlar kaydedildi.

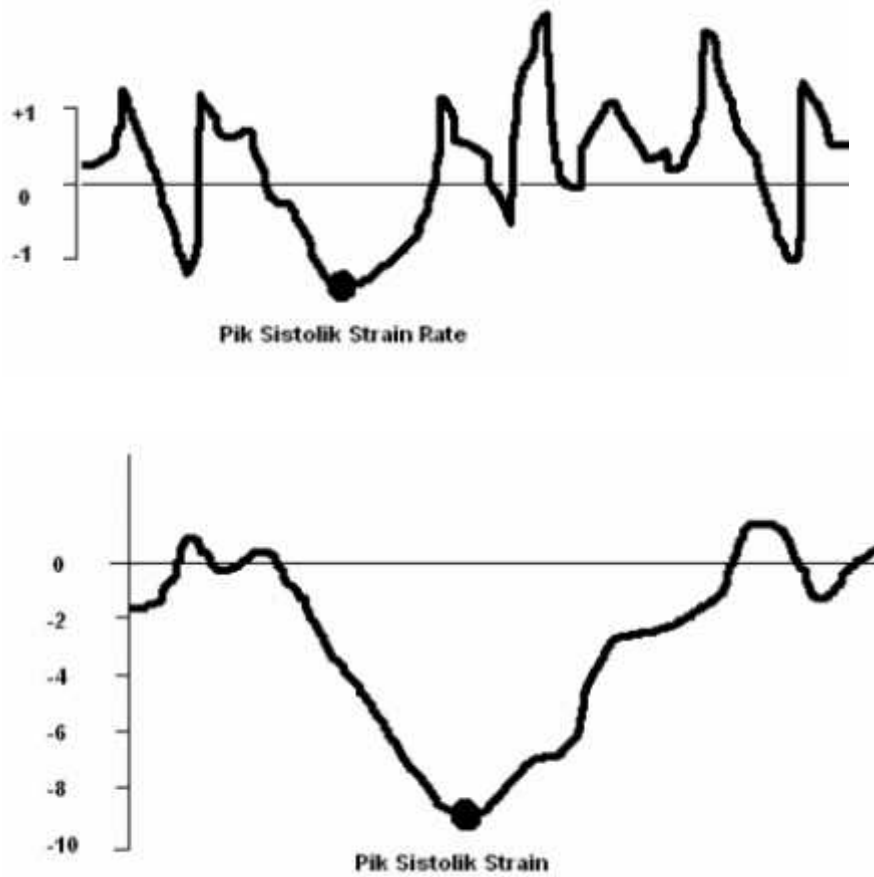
Ekokardiyografi ve Doppler incelemeleri, Phillips HD 11 XE (Germany, 2008) ekokardiyografi cihazı ile 3,5 MHz’lik transdüser kullanılarak yapıldı. Bütün ekokardiyografik işlemler aynı operatör tarafından gerçekleştirildi. Hastalar elektrokardiyografik olarak monitörize edildikten sonra, ekokardiyografik görüntüler uygun kazanç ayarları yapılarak, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, dört ve üç boşluk yaklaşımları kullanılarak elde edildi. Kardiyak ölçüm ve hareketlerin değerlendirilmesinde, M-Mod, 2D, pulsed wave Doppler ve renkli Doppler teknikleri kullanıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği’nin önerileri doğrultusunda yapıldı (114).

AY şiddetinin derecelendirilmesi, parasternal uzun eksen de kaçan akım çapının aort kapağı düzeyinde anülüs çapına oranlaması ile yapıldı (115). MY şiddeti ise, kaçak akım alanının, atriyum alanına oranlaması ile derecelendirildi (116). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için, apikal görüntü penceresinde mitral kapağın üzerine pulsed wave Doppler işareti (örnek volüm) konarak, hızların en yüksek, akımların en net izlenebildiği bölgeden E ve A dalgası hızları, E dalgası deselerasyon süreleri, E/A oranları ölçülerek kaydedildi. IVRT, aortik akımın sonlanması ve mitral akımın başlaması arasındaki sürenin ölçülmesi ile bulundu.

TDI, apikal dört boşluk görüntülemeye mitral anülüsün septum ve lateral duvarlarla birleştiği kesimlerden elde edildi. Hasta ve kontrol gruplarında, segmental duvar hareket bozukluğuna neden olabilecek etmenler, mümkün olduğunca elimine edildiğinden TDI ölçümleri 2 nokta ile sınırlı tutuldu.

Sol ventrikül longitudinal S ve SR ölçümleri için, doku hız görüntüleme modunda ekspiryum sonunda nefes tutma sırasında, apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntülerden her birinde, en az 4 kardiyak siklusu içerecek şekilde ve 160–210 frame/sn hızında olmak üzere hareketli görüntü alınarak, kayıt yapıldı (113). Kayıtlar Strain Quantification (Phillips Co. USA) yazılımı ile çalışıldı.

Ölçüm hatalarının yüksek olmasından dolayı apikal kesimlerden ölçüm alınmadı ve 8 segmentten veri toplandı, her bir segmentte pik sistolik S ve pik sistolik SR ölçümleri yapıldı (Sekil-7).



Şekil 7. Pik sistolik strain ve strain rate değerleri (117).

3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerdendirmede, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı (version 10.0 SPSS Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Kategorik değışkenler yüzde olarak, sayısal değışkenlerden normal dağılım gösterenler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Çalışma gruplarındaki olgu sayıları 30'un altında olduğundan, gruplar arasındaki farkı değerdendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık ise $p < 0.05$ düzeyinde değerdendirildi.

IV. BULGULAR

Modifiye New York AS tanı kriterlerini karşılayan 23 erkek, 6 kadın, toplam 29 hasta ile 6 kadın ve 20 erkekten oluşan, toplam 26 kişilik kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada, her iki grubun yaş, cins, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları gibi genel özellikleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n = 29)	Kontrol Grubu (n = 26)	P
Yaş (yıl)	39,86 ± 9,38	39,00 ± 11,96	0,432
Cinsiyet (E/K)	23/6	20/6	0,832
% E/K	79,32 / 20,68	76,92 / 23,08	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	23,35 ± 3,28	23,79 ± 1,78	0,973
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	114,16 ± 5,05	108,50 ± 8,37	0,107
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	69,17 ± 10,70	66,19 ± 6,29	0,293

E: Erkek K: Kadın, kg: kilogram, m: metre, mmHg: milimetreciva. (p<0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 8,3 ± 5,65 yıl idi. Hastaların fiziksel aktivitelerini gösteren BASDAI, BASMI, BASFI hastalık aktivite indeksleri, sırası ile 2,47 ± 1,64, 2,53 ± 2,24, 2,53 ± 1,73 olarak hesaplandı. Hastaların hepsi hastalıklarına yönelik tedavi almakta idi. Sulfasalazin kullanımı 13 kişi (% 34,21), indometasin kullanımı 9 kişi (% 23,68), biyolojik ajan kullanımı 16 kişi (% 42,11) olarak tespit edildi. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi ve tedavi özellikleri tablo 8 ve 9’da verilmiştir.

Tablo 8: Hasta Grubunun Ortalama Hastalık Aktivite İndeksleri

Değişkenler	BASDAI	BASFI	BASMI
Değerler	2,47 ± 1,64	2,53 ± 1,73	2,53 ± 2,24

Tablo 9: Hasta Grubunun Tedavi Özellikleri

Değişkenler	Ortalama hastalık süresi (yıl)	Sulfasalazin	İndometasin	Biyolojik Ajan
Değerler	8,3 ± 5,65	13 (% 34,21)	9 (% 23,68)	16 (% 42,11)

Hasta ve kontrol gruplarının EKG verileri karşılaştırıldığında, ortalama kalp hızı hasta grubunda $74,75 \pm 10,62$ atım/ dakika, kontrol grubunda $67,69 \pm 7,58$ atım/dakika bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$). Ortalama PR intervali ve QRS kompleksi süreleri arasında fark gözlenmedi. Hasta grubunda 2 kişide (%6,89) inkomplet sağ dal bloğuna rastlanırken, 1 kişide ise komplet sağ dal bloğu (%3,44) tespit edildi. Kontrol grubunda ise dal bloğuna rastlanmadı. Her iki grupta da AV-Blok saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının EKG özellikleri tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10: Hasta ve Kontrol Gruplarının EKG Özellikleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n = 29)	Kontrol Grubu (n = 26)	P
Hız (atım/dk)	74,75 ± 10,62	67,69 ± 7,58	0.004*
PR intervali (sn)	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0,234
QRS (sn)	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0,412
Sağ Dal Bloğu (Komplet)	1	0	0,113
Sağ Dal bloğu (İnkomplet)	2	0	0,097

*: İstatistiksel olarak anlamlı, sn: saniye, dk: dakika. (p<0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri tablo 11’de görülmektedir. Hasta ve kontrol gruplarının açlık kan glukozu, serum kreatinini, lipit değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Hasta grubunda ortalama ESH düzeyi $21,89 \pm 17,57$ olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki ortalama ESH değeri ise $17,57 \pm 4,52$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). CRP değerleri hasta grubunda $1,82 \pm 2,35$ mg/dL, kontrol grubunda ise $0,63 \pm 0,23$ mg/dL tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0,04).

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Özellikleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n= 29)	Kontrol Grubu (n= 26)	P
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	87,57 ± 10,61	90,86 ± 7,63	0,244
Kreatinin (mg/dL)	0,73 ± 0,12	0,75 ± 0,20	0,160
Total Kolesterol (mg/dL)	177,24 ± 9,05	183,04 ± 9,66	0,330
HDL Kolesterol (mg/dL)	39,54 ± 6,76	42,32 ± 6,92	0,105
LDL Kolesterol (mg/dL)	100,92 ± 23,45	104,41 ± 8,88	0,463
Trigliserit (mg/dL)	119,75 ± 35,35	127,69 ± 31,41	0,063
Sedimentasyon	21,89 ± 17,57	17,57 ± 4,52	< 0,01*
CRP (mg/dL)	1,82 ± 2,35	0,63 ± 0,23	0,04*

*: İstatiksel olarak anlamlı, mg/dL: miligram/desilitre, (p<0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta ve kontrol gruplarının M-mod ve 2D ekokardiyografi ile elde edilen ölçüm değerleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki olguların diyastol ve sistol sonu çapları, septum ve arka duvar kalınlıkları ile LVEF'leri ve aort çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Sağ ventrikül diyastol çapı (p=0,009) ve sol atriyum çapı (p=0,046) ise hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Aort kapak tutulumu açısından bakıldığında, hasta grubunda 1 hastada 2. derecede AY ve aort dilatasyonu, 4 hastada ise aort kapakta kalınlaşma olmak üzere toplam 5 hastada (%17,24) aort kapak tutulumu izlendi. Kontrol grubunda ise aort kapak tutulumu izlenmedi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı tespit edildi ($p=0,039$). Hasta ve kontrol gruplarında mitral kapak tutulumu izlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarının aort kapak tutulum özellikleri ve ekokardiyografik ölçümleri tablo 12’ de verilmiştir.

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n= 29)	Kontrol Grubu (n= 26)	P
Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (mm)	21,10 ± 3,57	23,71 ± 3,63	0,009*
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (mm)	49,10 ± 4,61	48,14 ± 4,43	0,401
Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı (mm)	30,64 ± 3,29	30,28 ± 3,28	0,428
İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Kalınlığı (mm)	10,52 ± 1,23	9,71 ± 1,39	0,310
Arka Duvar Diyastol Sonu Kalınlığı (mm)	10,10 ± 1,02	9,40 ± 2,03	0,273
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	66,99 ± 5,18	64,56 ± 12,42	0,692
Aort Kökü Genişliği (mm)	29,14 ± 3,78	27,60 ± 27,60	0,127
Sol Atriyum Çapı (mm)	37,86 ± 3,65	33,13 ± 2,60	0,046*
Aort Kapak Tutulumu	5 (% 17,24)	0	0,039*

*: İstatistiksel olarak anlamlı, ($P<0,05$ düzeyinde anlamlı).

Hasta ve kontrol gruplarında, diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için yapılan ölçümlerden elde edilen ortalama E hızı, A hızı, E/A oranları, deselerasyon zamanı ölçümlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diyastolik değişkenlerden IVRT değeri, hasta grubunda $96,24 \pm 11,99$ msn, kontrol grubunda $82,31 \pm 10,98$ msn olarak tespit edildi. Hastalarda IVRT değeri, istatistiksel olarak anlamlı artış gösteriyordu ($p < 0,001$). TDI tekniği ile elde edilen veriler karşılaştırıldığında, septal ve lateral anülüs üzerinden alınan S, E ve A dalga hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunda diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı 7 idi (%24,13). Kontrol grubunda ise diyastolik disfonksiyon gözlenmedi. AS'deki artmış diyastolik disfonksiyon oranı, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,02$). Diyastolik fonksiyonlar ve doku Doppler ölçümleri tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Diyastolik Fonksiyon ve Doku Doppler Görüntüleme Ölçümleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n=29)	Kontrol Grubu (n=26)	P
E Hızı (cm/sn)	81,71 ± 17,01	77,64 ± 16,57	0,516
A Hızı (cm/sn)	68,51 ± 15,10	63, 66 ± 13,69	0,121
E/A Oranı	1,19 ± 0,34	1,21 ± 0,29	0,126
Deselerasyon Zamanı (msn)	193,17 ± 31,72	205,23 ± 23,43	0,110
İzovolümetrik Rölaksasyon Zamanı (msn)	96,24 ± 11,99	82,31 ± 10,98	<0,001*
Septal S hızı (cm/sn)	9,01 ± 1,06	7,87 ± 1,46	0,125
Septal E hızı (cm/sn)	9,33 ± 2,37	11,57 ± 2,70	0,128
Septal A hızı (cm/sn)	9,21 ± 1,44	9,96 ± 1,26	0,095
Lateral S hızı (cm/sn)	9,31 ± 1,95	9,17 ± 1,57	0,380
Lateral E hızı (cm/sn)	13,23 ± 2,76	14,58 ± 2,89	0,057
Lateral A hızı (cm/sn)	11,40 ± 2,53	9,89 ± 2,39	0,060
Diyastolik Disfonksiyon	7 (% 24,13)	0	0,02*

*:İstatistiksel olarak anlamlı, cm/sn: santimetre/saniye (p<0,05 düzeyinde anlamlı).

Sol ventriküle ait S ve SR verileri, toplam 8 segmentten elde edildi. Toplam 55 kişide 440 segment değerlendirildi. Apikal segmentler açığı uygunsuzluğu nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, bazal antero-lateral, mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal anterior S değerleri, hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Global sol ventrikül sistolik fonksiyonun bir göstergesi sayılabilecek olan ortalama sol ventrikül S hızı da hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta ve Kontrol Gruplarının Strain Ekokardiyografi Sonuçları.

Segment	Hasta Grubu (n = 29)	Kontrol Grubu (n= 26)	P
Bazal antero-lateral	-22,76 ± 5,25	-25,75 ± 4,58	0,039*
Mid antero-lateral	-17,58 ± 6,11	-21,63 ± 5,14	0,036*
Bazal infero-septum	-20,42 ± 3,32	-23,21 ± 4,97	0,028*
Mid infero-septum	-20,54 ± 2,36	-22,11 ± 1,86	0,096
Bazal anterior	-20,70 ± 6,33	-23,89 ± 7,10	0,044*
Mid anterior	-18,81 ± 5,33	-22,07 ± 6,00	0,104
Bazal inferior	-19,05 ± 6,18	-21,95 ± 7,41	0,210
Mid inferior	-20,31 ± 4,22	-22,02 ± 3,12	0,102
Ortalama Sol Ventrikül Strain	-20,02 ± 4,88	-22,82 ± 5,02	0,040*

*:İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta ve kontrol gruplarının SR değerleri karşılaştırıldığında ise, mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal inferior ve ortalama sol ventrikül SR değerleri, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta ve Kontrol Gruplarının Strain Rate Ekokardiyografi Sonuçları

Segment	Hasta Grubu (n=29)	Kontrol Grubu (n=26)	P
Bazal antero-lateral	-2,30 ± 0,30	-2,40 ± 0,33	0,064
Mid antero-lateral	-1,85 ± 0,18	-2,07 ± 0,22	0,043*
Bazal infero-septum	-2,10 ± 0,43	-2,12 ± 0,32	0,034*
Mid infero-septum	-1,93 ± 0,24	-2,22 ± 0,11	0,076
Bazal anterior	-2,19 ± 0,21	-2,57 ± 0,30	0,089
Mid anterior	-2,18 ± 0,19	-2,26 ± 0,24	0,104
Bazal inferior	-1,85 ± 0,16	-2,13 ± 0,32	0,029
Mid inferior	-1,83 ± 0,22	-2,15 ± 0,28	0,107
Ortalama Sol Ventrikül Strain Rate	-2,02 ± 0,24	-2,24 ± 0,26	0,026*

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05 düzeyinde anlamlı).

V. TARTIŞMA

AS'li hastalar, normal popölasyona göre, 1,6-1,9 kat artmış mortaliteye sahiptirler. AS hastalarındaki kardiyak mortalitenin %20-40 civarında olduğu tahmin edilmektedir (118,119). Bu hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalitenin nedeni net olarak bilinmemekle beraber, kronik enflamatuvar sürecin ve otoimmünitenin rol oynadığı gösterilmiştir (120). AS hastalarında kardiyak tutulum, ortalama %2-10 olarak bildirilmektedir (3).

Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama yaşı $39,86 \pm 9,38$ /yıl idi. Hasta grubunda, erkek/kadın oranı 3,83 idi. AS'nin erkeklerde 2-3 kat fazla olduğunu göz önüne alırsak, sonucumuz kabul edilebilirdir (61). Hasta ve kontrol gruplarında, erkek ve kadın oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Hastalık aktivitesine yönelik olarak sorgulanan BASDAI, BASFI ve BASMI değerleri, sırası ile $2,47 \pm 1,64$, $2,53 \pm 1,73$, $2,53 \pm 2,24$ idi. Hastalık aktivitesine yönelik olarak bakılan ESH değerleri ise, hasta grubunda $21,89 \pm 17,57$, kontrol grubunda ise $17,57 \pm 4,52$ idi. CRP değerleri ise, hasta grubunda $1,82 \pm 2,35$, kontrol grubunda $0,63 \pm 0,23$ mg/dL idi. ESH ve CRP değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p değerleri sırası ile $< 0,01$ ve $0,04$). Bu sonuç, hasta grubunda aktivite gösteren olguları dikkate aldığımızda, beklenen bir bulguydu.

Hasta ve kontrol grupları arasında, kan lipit düzeyleri, açlık kan glukozu ve serum kreatinin değerleri açısından bir farklılık saptanmadı. Serum kreatinin değerinin böbrek fonksiyonlarını tam olarak yansıtamaması, çalışmamızın bir eksiğı olarak görülebilir, ancak hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının düşük olması, böbrek işlev bozukluğuna işaret edecek herhangi bir öykülerinin ya da risk faktörlerinin bulunmayışı, bu eksikliğin etkisini azaltabilir.

Çalışmamızda ortalama yaş, hasta grubunda $39,86 \pm 9,38$ /yıl iken, kontrol grubunda $39,00 \pm 11,96$ /yıl idi. Hasta ve kontrol grupları, kardiyovasküler hastalık

yönünden görece daha az risk gösteren yaş grubunda bulunmaktadır. Çalışmamıza 60 yaş üstü hastaları almadık. Bununla amacımız, gerek diyastolik fonksiyonları, gerekse sistolik fonksiyonları olumsuz etkileyen kardiyovasküler hastalıklara sahip olma riskini en aza indirmektir. Bu şekilde, kardiyak fonksiyonları değerlendirirken mümkün olduğunca pür AS etkisini incelemeyi planladık.

Hasta ve kontrol gruplarında, ventrikül boşluk çapları ve duvar kalınlıkları açısından diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmadık (73, 121, 122). Çalışmamızda, ekokardiyografik değişkenlerden sol atriyum çapı, hasta grubunda daha büyük tespit edildi. İkibin yılında AS hastalarında kardiyak tutulumu araştıran bir çalışmada, benzer şekilde sol atriyum çapı kontrol grubuna göre anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Onlar bu sonucu, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda etkilenen ilk kalp boşluğunun sol atriyum olmasına ve AS'nin de diyastolik disfonksiyona yol açmasına bağlamışlardır (123). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun etiyopatogenezini dikkate alırsak, bu açıklama makul gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda sağ ventrikül diyastol sonu çapında, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış gözlenmiştir. AS ile ilgili diğer çalışmalara baktığımızda, böyle bir sonuçla karşılaşmadık. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmakla beraber, her iki gruptaki değerler normal sınırlar içerisindeydi. AS'de sağ ventrikül genişlemesine yol açabilecek pulmoner hipertansiyon gelişimi, ortalama hastalık süreleri göz önüne alındığında, pek mümkün gözükmemektedir. Bilindiği üzere, AS'de akciğer tutulumu, oldukça geç ortaya çıkan bir komplikasyondur (27). Bunun yanı sıra AS'nin sol ventrikül fonksiyonlarını da etkilediği bilinmektedir. Aynı mekanizmalarla, sağ ventrikül fonksiyonlarında da bozulma yapıyor olması muhtemeldir. Bu bulgumuzun başka çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyacı vardır.

AS'de aortik tutulum, hayatı tehdit eden ve genellikle de geç evrelerde görülen bir komplikasyondur, ancak nadiren de olsa, AS'nin erken aşamasında da görülebilir. Aortit, genellikle aort kökü ve çıkan aortayı etkiler ve AY'ye neden

olur. AS'de aort kapak tutulumu genellikle yetersizliğe yol açar, darlığa neden olmaz. (48-50).

Bergfeldt ve ark.'nın çalışmasında, 91 AY hastasının %15-20'sinde, AY nedeninin AS olabileceği saptanmıştır (51). Qaiyumi ve ark.'nın 100 AY hastası ile yaptıkları çalışmada, 4 AS ve 3 Reiter sendromu tespit edilmiştir (52). Roldan ve ark.'nın 1998'de 44 AS hastası ile yaptıkları çalışmada, hastalar TEE ile incelenmiştir. Hastaların %74'ünde subaortik hörgüç, yarıya yakınında kapak yetersizliği (aort veya mitral) bulunmuştur. Yaklaşık 10 aylık izlemde, hastaların %24'ünde yeni aort kökü ya da kapak tutulumu, %12'sinde ise mevcut anormalliklerde düzelme gözlenmiştir (57). Sanılanın aksine, AS'de aort kapak tutulumu, oldukça sık gözükmetedir. Bizim çalışmamızda, aort kapak tutulumu %17,24 olarak bulunmuştur. Bu değer, yukarıda bahsettiğimiz çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, aort kapak tutulumu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,039$).

AS'de mitral kapak tutulumu, aort kapak tutulumuna göre daha azdır. AS'de MY, AY'ye ikincil sol ventrikül genişlemesine bağlı oluşabilir (4, 49, 50). Mitral kapak prolapsusu, normal popülasyona göre daha sıktır (57,58). Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında MY saptanmamıştır. Bunun nedenleri, hasta grubunun yaş ortalamasının MY gelişecek kadar ileri olmaması ve hasta sayımızın az olması olabilir.

Bergfeldt ve ark.'nın çalışmasında, 15 yıldan az AS tanısı olan hastalarda, ileti bozukluklarının prevalansı %3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, 15 yıldan daha fazla hastalık süresine sahip olanlarda, bu oran %9'dur (61). Nitter-Hauge ve ark' nın 30 hastada yaptıkları EFÇ'yi de içeren çalışmalarında, AV ileti bozukluğu %48 oranında tespit edilmiştir (%30'u I. Derece AV-Blok) (61). Standart EKG'nin kullanıldığı bir çalışmada, I. Derece AV-Blok hastaların sadece %4'ünde saptanırken (64), EFÇ'ninde kullanıldığı başka bir çalışmada, hastaların %30' unda I. Derece AV-Blok ve geçici Mobitz tip 1 II. Derece AV-Blok, %10'unda Tam AV-Blok bulunmuştur (60).

Çalışmamızda, hasta grubundaki EKG bozukluklarını ortaya çıkarabilmek için, standart 12 derivasyonlu EKG kullandık. Hasta grubunda, 2'si inkomplet olmak üzere, 3 hastada sağ dal bloğuna rastlandı. Kontrol grubunda ise, dal bloğu yoktu. Hasta ve kontrol gruplarının PR intervalleri, ORS süreleri benzerdi. Çalışmanın standart EKG, holter EKG veya EFÇ ile yapılmasına bağlı olarak, çalışmalarda ileti bozukluğu prevalansı farklılıklar göstermektedir (4, 50, 66).

Çalışmamız, holter EKG ve/veya EFÇ gibi bir yöntemle kombine edilebilse ve hasta sayısı daha yüksek olsaydı, literatürde belirtilen oranların elde edilmesi muhtemeldi. EKG bulgularından sadece kalp hızı, hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (hasta grubunda kalp hızı $74,75 \pm 10,62$ atım/ dakika, kontrol grubunda ise $67,69 \pm 7,58$ atım/dakika, ($p=0,004$)). Bu fark, Toussiro ve ark.'nın yapmış olduğu, hastalık aktivitesinin arttığı dönemlerde parasempatik aktivite artışına bağlı olarak kalp hızının arttığını öngören çalışma ile uyumludur (67).

AS'de diyastolik fonksiyonlar, birçok çalışmacı tarafından araştırılmıştır. AS' de miyokart tutulumunun patofizyolojisini anlamada önemli bir çalışma olan Brewerton ve ark.'nın çalışmasında, hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik görüntülerinde fark izlenmemiş ancak, IVRT ve MD-MVO hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (7).

Çalışkan ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada da, A dalgası, E/A oranı sınırdan yüksek saptanırken, mitral E dalgası, DT ve IVRT, kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur (74).

Okan ve ark.'nın TDI'nın da kullandığı çalışmada, konvansiyonel ekokardiyografide 6 AS hastasında diyastolik disfonksiyon saptanırken, TDI ile AS hastalarının 22'sinde diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (75).

İkibin yılındaki bir tez çalışmasında da, AS hastaları kardiyak tutulum ve diyastolik fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. TDI'nın da kullanıldığı çalışmada, 29 AS hastasının 17'sinde diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir (123).

Çalışmamızda da hastalar diyastolik disfonksiyon açısından incelenmiş, konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ve TDI görüntüleri alınmıştır. Hastaların konvansiyonel Doppler ekokardiyografi verilerinden E hızı, A hızı ve DT, hasta ve kontrol gruplarında benzerdi, sadece IVRT hasta grubunda anlamlı derecede uzamıştı ($p<0,001$). TDI kayıtları karşılaştırıldığında ise, lateral ve septal mitral anülüs S, E ve A hızlarında anlamlı farklılık görülmemiştir. Hasta grubunda 7 kişide (%24,13) diyastolik fonksiyonlarda bozulma mevcutken, kontrol grubunda diyastolik disfonksiyon yoktu. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı idi. Kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermekle beraber, çalışmamızda diyastolik fonksiyon bozukluğuna, diğer çalışmalara göre biraz daha az rastlandı. Biz bunu, hasta grubundaki yaş ortalamasının daha düşük olmasına ve hastalık süresinin uzun olmamasına bağladık.

AS' de miyokardiyal fonksiyonları inceleyen ve sonuçları birbiri ile çelişen pek çok çalışma mevcuttur. Takkunen ve ark.'nın 1970 yılında yayınlanan çalışmalarında, AS hastaları miyokardiyal fonksiyonlar açısından, radyografik ve klinik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında dilate KMP saptanmıştır (6). Ribeiro ve ark.'nın 1984 yılında AS hastalarındaki M-mod ekokardiyografi çalışmasında ise, %18 oranında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmuştur (5). Daha sonra 2D ve Doppler kaynaklı, birçok çalışma yapılmış ancak, sistolik fonksiyonlarda anlamlı bir bozulma tespit edilmemiştir (7, 55, 57, 58, 73, 121). Ancak Lui ve ark.'nın 2011 yılında yayınladıkları 4 olguluk AS serisinde, hastalarda KMP'ye neden olabilecek herhangi bir bozukluk tespit edilmemiştir. İlginç olan ise, 2 hastada AS tedavisi sonrası EF'de düzelme saptanmış olmasıdır. Neticede, AS'de enflamatuvar sürecin erken dönemde tedavisinin, KMP kliniğini düzeltmede etkili olabileceği öne sürülmüştür (71).

AS'deki enflamatuvar sürecin KMP'ye yol açabileceği öne sürülürken, Han ve ark., 1843 AS hastasını 7348 kontrol vakası ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, hastalarda iskemik kalp hastalığı oranını yüksek saptamışlardır ki, aterogeneze enflamasyonun yeri artık klasik bir bilgidir (86). Kanada'da yapılan diğer bir çalışmada, PsA' lı hastalarda akut miyokart enfarktüsü, normal popülasyonla kıyaslandığında, daha yüksek bulunmuştur (87). Etiyolojiye yönelik

bakıldığında, Bergfeldt ve ark.'nın çalışmalarında, HLA-B27 pozitif hastaların serumlarında, artmış trombosit kümelenmesine rastlanmıştır (85).

TDI, S ve SR ekokardiyografi yöntemleri nispeten yeni ekokardiyografik teknikler olup, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanımları, yakın zamanlarda artış göstermiştir. S ve SR ekokardiyografi, diğer ekokardiyografi yöntemleri kadar sık kullanılsa da, aslında klinik pratikte pek çok potansiyel kullanım alanları mevcuttur. S ekokardiyografinin, bölgesel deformasyonu segmentlere göre ayrı ayrı ölçülmesi dikkatleri bu yöntemin iskemik kalp hastalıklarında kullanımına yöneltmiştir (117).

İskemide, tipik göğüs ağrısı ve EKG değişikliklerine, bölgesel duvar hareket bozukluğu geliştikten sonra rastlanır. Duvar hareket bozukluğunun, ekokardiyografi ile görsel olarak değerlendirimi, büyük oranda kullanıcı bağımlıdır. Stabil anjina pectorisli hastalarda, anjiyoplasti esnasında ortaya çıkan akut iskemik miyokardın S ölçümleri alınırken, iskemik bölgelerde strain ile ölçülen deformasyon hızlarında, görsel olarak saptanmasa dahi azalmalar bulunmuştur (124).

Primer amiloidozlu 97 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılmışlardır:

1. Ne kardiyak etkilenmesi olan, ne de kalp yetersizliği bulunanlar
2. Kardiyak etkilenmesi olmakla beraber, kalp yetersizliği bulunmayanlar
3. Hem kardiyak etkilenme hem de kalp yetersizliği bulunanlar

TDI kullanılarak hız görüntülemesi yapıldığında, sadece kalp yetersizliği olan (3. grup) ve olmayanlar (1 ve 2. grup) arasında farklılık izlenmiştir. Oysa aynı hastalara S ve SR ekokardiyografi yapıldığında, üç grup arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür. Fraksiyonel kısalma açısından aralarında fark olmayan ve kalp yetersizliği bulunmayan hastalarda bile, S ve SR ekokardiyografi ayırımı sağlayabilmiştir (125).

AS'de sistolik fonksiyonların ekokardiyografi dışı yöntemlerle değerlendirildiği Yalçın ve ark.'nın çalışmalarında hastaların sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile miyokart perfüzyon sintigrafisi kullanılmıştır. Hastaların hepsinde normal miyokardial perfüzyon tespit edilmekle beraber, 8 hastada duvar hareket bozukluğu saptanmıştır. Yazarlar, bu bulguyu, AS'de ki küçük damar hastalığına bağlamışlardır (126). Kepez ve ark.'nın 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında, sistemik skleroz tanılı hastaların S görüntülemeleri yapılmış ve ortalama sol ve sağ ventrikül S ve SR değerleri karşılaştırılmıştır. Segmental ve ortalama S verilerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu anlamlı farklılıklar rutin ekokardiyografik değerlendirmede ve TDI verilerinde tespit edilememiştir (127).

Çalışmamızda da, hastaların bazal antero-lateral, mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal anterior ve ortalama S değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunun mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal inferior ve ortalama sol ventrikül SR, değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Sonuç olarak; AS hem iskemik kalp hastalığı sıklığını arttırarak, hem de enflamasyona ikincil KMP gelişimine yol açarak, sistolik fonksiyonları bozabilir. AS'deki kardiyak etkilenmenin, yeni ekokardiyografik yöntemler ile daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. S ve SR ekokardiyografinin, AS'deki subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede yararlı olabileceği kanısındayız. Hasta sayımızın düşüklüğünün ve hastaların hastalık sürelerinin çok uzun olmamasının muhtemel kardiyak fonksiyon değişimlerini ortaya koymada yetersizlik oluşturabileceğini ve bu durumun çalışmamızın kısıtlılıkları içerisinde önemli yer tutabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız, AS'de miyokardiyal fonksiyonların S ve SR ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ile araştırıldığı, taranabilir literatürdeki ilk çalışma olup, bu yönüyle orjinaldir. Yukarıda da vurguladığımız gibi, bu hastalık grubunda, bu yöntemlerle daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇLAR

Çalışmamızda AS'li hastalar ile sağlıklı bireylerin miyokardiyal fonksiyonlarını, rutin ekokardiyografik yöntemler ve S/SR görüntüleme yöntemleri ile araştırdık.

Grupları karşılaştırdığımızda, hasta grubunda diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha fazla ve IVRT'nin anlamlı derecede daha uzun olduğunu bulduk. Hasta grubunda sol atriyum ve sağ ventrikül diyastol sonu çapları, kontrol grubuna göre daha büyüktü. Aort kapak etkilenme sıklığı, hasta grubunda daha fazlaydı. Hasta grubunda, kalp hızı anlamlı derecede daha yüksekti.

S ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında, bazal antero-lateral, mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal anterior segmentlerdeki S değerleri ile ortalama sol ventrikül S değerleri, hasta grubunda daha düşüktü. SR değerleri karşılaştırıldığında, mid antero-lateral, bazal infero-septum, mid anterior, bazal inferior segmentlere ait SR değerleri ile ortalama sol ventrikül SR değerleri, hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü.

Biz S ekokardiyografinin, AS'de subklinik miyokardiyal hasarı göstermede yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekliliğine de inanıyoruz.

VII. ÖZET

AS eklem dışı tutulum yapabilen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. AS hastalarının %2-10'unda kardiyak tutulum mevcuttur. AS hastalarında, normal bireylere göre kardiyovasküler mortalite riski artmıştır. Bu çalışma, AS hastalarında subklinik kardiyak etkilenmeyi, yeni bir kardiyak görüntüleme yöntemi olan S ve SR ekokardiyografi tekniklerini kullanarak araştırmayı amaçlamıştır.

Çalışmamız, Ocak-Şubat 2011 tarihleri arasında, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve AS tanısı alan 29 hastadan oluşan hasta ve 26 sağlıklı bireyi içeren kontrol grupları üzerinde yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerden ayrıntılı öykü alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Bireylerin, 2D, M-mod, renkli Doppler, transmitral Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonları incelendi. Doppler kayıtlarından S ve SR verileri elde edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları benzerdi. EKG değişkenleri karşılaştırıldığında, kalp hızı dışında anlamlı farklılık yoktu. Ekokardiyografik görüntüleme sonuçları karşılaştırıldığında sağ ventrikül diyastol sonu çapı ile sol atriyum çapı, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı büyüklüğe sahipti. Hasta grubunda, aort kapak tutulumunun daha fazla olduğunu gördük. Hasta grubunda diyastolik disfonksiyon sıklığında daha fazlaydı. Diyastolik fonksiyon değişkenlerinden IVRT, hasta grubunda daha uzundu.

S değerleri karşılaştırıldığında, bazal antero-lateral, mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal anteriyor ve sol ventrikül ortalama S değerleri, hasta grubunda anlamlı derecede daha düşüktü. SR değerleri karşılaştırıldığında ise, mid antero-lateral, bazal infero-septum, bazal inferiyor ve ortalama sol ventrikül SR değerleri, hasta grubunda daha düşüktü.

Sonuç olarak biz, AS’de strain görüntüleme tekniği ile sol ventrikül fonksiyonlarının, subklinik düzeyde bozulduğunu saptadık. AS’deki subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun, strain görüntüleme tekniği gibi daha hassas ve yeni yöntemlerle araştırılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, sol ventrikül fonksiyonları, strain görüntüleme, subklinik miyokardiyal hasar

VIII. SUMMARY

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that may also involve the extraarticular tissues. 2-10% of AS patients have cardiac involvement. AS patients have an increased risk of cardiovascular mortality compared to normal individuals. This study designed to investigate the subclinical cardiac affection in patients with AS by strain/strain rate echocardiography techniques which is a new cardiac imaging method.

The study was performed on 29 patients who have admitted to Department of Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic with a diagnosis of AS between January-February months of 2011 and 26 healthy control subjects. After a detailed history and physical examinations of individuals from both patient and control groups, 12-lead ECG's recorded and cardiac functions were evaluated by 2D, M-mode, color Doppler, transmitral Doppler and tissue Doppler echocardiography. Strain and strain rate data were obtained from the Doppler recordings.

The patient and control groups were similar in respect to age, gender, body mass index, systolic and diastolic blood pressures. Except heart rate, there was no significant difference when ECG parameters compared. Right ventricular diastolic diameter and left atrial size were larger in AS group when compared with control group. There was more aortic valve involvement in AS-group. Frequency of diastolic dysfunction was more in the AS group. IVRT which is a diastolic function parameter was found to be longer in AS group.

Basal antero-lateral, mid antero-lateral, basal infero-septum, basal anterior and average left ventricular strain values were significantly lower in AS group when compared the control group. Mid antero-lateral, basal infero-septum, basal inferior and average left ventricular strain rate values were lower in AS group when compared the control group.

As a result, we found the impaired left ventricular functions in subclinical level by using the technique of strain imaging in AS group. We are thinking that, subclinical myocardial dysfunction in AS should be investigated by more precise and new techniques such as strain imaging technique.

Keywords: Ankylosing spondylitis, left ventricular function, strain imaging, subclinical myocardial damage.

IX. KAYNAKLAR

1. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders, 2006.
2. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218.
3. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, Tzelepis GE. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(3):216–221.
4. O'Neill TW, Breshnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:705-706.
5. Ribeiro P, Morley KD, Shapiro LM, Garnett RA, Hughes GR, Goodwin JF. Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiter's disease. *Eur Heart J* 1984; 5:419–422.
6. Takkunen J, Vuopala U, Isomaki H. Cardiomyopathy in ankylosing spondylitis. Medical history and results of clinical examination in a series of 55 patients. *Ann Clin Res* 1970; 2:106-112.
7. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, Revell PA, Shapiro LM, Swettenham KV. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet* 1987; 1:995-998.

8. Pellerin D, Sharma R, Elliot P, Veyrat C. Tissue Doppler, Strain and strain rate echocardiography for the assesment of left and right ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89(3):9-17.
9. Marvick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(7):1313-1327.
10. Struempell A. *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*. Leipzig, Vogel, 1884, Band 2, Teil 2. Pp 152-153.
11. Maksymowych WP. In: Özgöçmen S ed. *Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
12. Van Der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27:241-243.
13. Ahearn JM, Hochberg MC. Epidemiology and genetics of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 16(Suppl):22-28.
14. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; 24(3):496-499.
15. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of İzmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008; 35:305-309.
16. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1319-1333.

17. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1823-1828.
18. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(25): 1-12.
19. Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H, Binder A, Ebringer A. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1330-1333.
20. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2000; 1577-1591.
21. Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1319-1333.
22. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:499-501.
23. 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(4): 361-368.
24. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-2614

25. Van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Gerber N, Cats A, Valkenburg HA, Tugwell PX. Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1988;15(5):836-839.
26. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:909-912.
27. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:641-649.
28. Strobel ES, Fristchka E. Case report and review of the literature: fatal pulmonary complications in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1997; 16:617-622.
29. Casserly JP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high resolution computed tomography in idiopathic ankylosin spondylitis-correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1997; 36:677-682.
30. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008; 1109-1114.
31. Ramos-Remus G, Gomez-Vargas A, Henandez-Chavez A, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Russell AS. Two year follow up of anterior and vertical atlanto-axial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:507-510.
32. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1998;57(4):263-264

33. Lai KN, Li PKT, Hawkins B, Lai FM. Ig A nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989;48:435-437.
34. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atrá E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23.
35. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, deDios Canete J, Munoz-Gomez J. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic review of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24:912-915.
36. Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
37. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-248.
38. Göksoy T. Ankilozan spondilit. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Dağıtım, 2002; 622-636.
39. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 7:1039-1045.
40. Braun J, Bollow M, Berlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalance of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58-67.

41. Khan MA, Skosey JL. Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In Samter M, eds.: Immunological diseases. Boston: Little Brown & Co, 1998;1509-1538.
42. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroids injections in spondyloarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-770.
43. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: established medical treatment, anti TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002;4:307-321.
44. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R. Sulphasalazine in spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-627.
45. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol* 1995;22:1104-1107.
46. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Therapy of active ankylosing spondylitis with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2002;6(Supp 1):301-303.
47. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-1356.
48. Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011; 78(5):451-455.
49. 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.

50. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997;127:621–629.
51. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Möller E, Edhaq O. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med* 1988;85:12–18.
52. Qaiyumi S, Hassan ZU, Toone E. Seronegative spondyloarthropathies in lone aortic insufficiency. *Arch Intern Med* 1985;145:822–824.
53. Johnsen K, Mähönen M, Lunde P. Prevalence estimation and follow-up of aortic regurgitation subjects in a Norwegian Sami population. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:176–180.
54. Tucker CR, Fowles RE, Calin A, Poop RL. Aortitis in ankylosing spondylitis: early detection of aortic root abnormalities with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1982;49:680–686.
55. LaBresh KA, Lally EV, Sharma SC, Ho G JR. Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med* 1985;78:908–912.
56. Yıldırım A, Aksöyek S, Çalgüneri M, Oto A. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002; 21:129–134.
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; 32:1397–1404.
58. Alves MG, Espirito-Santo J, Querioz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alternations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1988; 39:567-571.

59. Hoppmann RA, Wise CM, Challa VR, Peacock JE. Subacute bacterial endocarditis in a patient with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(5):423-427.
60. Nitter-Hauge S, Otterstad JE. Characteristics of atrioventricular conduction disturbances in ankylosing spondylitis (Mb. Bechterew). *Acta Med Scand* 1981;210:197–200
61. Bergfeldt L, Edhag O, Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients. *Acta Med Scand* 1982;212:217–223.
62. Bergfeldt L, Möller E. Complete heart block. Another HLA-B27 associated disease manifestation. *Tissue Antigens* 1983; 21:385-390.
63. Bergfeldt L, Möller E. Pacemaker treated women with heart block have no increase in the frequency of HLA-B27 and associated rheumatic disorders in contrast to men. A sex linked difference in disease susceptibility. *J Rheumatol* 1986; 13:941-943.
64. Moller P. Atrioventricular conduction time in ankylosing spondylitis. Distribution of P-R intervals in patients and their relatives. *Acta Med Scand* 1985; 217:85-88.
65. Sahi SR, Winfield CR. Third degree heart block developing in an HLA-B27 positive individuals with a family history of ankylosing spondylitis. *Br J Pract* 1990; 44:794-795.
66. Bergfeldt L, Valin H, Edhag O. Complete heart block in HLA-B27 associated disease, electrophysiological and clinical characteristics. *Br Heart J*, 1984; 51:184-188.

67. Toussirot E, Bahjaoui-Bouhaddi M, Poncet JC, Cappelle S, Henriët MT, Wendling D, Regnard J. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1999; 58: 481–487.
68. Yıldırım A, Aksöyek S, Çalgıneri M, Aytemir K, Apras S, Kiraz S, Kabakcı G, Övünç K, Oto A, Kes S. No evidence of cardiac autonomic involvement in ankylosing spondylitis, as assessed by heart rate variability. *Clinical Rheumatology*. 2001; 20:185–188.
69. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol*, 2010; 99(12):803-808.
70. Borman P, Gökoğlu F, Kocaoğlu S, Yorgancıoğlu ZR. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. *Clin Rheumatol* 2008;10:1267-1273.
71. Lui NL, Thumboo J, Inman R. Cardiomyopathy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(4):564-569.
72. Graham DC, Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis* 1958; 9 :171–174.
73. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:227–232.
74. Çalışkan M, Erdoğan D, Güllü H, Yılmaz S, Gürsoy Y, Yıldırım A, Yücel E, Müderrisoğlu H. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008; 196:306-312.

75. Okan T, Sarı I, Akar S, Cece H, Göldeli O, Güneri S, Akkoç N. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography*, 2008; 25(1):47-56.
76. Ha SJ, Kim WS, Hwang SJ, Woo JS, Shon IS, Bae JH, Kim KS. A case of systemic amyloidosis following ankylosing spondylitis associated with congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:542-547.
77. Fujito T, Inoue T, Hoshi K, Hatano H, Kamishirado H, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S, Takabatake Y, Uehara Y. Systemic amyloidosis following ankylosing spondylitis associated with congestive heart failure: a case report. *Jpn Heart J* 1995; 36:681–688.
78. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17:524–530.
79. Chau EM, Chow WH, Wang E, Kwong YL. Cardiac amyloidosis: experience in a tertiary cardiac referral centre. *Int J Cardiol* 2008; 124:264–266.
80. Child JS, Levisman JA, Abbasi AS, MacAlpin R. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy: a report of seven cases due to amyloid. *Chest* 1976; 70:726–731.
81. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenzieri A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:155–164.
82. Shah A, Askari AD. Pericardial changes and left ventricular function in ankylosing spondylitis. *Am Heart J* 1987;113(6):1529-1531.

83. Erkan L, Uzun O, Findik S, Atıcı AG, Özkaya S. Isolated pleural and pericardial effusion in a patient with ankylosing spondylitis. *Respir Med* 2007; 101(2):356-8.
84. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol* 2011; 27(2):174-182.
85. Bergfeldt L, Edhag O, Holm G, Norberg R. Platelet aggregating activity in serum from patients with HLA-B27 associated rheumatic and cardiac disorders. A possible link to the proliferative vascular changes. *Br Heart J* 1991; 65:184-187.
86. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33:2167-2172.
87. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1131-1135.
88. Jae K. OH, Seward James B, Tajik A Jamil, The Echo Manual 3.Basım (Çev.) In: Kozan M, eds. İzmir: Güven Kitabevi, 2009
89. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):865-875
90. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep;36(3):897-899.
91. Yılmaz R, Baykam M, Erdöl C. Pulsed Wave Doppler Ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3(1):354-359.

92. Sade E. Yeni Ekokardiyografi Teknikleri. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2006; 6(2), 137-146.
93. Yuda S, Inaba Y, Fujii S, Kokubu N, Yoshioka T, Sakurai S, Nishizato K, Fujii N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, Tsuchihashi K, Miura T, Ura N, Natori H, Shimamoto K. Assesment of left ventricular ejection function using long axis systolic function is independent of image quality. A study of tissue Doppler imaging and M mode echocardiography. Echocardiography 2006; 23(10):846-852.
94. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fiber architecture in man. Br Heart J 1981 Mar;45(3):248-263.
95. Grand PR. Special Article, notes on the muscular architecture of the left ventricle. Circulation 1965; 32:301-305.
96. Henein MY, Gibson DG. Normal long axis function. Heart 1999(Feb); 81(2):111-113.
97. Galiuto L, Igone G, De Maria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998;81:609-614.
98. Nikitin NP, Witte K. Application of tissue doppler imaging in cardiology. Cardiology 2004; 101:170-184.
99. Senni M, Rodeheffer R, Tribouilloy C, Evans JM, Jacobsen SJ, Bailey KR, Redfield MM. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. J Am Coll Cardiol 1999; 33:164-170.

100. Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, 2002; 105:1387-1393.
101. Appleton C, Hatle L, Popp R. Relation of transmitral velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 12:426-440.
102. Oh J, Appleton C, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The non invasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 10:246-270.
103. Nagueh S, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:278-285.
104. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function, *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-480.
105. Nagueh S, Middleton K, Kopelen H, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: A non invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-1533.
106. Dağdeviren B. Strain görüntüleme. In: Erol Ç, Özkan M, eds. *Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri*. Ankara: MN medikal, 2007: 71-94.
107. Aksakal E. Strain, strain rate ekokardiyografi. *AÜTD* 2005; 37:7-13.

108. Voight JU, Flachskampf EA. Strain and Strain rate: New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93: 249–258.
109. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1:154–170
110. Pelerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assesment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003; 89 (Suppl 3) iii9-17.
111. Di Salvo G, Pacileo G, Caso P, Verrengia M, Rea A, Santoro G, Giovanna Russo M, Calabro R. Strain rate imaging is a superior method for the assesment of regional myocardial function compared with Doppler tissue imaging: a study on patients with transcatheter device closure of atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(5):398–400.
112. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:1013–1019.
113. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1011–1021.
114. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-Mode standartization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.

115. Pery GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:952-959.
116. Miyateke K, Izumi S, Okamoto M, Kinoshita N, Asonuma H, Nakagawa H, Yamamoto K, Takamiya M, Sakakibara H, Nimura Y. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:82-88.
117. Alpaydın MS. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının strain rate ekokardiyografi ile araştırılması. (Tez). Erzurum, 2008.
118. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:174–176.
119. Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: Survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum* 1980; 23:57–61.
120. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:99–106.
121. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnihan B, Maurer BJ, Quigley PJ. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1993; 71:1337-1340.
122. 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.
123. Öcek AH. Ankilozan spondilitte kardiyak tutulum: Transmitral Doppler ve doku Doppler görüntüleme yöntemlerinin de kullanıldığı, kontrollü, klinik bir çalışma (Tez), Ankara, 2000.

124. Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:810-819.
125. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2446-52.
126. Yalçın H, Güler H, Günay E, Yeral N, Turhanoğlu A, Bolaç E, Yalçın F. Left ventricular wall function abnormalities in patients with ankylosing spondylitis evaluated by gated myocardial perfusion scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl* 2011 Sep-Oct; 30(5):292-296.
127. Kepez A, Akdoğan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadağ O, Hayran M, Aytemir K, Ertenli I, Kiraz S, Çalgıneri M, Kabakcı G, Tokgözoğlu L. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography* 2008 Feb; 25(2):191-197.
128. Garcia MJ, Thomas JD. Tissue Doppler to assess diastolic left ventricular function. *Echocardiography* 1999; 16:501-508.