



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATİZMAL HASTALIĞI BULUNAN HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİK, VEGF VE E-SELEKTİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜSEYİN BAYGIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

AYDIN, 2016

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATİZMAL HASTALIĞI BULUNAN
HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİK, VEGF
VE E-SELEKTİN DÜZEYİ İLE HASTALIK
AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜSEYİN BAYGIN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

AYDIN, 2016

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA
PROJELERİ BİRİMİ TARAFINDAN TPF-16027 SAYI İLE
DESTEKLENMİŞTİR

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, meslek hayatıma önemli katkıları bulunan tez danışmanım Prof. Dr. Taşkın Şentürk'e,

Başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Yeniçerioğlu olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan hocalarım, Prof. Dr. M. Hadi Yaşa, Prof. Dr. Abdulvahit Yükselen, Prof. Dr. Engin Güney, Prof. Dr. Nezih Meydan, Prof. Dr. Sabri Barutca, Prof. Dr. Hulki M. Sönmez, Prof. Dr. A. Zahit Bolaman, Prof. Dr. İrfan Yavaşoğlu, Prof. Dr. A. Önder Karaoğlu, Prof. Dr. V. Gürhan Kadıköylü, Yrd. Doç. Dr. Adil Coşkun, Yrd. Doç. Dr. Altay Kandemir, Yrd. Doç. Dr. Songül Çildağ, Yrd. Doç. Dr. Hilal Bektaş Uysal, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Ünübol ve Yrd. Doç. Dr. Hakan Akdam'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez konumla ilgili serolojik parametrelerin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yılmaz'a,

Tez konumla ilgili arteriyel sertlik ölçümünde yardımları için Diyaliz Hemşiresi Özgül Özbek'e,

Beraber çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum tez çalışmaları sürecindeki katkıları için Uzm. Dr. Gökhan Sargın'a ve uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm İç Hastalıkları yan dal araştırma görevlisi meslektaşlarıma,

Birlikte çalıştığım, beraber mutlu günler ve zorlu süreçler geçirdiğimiz tüm İç hastalıkları araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Ayrıca bugüne kadar her zaman yanımda olan, bu zorlu hayat sürecinde benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Baygın

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATİZMAL HASTALIKLAR	3
2.2. ROMATOİD ARTRİT (RA)	3
2.2.1. Etiyoloji.....	3
2.2.2. Patogenez	4
2.2.3. Klinik Belirtiler ve Bulgular	5
2.2.4. Tanı.....	5
2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme	6
2.2.6. Tedavi	7
2.2.7. DAS-28.....	8
2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)	9
2.3.1. Etiyoloji.....	9
2.3.2. Patogenez	10
2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular.....	11
2.3.4. Tanı.....	12
2.3.5. Laboratuvar ve Görüntüleme	13
2.3.6. Tedavi	14
2.3.7. BASDAI.....	15
2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA	16
2.5. ARTERİYEL SERTLİK.....	17
2.6. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ.....	18
2.7. E-SELEKTİN	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	20
3.2. SERUM VEGF VE E-SELEKTİN ÖLÇÜMÜ	20
3.3. ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜ.....	21
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	22

4. BULGULAR	23
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	33
7. ÖZET.....	35
8. ABSTRACT.....	36
9. KAYNAKLAR.....	37



Tablo I. Romatoid artrit için ACR/EULAR 2010 sınıflama kriterleri.....	6
Tablo II. Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu SpA Sınıflama Kriterleri.....	12
Tablo III. Çalışmaya katılan olgulara ait demografik veriler.....	23
Tablo IV. Hasta ve Kontrol Gruplarının ESH ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo V. Hasta Gruplarında ESH ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo VI. Hastaların BASDAI ve DAS-28 Skorlarının Değerlendirilmesi.....	25
Tablo VII. Romatoid Artrit Hastalarında E-Selektin ve VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasında 3. Ayda Değerlendirilmesi.....	25
Tablo VIII. Romatoid Artrit Hastalarında E-Selektin ve VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve TNF Dışı Biyolojik Ajan Tedavisi Sonrasında 3. Ayda Değerlendirilmesi.....	26
Tablo IX. Romatoid Artrit Hastalarından TNF Tedavisi Alanlarla TNF Dışı Tedavi Alanların E-Selektin ve VEGF Bakımından Karşılaştırılması.....	26
Tablo X. Ankilozan Spondilit Hastalarında E-Selektin ve VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasında 3. Ayda Değerlendirilmesi.....	27
Tablo XI. Romatoid Artrit Hastalarında Alx ve PWV Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo XII. Ankilozan spondilit Hastalarında Alx ve PWV Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo XIII. Romatoid Artrit Hastalarından TNF Tedavisi Alanlar ile TNF Dışı Tedavi Alanların Arterial Sertlik Parametreleri Bakımından Karşılaştırılması.....	28
Şekil I. ASAS Aksiyel Spondilartropati Sınıflandırma/Tanı Kriterleri.....	13

KISALTMALAR DİZİNİ

ACPA	: Sitrülinize peptit/protein antikorları
ACR	: (<i>American College of Rheumatology</i>) Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	: Anti-nükleer antikör
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: (<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>) Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği
BASDAI	: (<i>Bath ankylosing spondylitis disease activity index</i>) Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
CCP	: Siklik sitrülinize peptid
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen -4
DAS28	: (<i>Disease activity score-28</i>) Hastalık aktivite skoru-28
DKK-1	: Dickkopf-ilişkili protein-1
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar
ELISA	: Enzim bağlı immunosorban ölçüm
EULAR	: (<i>European League Against Rheumatism</i>) Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA-B27	: İnsan lökosit antijeni (<i>Human leukocyte antigen</i>)-B27
IBD	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon

MHC	: (<i>Major histocompatibility complex</i>) Doku uygunluk kompleksi
MMP-3	: Matriks Metalloproteinaz-3
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRP	: Myeloid ilişkili protein
MTX	: Metotreksat
NSAİİ:	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
OA:	: Osteoartrit
PMR:	: Polimiyalji romatika
PSA:	: Psöriatik artrit
PWV:	: (<i>Pulse wave velocity</i>) Nabız dalga hızı
RA:	: Romatoid artrit
RF:	: Romatoid faktör
SLE:	: Sistemik lupus eritematozus
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
TACE	: (<i>TNF-α converting enzyme</i>) Tümör nekroz faktör-alfa dönüştürücü enzim
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNFR	: Tümör nekroz faktör reseptörü
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizual analog skala
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatizmal hastalıklar başlıca kas-iskelet sistemini ilgilendirmekle beraber eklem dışı tutulumlarla çeşitli organ sistemlerini de etkileyen ve önemli morbiditeye neden olabilen kronik hastalıklardır. Üretken çağda görülmeleri ve performans düşüklüğü ve sakatlıklara yol açmaları nedeniyle hastalık yükü yanı sıra, önemli ekonomik yük de oluşturmaktadırlar. Romatizmal hastalıkların etiyopatogenezinde genetik faktörler ile çevresel veya yaşam tarzına ilişkin faktörlerin karşılıklı etkileşim göstererek rol oynadıkları düşünülmektedir. Romatizmal hastalıklarda hastalığın bir belirtisi şeklinde veya komplikasyon olarak ya da ortak fizyopatolojik mekanizmalar nedeniyle bazı hastalıklar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Eşlik eden hastalıklar arasında; erken ve hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, iskemik inme, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, enfeksiyonlar ve malign hastalıklar bulunmakta ve bu durumlar morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir.

Romatoid artrit (RA) ve Ankilozan spondilit (AS) romatizmal hastalıklar arasında en sık görülenleridir. RA patogenezinde immün aracılı mekanizmalar ve çeşitli sitokinler rol oynar. Bu sitokinler sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu, endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kollajen yapımını uyarır. RA'lı hastaların %40 kadarında eklem dışı tutulum görülmektedir. RA'da hızlanmış ateroskleroz oluşumu gözlenir ve normal popülasyona göre kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Ateroskleroz gelişimine endotel disfonksiyonu öncülük eder. AS hastalarında, eklem içi bölge T lenfositleri ve makrofajlarla infiltridir ve eklemdaki tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) düzeyi artmıştır. AS'li hastalarda da subklinik aterosklerozun arttığı öne sürülmektedir.

Anjiogenezin ve anjiogenetik faktörlerin romatizmal hastalıkların gelişiminde çeşitli mekanizmalar üzerinden rol oynadıkları bilinmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bilinen en potent anjiogenik faktör olup vasküler permeabiliteyi artırır, eklem şişliğine neden olur, endotel hücrelerinin proliferasyonuna ve migrasyonuna yol açar. VEGF'nin fazla salınımı ateroskleroz, yaşla ilgili maküler dejenerasyon, RA ve diyabetik retinopati dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabilir.

E-selektin; lökosit-endotel adezyonunun özellikle erken safhalarında önemli rolü olan bir adezyon molekülüdür. Endotelial hücreler ile lökositlerin etkileşimi inflamasyon ve

ateroskleroz gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerin önemli bir parçasıdır. E-selektin düzeylerinin ölçümü, endotel hasarını veya aktivasyonunu değerlendirmek için yararlı bilgiler sağlayabilir.

Arteriyel sertlik, yaşamın ileriki dönemlerinde gelişecek kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve subklinik kardiyak hasarın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Aktif dönemde olmayan romatizmal hastalıklarda, inflamatuvar süreç azalmış olup bunun sonucunda kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk artışına neden olan arteriyel sertlik ve hücre adezyon moleküllerinin de azalmış olması beklenir. Kronik inflamasyonun azalmış olması, endotel disfonksiyonu ve hücre adezyon moleküllerinin miktarının azalmasına neden olacaktır. Bu da hastalarda kardiyovasküler sistem açısından morbidite ve mortalitenin azalmasına yol açacaktır. Hastalığın aktif dönemlerinde ise bu durumun tam tersinin olmasını beklenir. Bu çalışmada hastalığı aktif dönemde olan RA ve AS hastalarında inflamasyona bağlı olarak arteriyel sertlik ve hücre adezyon moleküllerinin düzeyindeki değişimi göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATİZMAL HASTALIKLAR

Romatizmal hastalıklar kas-iskelet sistemi tutulumu dışında çeşitli eklem dışı tutulumlar da yaparak mortalite ve morbidite artışına yol açabilen kronik bir grup hastalıktır. Romatizmal hastalıklar adı altında çok sayıda ve birbirinden çok farklı özellikleri olan birçok hastalık bulunmaktadır. Bununla birlikte bu hastalar bakım, tedavi, sakatlık potansiyeli gibi çeşitli yönlerden benzerlik taşırlar (1). Bu hastalıklar arasında osteoartrit (OA) ve romatoid artrit (RA) en sık görülenlerdir, bunların dışında ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma, fibromiyalji, polimiyalji romatika (PMR) ve gut dahil olmak üzere 150'den fazla hastalık veya sendrom romatizmal hastalıklar arasında yer almaktadır (1-3).

Romatizmal hastalıklara eşlik eden durumlar arasında erken ve hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (4-6), iskemik inme (7), böbrek hastalıkları (8), karaciğer hastalıkları (9), enfeksiyonlar ve malign hastalıklar (10) bulunmaktadır. Eşlik eden hastalıkların varlığı morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkide bulunacağından romatizmal hastalıklarla ilgilenen hekimlerin bu konuların farkında olması önemlidir.

2.2. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) periferik eklemlerin yanı sıra birçok sistemi ilgilendiren ve kronik seyir gösteren bir romatizmal hastalıktır. Başlıca özelliği periferik eklemleri simetrik olarak tutan inatçı inflamatuvar sinovit ve buna bağlı olarak gelişen kıkırdak hasarı ve erozyon sonucu eklem bütünlüğündeki değişikliklerdir. Hastalığın seyri, küçük eklem hasarı ile kısa süreli hafif oligoartritten, belirgin işlev bozukluğu ile birlikte inatçı ve ilerleyici bir poliartrite kadar değişkenlik gösterir (11).

RA prevalansı toplumda yaklaşık % 0,8 (% 0,2-2,1)' dir ve kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha fazla görülür. Hastalık sıklığı yaşla birlikte artar ve ileri yaş grubunda cinsiyetler arası fark azalma gösterir. Hastalık genellikle dördüncü ve beşinci dekatlarda başlar, hastaların %80'inde klinik 35-50 yaşları arasında gelişmektedir (11).

2.2.1. Etiyoloji

RA hastaları ve aileleri ile yapılan çalışmalar genetik yatkınlığın rolüne işaret etmektedir. Romatoid faktör (RF) pozitif hastaların birinci derece akrabalarında şiddetli

hastalık görölme oranının beklenenden dört kat fazla olması, hastaların yaklaşık %10'unda etkilenmiş birinci derece akraba varlığı, monozigot ikizlerin RA için daha yüksek konkordans göstermeleri genetik yatkınlığa kanıt sağlamaktadır. Bununla birlikte genetik faktörler RA'ya yatkınlığın %60 kadarını açıklamaktadır (11). İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA)-DR4 ve ilişkili aleller, RA için başlıca genetik risk faktörleridir. RA hastalarının %70 kadarında HLA-DR4 ekspresyonu gösterilmiştir. Bazı toplumlarda RA ile ilişkili olarak HLA-DR1 geni gösterilmiştir. HLA genlerinin RA'ya genetik yatkınlığın yaklaşık üçte birinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. HLA-DR5, HLA-DR2, HLA-DR3 ve HLA-DR7 gibi alelleri taşıyanlarda ise hastalık oranı daha düşük bulunmuştur (11).

Genetik faktörlerin RA sıklığını tümüyle açıklayamıyor olması çevresel faktörlerin de etiyolojide rol oynadığını düşündürmektedir. İklim, kentleşme, sigara içme gibi faktörler RA gelişimi üzerinde etkili bulunmuştur. RA'nın genetik yatkınlığı olan kişilerde bir enfeksiyon ajanına yanıt olarak ortaya çıkabileceği de öne sürülmüştür. Bu bağlamda mikoplazma, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirus, parvovirus ve rubella gibi bazı mikroorganizmaların rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür (11).

2.2.2. Patogenezi

RA hastalarında başlangıçta eklemde mikrovasküler hasar, sinoviyal dölşeyici hücre sayısında artış ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görölür. Süreç ilerledikçe sinoviyada ödem ve eklem boşluğuna uzanan villöz çıkıntılar oluşur. RA'nın ilerlemesinde immün aracılı mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. Bu süreçlerde çeşitli sitokinler (IL-1, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α vb.) fonksiyon görmektedir (11).

RA hastalarında yapılan mikroskopik incelemede sinoviyal dölşeyici hücre hiperplazisi, hipertrofisi, mikrovasküler hasar, tromboz, neovaskülerizasyon, ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Sinoviyadaki endotelial hücreler bu süreçte çeşitli adezyon moleküllerini artmış oranda eksprese ederler. Mononükleer hücre infiltrasyonunda baskın hücreler T lenfositler olup bunların da çoğu CD4+ bellek hücreleridir. CD8+ T hücreler de dokuda saçılmış olarak bulunur. İnfiltrat hücreler arasında B hücre ve antikor üreten plazma hücreleri de değişen sayıda bulunmaktadır (11). Sinoviyal dokuda, bir otoantikor olan romatoid faktör üretilmektedir. Sinoviyada oluşan sıklık sitrölünize peptid (CCP) antikorlarının da romatoid sinovitte rolü olabileceği düşünülmektedir (11).

2.2.3. Klinik Belirti ve Bulgular

RA, hastalarda genellikle halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve kas-iskelet yakınmaları ile başlar. Spesifik belirtiler haftalar veya aylar sonra kademeli olarak ve özellikle el eklemleri, el bileği, diz ve ayak eklemlerinde olmak üzere birçok eklemden simetrik olarak ortaya çıkar. Başlangıçta ağrı, şişlik ve hassasiyetin eklem lokalizasyonu gürültülü de olabilir. Oturmuş RA'nın en sık bulgusu eklemden hareketle artan ağrıdır ve sabahları bir saatten uzun süren tutukluk durumu görülebilir (11).

RA hastalarının %40 kadarında eklem dışı tutulum olabildiği ve bunların yaklaşık %10'unun ciddi seyrettiği bildirilmektedir. Hastalarda genellikle eklem çevresinde olmak üzere vücudun değişik bölgelerinde romatoid nodüller gelişebilir. İskelet kaslarında güçsüzlük ve atrofi görülebilir, romatoid vaskülit ve buna bağlı olarak polinöropati, cilt ülserleri, parmak gangreni, iç organlarda infarktüs vb. durumlar gelişebilir. Plevra, pulmoner tutulum sonucu plevral hastalık, interstisyel fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve pnömoni görülebilir. Kardiyak tutulum ile perikardit, kalp yetmezliği ve nadiren tamponad gelişebilir. Vaskülitte bağlı periferik nöropatiler görülebilmekle beraber doğrudan santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadir görülür. Gözde episklerit, sklerit, skleromalasi perforans, keratokonjunktivitis sikka görülebilir. Kronik RA ile birlikte splenomegali, nötropeni ile bazen anemi ve trombositopeni görülmesi Felty sendromu olarak adlandırılır (11).

2.2.4. Tanı

RA hastalarında iyi prognoz tanının erken dönemde konması ile ilişkilidir. RA'da başlıca belirti eklem ağrısı ve şişliği olup tanı için öncelikle bu duruma yol açan diğer nedenler dışlanmalıdır. Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology, ACR) ve Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 sınıflama kriterleri aynı zamanda tanı kriterleri olarak da kullanılabilmektedir (12). ACR/EULAR sınıflama kriterleri Tablo I'de gösterilmiştir. Amaç hastalığın hasar oluşmadan önce erken teşhis edilmesi olduğundan erozyon kriteri kullanılmadan bir sınıflama yapılabilmelidir (12).

Sınıflandırma kriterleri erken bir aşamada RA tanısını doğrulamada yardımcı olmaktadır. Erken analizler DMARD tedavisi gerekliliği için yüksek pozitif prediktif değeri (%85-97) göstermektedir ve daha önce "tanımlanmamış artrit" olarak sınıflandırılan birçok vaka artık RA olarak tanımlanmaktadır. Negatif prediktif değer nispeten düşük (%27-59)

olduğundan başlangıçta kriterlere uymayan erken artrit hastaları yakından takip edilmelidir. Bu durum, özellikle seronegatif hastalar için geçerlidir (12).

Tablo I. Romatoid artrit için ACR/EULAR 2010 sınıflama kriterleri

Puan*	0	1	2	3	5
Şiş ağrılı eklem sayısı ve tipi	≤1 Orta-büyük eklem	2-10 Orta-büyük eklem	1-3 Küçük eklem	4-10 Küçük eklem	≥11 Küçük eklem dahil
Seroloji RF ve ACPA	Negatif		Bir veya ikisi zayıf pozitif	Bir veya ikisi kuvvetli pozitif	
Akut faz reaktanı CRP ve ESH	Normal	Bir veya ikisi yüksek			
Belirtilerin süresi	<6 hafta	≥6 hafta			

*Kriterlerin kullanılması için gerekli önkoşul şişmiş eklemün doğrulanması ve eklem şikayetlerinin diğer olası nedenlerinin dışlanmış olmasıdır. 6 veya daha fazla puanın RA tanısını doğruladığı kabul edilir. Tipik erozyonların gösterilmesi diğer kriterlere başvurmaksızın RA tanısını doğrular.

2.2.5. Laboratuvar ve Görüntüleme

RA tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Immünoglobulin Fc parçası ile reaksiyon veren bir otoantikor olan RF normal kişilerde ve çeşitli hastalıklarda da pozitif bulunabildiğinden spesifik bir tanı testi değildir. Bununla birlikte RA hastalarında yüksek titrede RF varlığı prognostik önem taşımaktadır. RA hastalarında anti-CCP testi RF ile benzer duyarlılığa ve daha iyi özgüllüğe sahiptir ve tanıyı doğrulamak ve prognozu tahmin etmek için faydalı olabilir. Aktif RA'da normokrom normositik anemi, trombositoz, hafif lökositoz, lökopeni, eozinofili görülebilir. Hastaların çoğunda aktif dönemde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), seruloplazmin ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları artmıştır (11).

Kemik ve eklemleri değerlendirmede kullanılan radyografi, sintigrafi, manyetik rezonans (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri tanı için spesifik bulgu vermez ancak hastalık şiddetini ve hasarın düzeyini belirlemeye yardımcı olur (11).

Radyografi (X-ray) uzun yıllar RA tanısında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan tek yöntem olmuştur. Bu amaçla günümüzde MRG ve ultrasonografi (USG) sıklıkla kullanılan tekniklerdir. USG yumuşak dokudaki inflamasyonun erken dönemde

saptanması amacıyla kullanılmaktadır. MRG, inflamasyon ve/veya enfeksiyon olan vakalarda yumuşak doku ve kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için yararlı bir yöntemdir. MRG inflamatuvar lezyonları ve erozyonları saptamada USG, X-ray veya bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha iyidir. Eklem boşlukları, kılıfları ve bursanın inflamatuvar lezyonlarının değerlendirilmesi, kemik lezyonlarının değerlendirilmesi (kemik iliği ödemi, godeler, erozyonlar, hasarlı eklem kıkırdığı), tendonlardaki inflamatuvar lezyonlar ve yaralanmaların değerlendirilmesi ve kaslardaki inflamatuvar lezyonların değerlendirilmesi için MRG kullanılabilir (13).

2.2.6. Tedavi

RA tedavisinde amaçlar ağrının hafifletilmesi, inflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların idame ettirilmesi ve sistemik tutulumun kontrol altına alınmasıdır. Tedavide kullanılan ajanlar arasında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), analjezikler, siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri, glukokortikoidler, hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojikler yer almaktadır (11).

Glukokortikoidler hızlı etkili, anti-inflamatuvar ilaçlardır. Tedavi başlangıcında hızlı cevap için tercih edilmektedirler (14). DMARD grubu ilaçlar RA hastalarının tedavisinde önemli yer tutar. İlk biyolojik ilacın kullanıma girmesi ile RA tedavisinde bir dönüm noktası yaşandığı ifade edilse de, DMARD grubu ilaçlar tedavide temel yaklaşımı temsil etmektedir (14). RA'lı hastalarda tedaviye mümkün olduğunca erken başlamanın yanı sıra hedefin hastalık aktivitesini baskılamak yani klinik remisyon sağlamak olduğu da unutulmamalıdır. Biyolojik DMARD grubu ilaçlar klinik cevaptan bağımsız olarak radyolojik olarak saptanabilir erozyonu en aza indirmektedir.

DMARD grubu ilaçlar aşağıda belirtilmiştir (12,15);

- Konvansiyonel sentetik DMARD'lar: Metotreksat, Hidroksiklorokin, Leflunomid, Sulfasalazin
- Hedefe yönelik sentetik DMARD: Tofasitinib
- Biyolojik DMARD'lar
 - Anti-TNF- α ajanlar: İnfliksımab, Etanersept, Adalimumab, Sertolizumab, Golimumab
 - TNF- α dışı biyolojik ajanlar: Abatasept, Rituksımab, Tosilizumab, Anakinra, vb.

Metotreksat (MTX), RA tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir. MTX monoterapisi yetersiz kaldığında diğer bir DMARD ile kombinasyon tedavisine geçilir. Bazı hastalar advers olay veya yetersiz cevap nedeniyle biyolojik ilaca devam edemeyebilir.

RA patogenezinde önemli rolü olan sitokinlerin inhibe/bloke edilmesi tedavide yarar sağlamaktadır. Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF- α ilacı bulunmaktadır: infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol, etanercept. Bunlardan; infliksimab kimerik (fare ve insan kaynaklı) monoklonal antikor, adalimumab ve golimumab humanize monoklonal antikor, sertolizumab pegol TNF- α için bağlanma spesifitesine sahip bir humanize monoklonal antikorun pegile Fab fragmanı, etanercept IgG1'nin Fc parçasına bağlı iki adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteinidir (16).

Abatacept; insan CTLA4'ün eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden meydana gelen solubl füzyon proteinidir. T hücrelerinin kostimulasyonunu, CD28-CD80/CD86 etkileşiminin bloke ederek inhibe eder (16).

Rituksimab; matür B lenfositlerde eksprese edilen yüzey molekülü olan CD20 ye karşı kimerik monoklonal antikordur (16).

Anakinra; insan IL-1Ra'nın rekombinant bir formu olup IL-1 reseptörüne bağlanmada IL-1 ile yarışır ve IL-1'n etkisini antagonize eder (16).

Tosilizumab, anti-IL-6R monoklonal antikorudur ve monoterapide veya MTX gibi bir DMARD ile kombine olarak kullanılabilir (16).

Tofacitinib, T ve B hücresi aktivasyonunda ve inflamasyonda önemli rol oynayan sitokinlerin reseptör sinyallerine aracılık eden ve janus kinazlar denilen (JAK1 ve JAK3) küçük molekülleri inhibe eder (16).

2.2.7. DAS-28

Tedaviye başlanan hastalarda düzelme ve/veya remisyon durumu klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alarak hesaplanan DAS-28 skoru ile değerlendirilir. Hastalığın aktivite düzeyinin takibi ve tedavinin düzenlenmesi de bu skora göre yapılır (12).

DAS-28 RA hastalarında hastalığın aktivite düzeyini gösteren güvenilir ve doğrulanmış bir ölçektir. ACR ve EULAR tarafından da klinik çalışmalarda kullanılmak üzere tavsiye edilmektedir ve genel olarak RA için hastalık aktivitesini değerlendirmede “altın standart” olarak kabul edilir (17).

DAS-28 hastalarda 28 eklemdeki toplam hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısını, akut faz reaktanı (CRP veya ESH) düzeyini ve VAS ile ölçülen genel sağlık değerlendirmesini içeren bir formül üzerinden hesaplanmaktadır. Düşük skorlar remisyonu yüksek skorlar ise aktivitenin şiddetli olduğunu gösterir (18). Orijinal DAS-44 eklem üzerinden değerlendirme yaparken DAS-28 daha basitleştirilmiş olarak 28 eklem üzerinden değerlendirme yapmaktadır. DAS-28 skoru remisyon ($<2,6$), düşük aktivite ($2,6-3,1$), orta düzey aktivite ($3,2-5,1$) ve yüksek düzey aktivite ($>5,1$) olarak değerlendirilir. Skorda 1,2'lik bir değişim anlamlı olarak kabul edilmektedir.

DAS-28 ile radyografik progresyon arasında lineer korelasyon bulunmaktadır. DAS-28 için klinik uygulamada bildirilen dezavantajlar; kan örneğine ihtiyaç duyulması, eklem değerlendirmesinin zaman alması, komplike matematik hesabı gerektirmesi ve mevcut birçok formül arasından seçim yaparken karışıklık olması ihtimalidir (17).

2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS) spinal vertebra ve sakroiliak eklemleri etkileyerek kişiyi güçten düşüren ağrılara ve hareket kaybına neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (19). AS spondiloartit (SpA) grubundaki bir dizi hastalığın prototipidir (20). Ligament ve tendonların kemiğe tutunduğu entezis bölgeleri, AS hastalarında görülen inflamatuvar, travmatik ve dejeneratif patolojik değişikliklerin başlıca hedefidir (19). AS aksiyel iskeletin yanı sıra periferik eklemleri ve eklem dışı yapıları da etkileyebilir (21).

AS prevalansı ülkeden ülkeye değişmekte ve genel olarak popülasyondaki HLA-B27 prevalansı ile korelasyon göstermektedir (22, 23). Dünya genelinde AS prevalansı %0,1-1,4 arasında bildirilmektedir. AS'li hasta sayısı Avrupa'da 1,30-1,56 milyon, Asya'da ise 4,63-4,98 milyon olarak tahmin edilmektedir (24). Genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatında başlayan AS, kadınlara kıyasla erkeklerde 2-3 kat fazla görülür (20, 21).

2.3.1. Etiyoloji

AS'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik faktörlerin hastalığa zemin hazırladığı, çeşitli çevresel faktörlerin de tetik çekici olarak rol oynadığı düşünülmektedir (24). İlk olarak tanımlanan ve en çok dokümente edilen genetik faktör doku uygunluk kompleks (major histocompatibility complex, MHC) antijenlerinden HLA-B27'dir (21,24). İkizlerle yapılan çalışmalar, aile çalışmaları ve genom taramaları genetik faktörleri

tanımlamak için kullanılan tekniklerdir. Etnik grupların birçoğunda AS'li hastaların yaklaşık %90-95'inde HLA-B27 mevcuttur. Genel popülasyonda HLA-B27 pozitif erişkinlerin %6 kadarında AS gelişme ihtimali bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin yaklaşık %4-8'inde HLA-B27 pozitifdir (24). Aile çalışmalarında AS'li hastaların yakınlarında AS gelişme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. AS'li hastanın birinci, ikinci ve üçüncü derece yakınında AS gelişimi açısından relatif risk sırasıyla 94, 25 ve 3,5 olarak bildirilmektedir (24). İdentik ikizlerde ise konkordans yaklaşık %65 olarak bildirilmektedir (21).

İleri genetik epidemiyolojik çalışmalar ve genomik yaklaşımlar spondiloartrit grubu hastalıklarda diğer predispozan genlerin varlığına işaret etmektedir. Bunlar arasında HLA-B60, HLA-DRB1, HLA-Cw0602, HLA-B38 ve HLA-B39 yer almaktadır (24). Kromozom 2'de yer alan IL-1 gen kümesi ile ve çeşitli diğer genomik bölgelerle de olası bağlantı bulunmaktadır (21).

Klebsiella pneumoniae gibi bazı bakterilerin tetik çekici rol oynadığı, Yersinia enterocolitica, Salmonella typhimurium ve enteritidis, Shigella flexneri, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum ve Campylobacter jejuni ile enfeksiyonları takiben spondilioartropati gelişebildiği öne sürülmüştür (24). AS hastalarında bazı barsak bakterilerine karşı yüksek antikor düzeylerinin varlığı gösterilmiş fakat etiyopatogenezdeki rollerine ilişkin kanıt bulunamamıştır (21).

2.3.2. Patogenez

AS'nin ilk olarak hangi bölgeden başladığı konusunda bir görüş birliği olmamakla beraber eklem kıkırdağı ligament ve kemiğe yapışan diğer yapılarda başladığı düşünülmektedir. Patogenezde immün-aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır.

Çevresel faktörler, patogenezde rolü olan TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak etki etmektedir. AS'li hastalarda TNF- α blokajına dramatik yanıt alınması bu sitokinin patogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (21). Sakroiliak eklem hastalığının erken dönemlerinde CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve makrofajlarla infiltratör ve eklemdeki TNF- α düzeyleri artmıştır. İlerleyen lezyonlarda bol miktarda transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β bulunur. Hastalarda periferik sinovitte nötrofiller, CD68 ve CD163 eksprese eden makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve B hücreleri yer alır. Ayrıca intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3) ve myeloid ilişkili protein (MRP)-8 ve MRP-14 de

bulunur. RA sinoviyumundan farklı olarak sitr llenmiş proteinler ve kartilaj gp39 peptit-MHC kompleksleri bulunmaz (21).

2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular

AS'nin belirtileri genellikle sinsi başlayan alt lomber veya gluteal bölgede hissedilen künt ağrılardır. Başlangıçta süreklilik göstermeye meyilli olan ağrılar daha sonra aralıklı olmaya başlar ve ataklar halinde görülen dalgalı bir seyir gelişir (21).

Hastalığın seyri hafıf tutukluk ve radyografik sakroiliitten, ağır periferik artrit ve eklem dışı bulgularla birlikte omurgada total füzyon ve total ankiloza gidebilen değişkenlik gösterir. AS'nin erken bulgusu sıklıkla sakroiliit olup omurgada bambu görünümüne yol açan değişiklikler, osteoporoz, apofizyel eklemlerde kemik ankiloz ve inflamatuvar artrit görülebilir. Tedavi edilmeyen ilerlemiş olgularda hastanın postüründe karakteristik değişiklik ortaya çıkar, oblitere lomber lordoz, gluteal atrofi ve belirgin torasik kifoz gelişir (21).

Omurga ağrısı ve tutukluluğuna eşlik eden ve entezitle ilişkili olabilen kemik duyarlılığı bazen en belirgin semptom olabilir. Kostasternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak krestler, büyük trokanterler, iskiyal t berositler, tibial tüberküller ve topuklar sık etkilenen bölgelerdir. Kalça ve omuz eklemlerinde artrit hastaların %25-35'inde g r l r ve çoğunda erken dönemde başlar (21).

Schober testi lomber omurga fleksiyonunu değerlendirmede yararlı bir testtir. Hasta topuklar birbirine yakın olarak ayakta dik dururken omurgada lumbosakral bileşkenin 5 cm altı ve 10 cm üstü işaretlenir. Hastanın mümkün olduğu kadar öne doğru eğilmesi istenir ve iki işaret arası ölçülür. Mesafenin ≥ 5 cm olması normal hareketliliği, <4 cm olması ise azalmış hareketliliği gösterir. Göğüs ekspansiyonu ölçümü, maksimum inspirasyon ve maksimum zorlu ekspirasyon sırasındaki ölçümler arası farkın saptanması ile yapılır. Normal değeri ≥ 5 cm olup 4. interkostal aralık düzeyinden ölçüm yapılır (21).

Hastalarda görülen en ciddi komplikasyon osteoporotik durumdaki omurgada minör bir travmayla bile oluşabilen omurga kırıklarıdır. En sık alt servikal omurga etkilenir ve kırıklar spinal kord hasarına neden olabilir (35).

AS hastalarında eklem dışı tutulum olarak göz ( veit), kardiyovasküler sistem (aortit, aort yetmezliği ve atriyoventriküler iletim bozuklukları), akciğerler ve plevra (inflamatuvar göğüs ağrısı, pulmoner fibrozis, fibrokaviter hastalık), böbrek (glomerulonefrit, amiloidoz) prostat, ve sinir sisteminde (spinal kord basısı, demiyelinizasyon) tutulum tarif edilmiştir.

Ayrıca metabolik sendrom, gut hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazis de AS hastalarında sık görülmektedir (25, 26, 27, 28).

2.3.4. Tanı

Tanıda kesin kriterlerin olmaması güçlük yaratmaktadır. Bu durum tanıda 5-10 yıl arası gecikmelere neden olduğu ve hastaların gereksiz tanısal ve terapötik prosedürlere ve artmış morbiditeye maruz kaldığı bildirilmektedir (19).

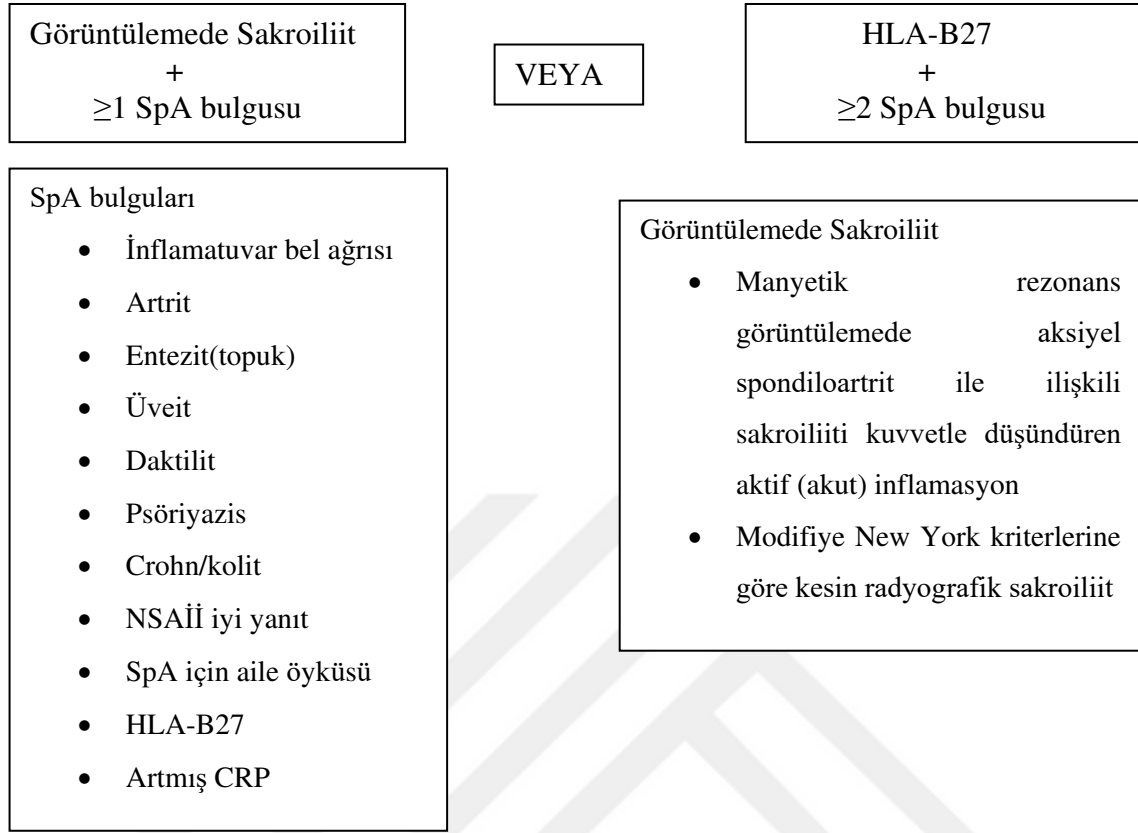
AS sınıflaması veya tanısı için yayınlanan ilk kriterler arasında 1963 yılında basılan ve 1968 yılında revize edilen Roma kriterleri bulunmaktadır. New York'ta 1984 yılında bu kriterlerde modifikasyon yapılmıştır. İlk standardize sınıflandırma kriteri 1991 yılında Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu tarafından ortaya konmuştur (19).

Tablo II. Avrupa Spondiolartropati Çalışma Grubu SpA Sınıflama Kriterleri

İnflamatuvar bel ağrısı veya asimetrik sinovit varlığı ile birlikte aşağıdakilerden birinin varlığı;
• Aile öyküsü
• İnflamatuvar barsak hastalığı (IBD)
• Entezopati
• Kalçada değişken ağrı
• Ürogenital veya enteral yolda önceden enfeksiyon olması
• Psöriazis

Daha yakın zamanda Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) tarafından AS tedavisi ve klinik çalışmalar için öneriler yayınlanmıştır. ASAS 2009 yılında, aksiyel spondiloartrit sınıflandırması/tanı kriterleri için de bir açıklama yayınlamıştır. Bu yayında 3 aydan uzun süredir sırt ağrısı olan ve başlangıcı 45 yaştan küçük olan hastalar için kullanılmak üzere belirtilen kriterlerin özeti aşağıda verilmiştir (19).

Şekil I. ASAS aksiyel spondilartrit sınıflandırma/tanı kriterleri



Bu kriterlerin %82,9 duyarlılık ve %84,4 özgüllük gösterdiği bildirilmektedir (19).

2.3.5. Laboratuvar ve Görüntüleme

AS için spesifik laboratuvar testi bulunmamakla beraber tanıda genetik faktörlerin önemli bir yeri vardır ve hastaların %90'ında HLA-B27 pozitifliği görülür (19,21). ESH ve CRP sıklıkla yüksektir. Hafif anemi görülebilir. Alkalen fosfataz ve IgA yüksekliği saptanabilir. Hastalarda RF, anti-CCP ve anti-nükleer antikor (ANA) genellikle negatiftir (21, 24). Anti-TNF- α tedavisi sırasında ANA testi pozitifleşebilir. Periferik eklem sıvılarında nonspesifik inflamasyon bulguları saptanabilir. Göğüs duvar hareketi kısıtlanmış olan hastalarda vital kapasite azalır, fonksiyonel rezidüel kapasite artar, hava akımı ölçümleri normal bulunur (21).

AS tanısı koymak, hastalığın yaygınlığını belirlemek ve takip sırasındaki değişiklikleri izlemek için görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gereklidir. Konvansiyonel radyografi eskiden beri kullanılmakta iken BT, MRG ve USG de kullanıma girmiştir (19).

Görüntüleme yöntemlerinden konvansiyonel radyografi ile sakroiliit gösterilebilir. Standart radyografilerde subkondral kemiğin kortikal kenarlarındaki bulanıklaşma, en erken değişiklik olup sonrasında erozyonlar ve skleroz görülür. Erozyonlar ilerleyerek eklem aralığında yalancı genişlemeye neden olur, fibröz ankiloz ve kemik ankiloz gelişmesi ile eklem aralığı daralır ve sonunda kapanır. Lomber omurgada lordoz kaybı sonucu düzleşme ve vertebra cisimlerinde zaman içinde kareleşme ile bambu belirtisi görülür (19,21). Konvansiyonel radyografi ucuz ve yaygın olarak elde edilebilir bir teknik olmakla beraber AS'nin erken aşamalarında duyarlı değildir (19).

BT, radyografi bulgularının yeterli olmadığı durumlarda yararlı olabilir. BT ile konvansiyonel radyografiye benzer şekilde erozyon, osteoporoz, skleroz ve yeni kemik oluşumu gibi patolojik bulgular gösterilebilir. Görüntüler daha iyidir ve daha iyi lokalizasyon yapılabilir. BT, ileri AS hastalarında, servikal omurga kırıklarının ve yumuşak doku yaralanmalarının değerlendirilmesinde seçilecek yöntemdir (19).

USG basit, ucuz ve yaygın kullanılan bir metot olarak AS tanısında değerini korumaktadır. Eklem patolojilerini değerlendirmede sensitif, non-invaziv ve pratik bir araçtır. Sakroiliak eklemi değerlendirmede renkli Doppler USG yararlı olmaktadır. Aktif entezit, AS için oldukça anlamlı bir US bulgusudur. Kalkaneal entezisler, diz, kalça ve dirsek entezisleri AS'li hastalarda sık görülen entezit bölgeleridir (19).

MRG erken AS'nin görüntülenmesi için en duyarlı araçtır. AS için tipik bölge olan sakroiliak eklemden hem aktif inflamasyonu hem de kronik yapısal değişiklikleri gösterebilir. BT ile karşılaştırıldığında, BT yumuşak doku ve kemik iliğinde lezyonları karakterize etmede daha düşük duyarlılığa sahiptir ve önemli düzeyde radyasyona maruz kalma ile ilişkilidir (19). Bu nedenlerden dolayı, son sınıflandırma kriterlerinde MRG tavsiye edilmektedir (19, 24).

2.3.6. Tedavi

NSAİİ tedavide kullanılan başlıca ilaçlardır ve sıklıkla sırt ağrısını hafifletmek ve hareketliliği artırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca hastalığın ilerlemesini azaltmada da etkili olduğu gösterilmiştir (19).

Anti-TNF- α ilaçların kullanıma girmesiyle AS hastalarında dramatik yanıtlar elde edilmiştir. Hastalık şiddetine göre AS'li hastalarda cerrahi tedavi gereksinimi de ortaya çıkabilir (21). Antiinflamatuvar tedavinin odak noktası TNF- α inhibisyonudur.

TNF- α inhibitörlerinin AS'nin neden olduğu inflamatuvar cevabı azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi özellikle hastalığın erken aşamalarında etkilidir ve inflamasyonun azaltılması iskelet deformitelerini önlemektedir (19).

Sulfasalazin'in AS hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda periferik artrit şikayeti olanlarda etkili bulunmuş, ancak spinal tutulumda etkisi gösterilememiştir (30).

Yeni biyolojik ilaçlardan IL-17A monoklonal antikoru olan secukinumab ve, IL-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan p40 proteini alt ünitesine karşı antikor olan ustekinumab'ın tedavide etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiş, fakat AS için kullanımı henüz onay almamıştır (30). Anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkileri olan oral fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü apremilast'ın potansiyel olarak yararlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (31).

Fiziksel tedavi yöntemleri hastalarda kas gücünü ve hareketliliği artırmak ve ağrıyı azaltmak için kullanılmaktadır. AS hastaların rehabilitasyonunda ağırlık çalışması, kardiyovasküler egzersizler ve su içinde yapılan egzersizler dahil olmak üzere farklı egzersiz tedavi yöntemleri yararlı olabilir. Genel olarak bu egzersiz yöntemlerinin hareketlilik artışı, sırt sertliğinde azaltma, ağrıda ve halsizlikte azalma sağlayarak etkili olduğu bildirilmektedir. Fiziksel tedaviler, medikal tedaviler ile birlikte uygulandığında hastalarda düzelmenin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (19).

Cerrahi girişim, kalıcı torakolumbar kifotik deformite gelişen hastalarda tek tedavi yöntemidir. Uygulanan farklı kama osteotomisi teknikleri (açık, kapalı, polisegmental) bulunmaktadır. Cerrahi girişim, torakolomber bölgede oluşabilecek omurga kırığı komplikasyonlarını önler ve hastaların nörolojik durumunu iyileştirir. Ayrıca sakroiliak ekleminde ve servikal bölgede oluşabilecek deformitelerin tedavisinde de cerrahi müdahale kullanılabilir (19).

2.3.7. BASDAI

Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI) AS'li hastaların kendi değerlendirmesine dayanarak hastalık aktivitesini saptamak amacıyla kullanılan bir ölçektir (32). BASDAI hastalık aktivitesi ölçümü için ASAS tarafından onaylanmıştır. AS ile ilgili klinik çalışmalarda da en sık kullanılan ölçektir ve TNF tedavisine cevabı değerlendirmede de önerilmektedir (32).

BASDAI; 6 soru ile 5 major semptomu (halsizlik, spinal ağrı, ekleminde ağrı/şişlik,

hassasiyet gösteren bölgeler, sabah tutukluluğu süresi, sabah tutukluluğu şiddeti) sorgular. Soru 5 ve 6'nın ortalaması alınarak hesaba katılır.

Her bir soru numerik cevap skalası (0-10) veya vizual analog skala (VAS, 0-10 cm) kullanılarak “yok” ve “çok ciddi” arasında cevaplanır. Sabah tutukluluğu süresi bir zaman skalası kullanılarak cevaplanır (0-2 veya daha fazla saat). Daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığa işaret eder. Toplam skor 0 (hastalık aktif değil) ila 10 (maksimum hastalık aktivitesi) arasında değişir ve 4 aktif hastalığı tanımlamak için kesim noktası olarak kullanılır (32, 33).

2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA

TNF-alfa, transmembran prekürsör protein olarak aktif makrofajlar ve T hücreleri tarafından sentezlenen bir sitokindir. Bu proteinin sitoplazmik uzantısı, sonra çözünür TNF- α olarak serbest bırakılmak üzere metalloproteaz özellikle bir enzim olan “*TNF- α converting enzyme (TACE)*” tarafından ayrıştırılır. TNF- α 'nın biyolojik olarak aktif olması için üç monomerik yapıdaki TNF-alfa'nın bir araya gelerek trimerik TNF- α 'yı oluşturması gerekir. Trimerik TNF, TNFR1 veya TNFR2 isimli iki reseptörden birine bağlanarak etkisini gösterir. TNFR1 ve TNFR2 sırasıyla p55 ve p75 olarak bilinir (34). TNF- α ; TNFR1 ve TNFR2'ye bağlandıktan sonra inflammatuar sitokinlerin salınımını, endotelial hücre adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin artışı, lökositlerin hedef organa göçünün düzenlenmesini sağlar (34).

Yapılan çalışmalarda RA, AS, Crohn hastalığı, psöriazis ve psöriatik artrit gibi çeşitli inflammatuar hastalıkların patogeneğinde TNF- α 'nin yer aldığı görülmüştür. Ayrıca, bu hastalıklarda TNF antagonistlerinin etkili olması da, patogeneğinde önemli bir yeri olduğunu göstermiştir (34).

RA patogeneğinde, eklem aralığını döşeyen sinovyal membranda henüz bilinmeyen bir nedenin uyarımı sonucunda vaskülaritede ve mononükleer hücre sayısında artış olmaktadır. Buradaki inflammatuar hücrelerden salınan başta IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinler, birçok inflammatuar sürecin ilerlemesine neden olur. TNF- α , IL-1 ile beraber kondrositleri aktive ederek lokal kırıkta harabiyeti ve yeni matriks proteinlerin sentezini inhibe eder. Ayrıca osteoklastların aktivasyonu ile lokal kemik demineralizasyonuna katkıda bulunur. TNF- α anjiogenezi direkt olarak etkileyebilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin üretimi TNF- α , IL-1 ve TGF- β aracılığıyla perivasküler hücrelerce artırılır (11,34,35).

AS'de, TNF- α blokajı anlamlı klinik yanıt verir, buda bu sitokinin hastalığın patogeneğinde merkezi rolü olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde sakroiliak eklemlerin T lenfosit ve makrofaj ile infiltre olduğu ve TNF- α düzeyinin de artmış olduğu gösterilmiştir. TNF- α , ayrıca osteoblastogenezi kontrol eden Wnt yolunu inhibe eden bir molekülü olan Dickkopf-iliskili protein-1 (DKK-1)'in uyarıcısıdır (30).

2.5. ARTERİYEL SERTLİK

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ateroskleroza ilişkin daha fazla bilgi mevcuttur, buna karşılık arteriyel sertliğin rolü daha az dikkat çekmektedir. Ancak son yıllarda bu konuda oldukça fazla inceleme yapılmaktadır (36, 37). Arteriyel sertleşme damar duvarı içinde olumsuz yapısal ve işlevsel değişikliklerin ilk belirtilerinden biridir. Rutin klinik uygulamada arteriyel sertliğin değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalıkların öngörülmesine, saptanmasına ve önlenmesine katkı sağlayacaktır (37). Arteriyel sertlik, arter duvarındaki basınç dalgasının değişmesi ile hesaplanan nabız dalga hızı (*pulse wave velocity*, PWV) ile ölçülebilir. PWV, invaziv olmayan bir yöntemle iki farklı yer arasındaki nabız dalgasının geçiş zamanının kaydedilmesi ve otomatik olarak hesaplanması ile elde edilir (39). Arteriyel sistemde kalbin kasılması ile ileri yönlü sistolik bir basınç dalgası oluşur. Bu dalga diyastol sırasında periferden geriye doğru gelerek yansıyan dalgayı oluşturur, böylelikle koroner perfüzyon sağlanır (39). Arteriyel sertlik artması durumunda nabız dalga hızı daha yüksek olacağı için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolde daha erken ulaşır. İleri yönlü sistolik basınca, yansıyan basınç dalgasının eklenmesi ile basınç artışı olur ve sistolik dalga zirvesi görülür. Bu iki basınç noktası arası "artırma basıncı" olarak tanımlanır. Artırma göstergesi nabız dalga hızı gibi arteriyel sertliğin ölçülmesinde kullanılan bir parametredir. Augmentasyon indeksi (Alx) ikinci sistolik basınç artışının santral nabız basıncına oranını ifade eder (40,41).

Genellikle tonometre veya mekanotransduser ile ölçülen karotis-femoral PWV arteriyel sertlik incelemesi için altın standarttır. PWV ölçümü basit, non-invaziv, güvenilir ve tekrarlanabilir bir metottur. Lokal arteriyel sertlik ultrasonografik yöntemlerle de değerlendirilebilir (37). Ayrıca osilometrik kan basıncı ölçümü ile de değerlendirilebilir. Osilasyonların paterni arteriyel sertliğe bağlıdır, bu nedenle bir bilgisayar programı (algoritması) sayesinde arteriyel sertliğin indeksleri hesaplanabilmektedir (42).

Arteriyel sertlik (yani arteriyoskleroz) basınç değişimlerine cevap olarak damarda azalmış genişleme kapasitesine yol açan bir durumdur. Ateroskleroz ise, endovasküler inflamatuvar hastalık, lipit oksidasyonu ve plak oluşumu sonucu ortaya çıkan tıkalıcı bir durumdur. Arteriyoskleroz ve ateroskleroz bir arada bulunma eğilimindedirler ve vasküler yatakta yaygın, progresif ve yaş ile ilişkili bozukluklara neden olurlar (37).

Romatizmal hastalığı olanlarda erken ateroskleroz görölür. Bu hastalarda geleneksel kardiyovasküler risklerin yanı sıra geleneksel olmayan risk faktörleri de söz konusudur. Risk faktörleri arasında inflamasyon ve immünolojik anomaliler, nitelik ve nicelik olarak lipoprotein değişiklikleri, hipertansiyon, insülin direnci / hiperglisemi, obezite ve zayıflık, kompleman proteini C4d taşıyan trombosit varlığı, endotelial progenitör hücrelerin sayısında ve işlevinde azalma, endotel hücrelerin apoptozisi, epigenetik mekanizmalar, böbrek hastalıkları, periodontal hastalık, depresyon, hiperürisemi, hipotiroidizm, uyku apnesi ve D vitamini eksikliği yer almaktadır. Çoğu araştırma sistemik inflamasyonun etkisine odaklansa da vasküler inflamasyon önemli rol oynar. Damarda inflamasyon ve kompleman depolanması vasküler sertlik oluşumuna katkıda bulunur (43).

RA hastalarında ateroskleroz genel popölasyona kıyasla daha sık görölür ve aterosklerotik lezyonlar daha hızlı ilerler (44). İki hastalık ortak genetik ve çevresel risk faktörlerine sahiptir ve RA patogeneğinde rol oynayan hücreler ve sitokinler, aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde de rol oynarlar. İki durum da inflamatuvar süreçlerle yakın ilişkilidir (44, 45, 46).

AS hastalarında da hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler hastalık riski söz konusudur ve inflamatuvar süreçlerin önemli rolü vardır (47, 48).

2.6. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) birçok önemli biyolojik yolda rolü olan bir sitokindir. Anjiogenez, vaskulogenez ve lenfanjiogenezde önemli rol oynar, buradaki rolü hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, migrasyonu, bazal membran invazyonu ve sağ kalımı üzerine etkilerinden kaynaklanır (35).

VEGF dokularda kan akımı azaldığında oksijen dengesini yeniden sağlamak için oluşan karmaşık sinyal sisteminin bir parçasıdır ve yeni damar oluşumu sağlayarak hipoksik kalan dokularda nekrozu önler (35). Hem endotelyumun geçirgenliğini hem de yeni

endotelial damar oluşumunu artırır. Hipoksi dışında TNF- α ve vasküler zedelenme gibi başka faktörler de VEGF'yi uyarabilir (35).

VEGF kemiklerin yeniden şekillenmesinde, dental iyileşmede, böbrek fonksiyonları ve yara iyileşmesinde de rol oynamaktadır (35, 49). Fazla salınımı ateroskleroz, yaşla ilgili maküler dejenerasyon, RA ve diyabetik retinopati dahil çeşitli patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca miyelodisplazi, multipl miyelom, Hodgkin dışı lenfoma, akut ve kronik lösemi dahil olmak üzere birçok hematolojik malignitede rol oynamaktadır (35). Malign tümörlerin gelişiminde ve kolayca metastaz oluşmasında da anjiogenez mekanizması üzerinden rolü bulunmaktadır (35,50). Anjiyogenezin inhibisyonu malign hastalıklarda bir destek tedavi olarak son yıllarda dikkat çekmekte ve bu kapsamda anti-VEGF ilaçların kullanımı üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (51).

Anjiogenezin ve anjiogenetik faktörlerin romatizmal hastalıkların gelişiminde çeşitli mekanizmalar üzerinden rol oynadıkları bilinmektedir. Bu mekanizmalar arasında; sinoviyada ve osteokondral birleşim yerinde anjiogenez artışı, sinovial anjiogenez kaynaklı makrofaj aktivasyonuna bağlı inflamasyon, artmış endotelial yüzeyinde sitokin ve adezyon moleküllerinin üretiminde artan kapasite, sinovial membranın kıkırdaağa aktif infiltrasyonu sonucu oluşan kıkırdak erozyonu ve yıkımı, hipoksi-hipoksi ile indüklenen faktör-VEGF-anjiopietin aksı yer almaktadır (52, 53, 54, 55).

2.7. E-SELEKTİN

Endotelial hücreler ile lökositlerin etkileşimi inflamasyon ve ateroskleroz gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerin önemli bir parçasıdır. Bu etkileşimde adezyon moleküllerinin (özellikle selektinlerin) önemli rolü bulunmaktadır (56). E-Selektin sitokinlerce aktive edilen endotelial hücrelerde eksprese olan bir hücre adezyon molekülüdür (57, 58). E-selektin lökosit diferansiasyon antijeni CD62E olarak da bilinir ve inflamasyon, enfeksiyon ve kanser metastazı dahil olmak üzere çeşitli fizyopatolojik durumlarda vasküler endotelium ve dolaşan lökositler arasındaki etkileşimde aracı rol oynar (58, 59, 60). E-selektin, CD18 integrinlerin afinitesi ve aviditesini artırır, ve bu yolla akut inflamasyon bölgesine lökositlerin geçişini sağlar (61). RA hastalarında tedavi ile hastalık aktivitesinin azalması ile birlikte E-selektin düzeylerinde de anlamlı düşme olduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak E-selektin düzeylerinin hastalık aktivite durumunu yansıttığı ve hastanın durumunu ve tedaviye cevabını monitorize etmede bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürölmüştür (62).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklarına bağlı Romatoloji kliniğinde takip edilen AS tanılı 13 hasta, RA tanılı 28 hasta olmak üzere toplamda 41 romatizmal hastalığı bulunan hasta ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. AS hastaları ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflandırma/tanı kriterlerine (Şekil I) göre, RA hastaları ise ACR/EULAR 2010 sınıflama kriterlerine (Tablo I) göre seçildi (12,19). Çalışmaya BASDAI>5 ya da DAS 28 > 5,1 olup, hastalık aktivasyonu yüksek olması nedeniyle klinik takibinde biyolojik ajan tedavisi başlanmış olan hastalar dahil edildi. Sağlıklı kontroller için de romatolojik veya diğer bir ek hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, hipo-hipertiroidi, KOAH, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, malignite) olmayan olgular alındı.

Hastaların anamnezleri, fizik muayeneleri dosya bilgilerinden elde edildi. Cinsiyet, yaş, tanı, tanı süresi gibi demografik özellikleri ile tedavi sonrasında ortalama 3. aydaki ve tedavi öncesindeki değerleri kaydedildi.

3.2. SERUM VEGF VE E-SELEKTİN ÖLÇÜMÜ

Bilgileri alınan hasta ve sağlıklı kontrolün kan örnekleri, 10-12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00-11.00 arasında, rutin biyokimya testlerinde kullanılan, antikoagülan içermeyen jelli tüplere alındı. Örnekler alındıktan 30 dakika sonra 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi, her bir örnek iki ependorf tüpüne ayrıldı ve analiz gününe kadar Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında -80°C’ deki derin dondurucuda saklandı.

Serum örneklerinde VEGF düzeyleri ölçümü Sunred human ELISA kiti (katalog. No: 201-12-0081, SunRed Biological Technology, No.128 Lane 628, Jufengyuan Road Baoshan, District, Shanghai, China) ile, serum E-selektin düzeyleri ölçümü Sunred human ELISA kiti (katalog. No: 201-12-0254, SunRed Biological Technology, No.128 Lane 628, Jufengyuan Road Baoshan, District, Shanghai, China) ile çalışıldı.

Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 75, 150, 300, 600, 1200 ng/L’lik standart çözeltiler hazırlandı. 50 uL Kontrol, standart ve örnekler sırasıyla plakta bulunan antikor kaplı kuyucuklara konuldu. 10 uL Biotinli antikor ve 50 uL enzim kuşatı

kuyucuklara eklendikten sonra 37 C⁰'de 1 saat inkübe edildi. Hazırlanan yıkama solüsyonu ile her bir kuyucuğa 300 µl eklenerek 4 kez manuel yıkama yapıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl kromojen / substrat solüsyonu konuldu ve 37 C⁰'de 10 dk. ışık almayacak şekilde bekletildi. Bu aşamada yıkama işlemi yapılmadı. Antikor kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA (DAR 800, Diagnostic Automation, CA 91302, USA) mikropalak okuyucu kullanılarak hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Böylece serum VEGF ve E-selektin düzeyleri tespit edildi.

3.3. ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜ

Ölçüm için güvenilirliği kanıtlanmış, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu *arteriograph* cihazı (İ.E.M. GmbH marka Mobil-O-Graph PWA model nabız dalga analizi cihazı) kullanıldı. Hastalar en az 5 dakika dinlendirildi. Ölçüme başlamadan önceki 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamaları istendi. Çalışmaya alınan her birey için doğum tarihi, boy, kilo, sigara içimi bilgileri cihazın programına girildi. Kişiye oturur pozisyon verildi ve kendi kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon kolun üst bölümüne brakiyal arter trasesine yerleştirildi. Takılan manşon kalp hizasında olacak şekilde ayarlandı ve cihaz ile otomatik olarak 30 sn arayla ardışık 3 ölçüm alındı.

Ölçüm prensibi; Cihaz tarafından manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakiyal arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yaklaşık 8-20 sn) işlem gereği olarak kan akımı durduruldu. Kan akımının durduğu durumda, şişirilmiş manşonun üst sınırında brakiyal arterde bir membran oluşmaktadır. Manşondaki hava indirilirken arterin hareketi manşon içinde basınç değişikliklerine neden olur. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt, P1) ve geç (geriye yansıyan, P2) sistol dalgaları ile diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara çarpmasını andıran basınç dalgası diyaframda sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi davranarak akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar.

Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Oluşan bu değişiklikler bir bilgisayar tarafından değerlendirilerek Alx ve PWV ölçüldü. Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile

bilgisayara aktarılmıştır. Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen software ile olup aleti kullanan kişiden bağımsız olarak yapılmaktadır.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırma verileri “Statistical Package for Social Sciences for Windows” version 22 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, 25 ve 75 percentil değerleri kullanılarak gösterilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Simirnov testi ile araştırılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-T Testi, non-parametrik kabul edilen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi kullanılmıştır. Araştırmada grupların 0. ay ve 3. ay değişimlerini göstermek için parametrik özellik taşıyan değişkenlerde İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (T Testi), non-parametrik değişkenlerde ise Wilcoxon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05’den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmaya 41'i hasta grubu ve 30'u kontrol grubu olmak üzere 71 kişi dahil edilmiştir. Hastaların, 28' inde (%68,3) RA ve 13'ünde (31,7) AS bulunmaktaydı.

Hastaların 14' ü erkek (%34,1), 27' si kadın (%65,9) olup, yaş ortalamaları $51,0 \pm 12,1$ (27-74 yıl) idi. Kontrol grubunda 10 kişi (%33,3) erkek ve 20 kişi (%66,7) olup yaş ortalaması $51,9 \pm 10,8$ (29-71 yıl) idi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması $30,7 \pm 6,5$ iken, kontrol grubunun VKI ortalaması $29,5 \pm 3,9$ 'dur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve VKI açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Değerlendirmeye alınan hasta ve kontrol grubunda bilinen herhangi bir ek hastalık yoktu. Hastalara ait demografik veriler Tablo III' te gösterilmiştir.

Tablo III. Çalışmaya Katılan Olgulara Ait Demografik Veriler

Demografik Özellikler	Hasta grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Erkek/ Kadın (n)	14/27	10/20	0,574
Yaş ortalaması (yıl)	$51,0 \pm 12,1$	$51,9 \pm 10,8$	0,757
Vücut kitle indeksi ortalaması (kg/m^2)	$30,7 \pm 6,5$	$29,5 \pm 3,9$	0,394
Boy ortalaması (cm)	$159,1 \pm 10,6$	$159,7 \pm 9$	0,795
Romatoid artrit (n, %)	28 (%68,3)	-	-
Ankilozan spondilit (n, %)	13 (%31,7)	-	-
Biyolojik Ajan Kullanımı (n)			
• adalimumab	6		
• etanersept	5		
• golimumab	2		
• infliksimab	5		
• sertolizumab	10		
• abatacept	3		
• rituksimab	5		
• tosilizumab	5		

Hasta ve kontrol grupları ESH ve CRP bakımından karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında RA ve AS hastaları arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Biyolojik ajan kullanım öncesinde ESH değeri hasta grubunda $55,0 \pm 23,5$ mm/h'tir. Bu değer kontrol grubu için $16,1 \pm 7,6$ mm/h idi. Hasta ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi ESH değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Hastaların tedavi öncesi başlangıç ve 3. aydaki CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ($p < 0,001$) (Tablo IV).

Tablo IV. Hasta ve Kontrol Gruplarının ESH ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup	n	Ortalama	p değeri
ESH 0.ay (mm/h)	Kontrol	30	$16,1 \pm 7,6$	<0,001
	Hasta	41	$55,0 \pm 23,5$	
ESH 3.ay (mm/h)	Hasta	41	$28,1 \pm 21,9$	
CRP 0.ay (mg/L)	Kontrol	30	$4,0 \pm 2,9$	<0,001
	Hasta	41	$30,3 \pm 30,1$	
CRP 3.ay (mg/L)	Hasta	41	$12,5 \pm 14,8$	

Biyolojik ajan kullanım öncesinde RA tanılı hastalarda CRP değeri $31,6 \pm 29,6$ mg/L, ESH değeri $58,5 \pm 24,0$ mm/h; AS tanılı hastalarda CRP düzeyi $27,3 \pm 32,4$ mg/L, ESH düzeyi $47,6 \pm 21,4$ mm/h olarak saptanmıştır

Biyolojik ajan kullanım sonrasında RA tanılı hastalarda CRP değeri $13,6 \pm 16,2$ mg/L, ESH değeri $32,2 \pm 24,1$ mm/h; AS tanılı hastalarda CRP düzeyi $9,9 \pm 11,5$ mg/L, sedimantasyon düzeyi $19,1 \pm 12,8$ mm/h olarak saptanmıştır. Tedavi sonrasında ESH (RA için $p < 0,001$; AS için $p < 0,001$) ve CRP (RA için $p = 0,002$; AS için $p = 0,013$) düzeyleri anlamlı olarak gerilemiştir (Tablo V).

Tablo V. Hasta Gruplarında ESH ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

	ESH 0.ay (mm/h)	ESH 3.ay (mm/h)	CRP 0.ay (mg/L)	CRP 3.ay (mg/L)
Romatoid Artrit	$58,5 \pm 24,0$	$32,2 \pm 24,1$	$31,6 \pm 29,6$	$13,6 \pm 16,2$
Anklozan spondilit	$47,6 \pm 21,4$	$19,1 \pm 12,8$	$27,3 \pm 32,4$	$9,9 \pm 11,5$

Çalışmaya dahil edilen AS hastalarının BASDAI skoru 0.ay ortalaması $6,1\pm0,5$ iken, biyolojik ajan kullanımının 3. ayında ortalaması $3,1\pm0,8$ idi. RA hastalarının hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde DAS-28 skoru başlangıçta $5,9\pm0,3$ iken, tedavi sonrası 3. ayda $4,1\pm0,5$ olarak saptandı (Tablo VI).

Tablo VI. Hastaların BASDAI ve DAS-28 Skorlarının Değerlendirilmesi

	AS hastalarının BASDAI skorlarının dağılımı		RA hastalarının DAS-28 skorlarının dağılımı	
	<i>BASDAI 0.ay</i>	<i>BASDAI 3.ay</i>	<i>DAS-28 0.ay</i>	<i>DAS-28 3.ay</i>
<i>Sayı</i>	13	13	28	28
<i>Ortalama</i>	$6,1\pm0,5$	$3,1\pm0,8$	$5,9\pm0,3$	$4,1\pm0,5$

RA hastalarında tedavi öncesinde başlangıçta E-selektin ortanca düzeyi düzeyi 359,5 ng/L ve tedavi sonrası 3. ayda 386,5 ng/L olarak saptanmıştır. Bu değerler VEGF için sırasıyla 956,5 ng/L ve 1093,5 ng/L' dir. Her iki parametre açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo VII).

Tablo VII. Romatoid Artrit Hastalarında E-Selektin ve VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasında 3. Ayda Değerlendirilmesi

	Ortanca	25P-75P	Z	p
E-Selektin 0.ay (ng/L)	359,5	305,2-484,0	-1,013	0,311
E-Selektin 3.ay (ng/L)	386,5	342,7-607,2		
VEGF 0.ay (ng/L)	956,5	803,5-1246,5	-1,993	0,046
VEGF 3.ay (ng/L)	1093,5	842,7-1484,0		

RA hastalarından TNF- α dışı tedavi alanların E-Selektin ve VEGF bakımından karşılaştırıldığında E-selektin düzeyinin tedavi ile azaldığı, VEGF düzeyinin ise arttığı saptanmıştır. Ancak değişimlerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo VIII).

Tablo VIII. Romatoid Artrit Hastalarında E-Selektin ve VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve TNF- α Dışı Biyolojik Ajan Tedavisi Sonrasında 3. Ayda Değerlendirilmesi

	Ortanca	25P-75P	Z	p
E-Selektin 0.ay (ng/L)	340,5	284,2-471,7	-1,413	0,158
E-Selektin 3.ay (ng/L)	365,0	324,5-679,7		
VEGF 0.ay (ng/L)	956,5	808,2-1428,2	-0,628	0,530
VEGF 3.ay (ng/L)	1009,0	879,7-1616,2		

RA hastalarından TNF- α tedavisi alanlarla TNF- α Dışı tedavi alanların E-Selektin ve VEGF bakımından karşılaştırıldığında E-selektin düzeyinin tedavi ile azaldığı, VEGF düzeyinin ise arttığı saptanmıştır. Ancak değişimlerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo IX).

Tablo IX. Romatoid Artrit Hastalarından TNF- α Tedavisi Alanlarla TNF- α Dışı Tedavi Alanların E-Selektin ve VEGF Bakımından Karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca	25P-75P	U	p
E-Selektin 0.ay (ng/L)	TNF- α	16	424,5	317,5-493,7	68,0	0,205
	non-TNF	12	340,5	384,2-471,7		
E-Selektin 3.ay (ng/L)	TNF- α	16	415,5	378,2-495,2	70,5	0,241
	non-TNF	12	365,0	324,5-679,7		
VEGF 0.ay (ng/L)	TNF- α	16	948,0	803,5-1161,0	85,0	0,631
	non-TNF	12	956,5	808,2-1428,2		
VEGF 3.ay (ng/L)	TNF- α	16	1117,0	820,0-1205,7	96,0	1,000
	non-TNF	12	1009,0	879,7-1616,2		

AS hastalarında tedavi öncesinde başlangıçta E-selektin ortalanca düzeyi 393,0 ng/L ve tedavi sonrası 3. ayda 414,0 ng/L olarak saptanmıştır. Bu değerler VEGF için sırasıyla 1028,0 ng/L ve 1035,0 ng/L' dir. Her iki parametre açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo X)

Tablo X. Ankilozan Spondilit Hastalarında E-Selektin ve VEGF düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasında 3. Ayda Değerlendirilmesi

	Ortanca	25P-75P	Z	p
E-Selektin 0.ay (ng/L)	393,0	277,0-834,0	-0,353	0,724
E-Selektin 3.ay (ng/L)	414,0	327,5-745,5		
VEGF 0.ay (ng/L)	1028,0	852,5-1753,5	-0,804	0,422
VEGF 3.ay (ng/L)	1035,0	891,5-1459,0		

RA hastalarının 0.ay ve 3.ay değerlerinin bağımlı grup karşılaştırılmasında; Alx ve PWV arasında tedavi öncesi ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo XI).

Tablo XI. Romatoid Artrit Hastalarında Alx ve PWV Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Ortalama	p değeri
Alx 0.ay- Alx 3.ay	28,8±9,0	0,217
	26,7±10,7	
PWV 0.ay- PWV 3.ay	8,0±1,5	0,553
	7,9±1,6	

AS hastalarının 0.ay ve 3.ay değerlerinin bağımlı grup karşılaştırılmasında; Alx ve PWV arasında tedavi öncesi ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo XII).

Tablo XII. Ankilozan Spondilit Hastalarında Alx ve PWV Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Ortalama	p değeri
Alx 0.ay- Alx 3.ay	27,4±8,2	0,927
	27,7±10,9	
PWV 0.ay- PWV 3.ay	6,4±0,9	0,679
	6,3±0,8	

RA hastalarından TNF- α tedavisi alanlar ile TNF- α dışı tedavi alanların arterial sertlik parametreleri bakımından karşılaştırılması tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. TNF- α tedavisi alan RA hastalarında Alx ve PWV tedavi sonrasında 3. ayda azalmıştır. TNF dışı tedavi alanlarda ise Alx azalmış ve PWV tedavi sonrası 3. ayda aynı düzeyde saptanmıştır (Tablo XIII).

Tablo XIII. Romatoid Artrit Hastalarından TNF- α Tedavisi Alanlar ile TNF- α Dışı Tedavi Alanların Arterial Sertlik Parametreleri Bakımından Karşılaştırılması

	Tanı	Ortalama	p değeri
Alx 0.ay	TNF	28,6 $\pm$ 8,1	0,744
	non-TNF	27,7 $\pm$ 10,3	
Alx 3.ay	TNF	27,7 $\pm$ 10,3	0,514
	non-TNF	25,3 $\pm$ 11,9	
PWV 0.ay	TNF	7,3 $\pm$ 1,5	0,307
	non-TNF	7,9 $\pm$ 1,7	
PWV 3.ay	TNF	7,2 $\pm$ 1,5	0,206
	non-TNF	7,9 $\pm$ 1,5	

5. TARTIŞMA

RA, simetrik olarak eklemlerde artrite yol açan sistemik, otoimmün ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle beraber ilerleyen yaşlarda cinsiyet arasındaki fark azalır. En sık başlangıç yaşı dördüncü ve beşinci dekatlarda olur (11). AS ise omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, kronik sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. RA hastalarına göre daha genç yaşta görülmektedir ve erkeklerdeki sıklığı kadınlara göre 2-3 kat fazladır (21). Bizim çalışmamıza 41 hasta alınmış olup bunun 28'i RA (20 kadın, 8 erkek), 13'ü AS (7 kadın, 6 erkek) hastasıydı. Yaş ortalamaları sırasıyla $55,2 \pm 11,5$ ve $42,0 \pm 8,0$ 'dir. Çalışmaya alınan 41 hastanın yaş ortalaması $51,0 \pm 12,1$ idi.

RA'da, sistemik inflamasyona bağlı artmış sitokin seviyeleri ve vasküler hasarlanma sonucu gelişen endotelyal disfonksiyona bağlı olarak ateroskleroz gelişimi ve bunun sonucunda olan kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. RA hastalarında geleneksel olarak kabul gören risk faktörlerin etkisi dışlandığında bile belirgin bir kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbidite artışı görüldüğü gösterilmiştir (63). AS'de de kronik inflamasyon ile endotel fonksiyon bozukluğunun bulunduğu ve bunun sonucunda ateroskleroza eğilimin arttığı gösterilmiştir (64). RA ve AS' de olduğu gibi, kronik inflamasyonlarda plak oluşumu, endotel hasarı ve değişmiş damar geçirgenliği, artan lökosit adezyonu, sitokin ve kemokinlerin salınımını ile olmaktadır (65). Biz çalışmamızda bu süreç içerisinde yer alan ateroskleroz ile ilişkileri gösterilen anjiogenik faktör olan VEGF, hücre adezyon moleküllerinden E-selektin düzeyini ve aterosklerotik sürecin önemli göstergelerinden arteriyel sertlik parametrelerini hastalık aktivasyon kriterleri ile karşılaştırdık.

VEGF, anjiogeneze ve vaskülogenezde rol alan ayrıca endotelyal hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu uyaran anjiogenetik bir sitokindir (35). Romatoid sinovit gelişiminde ve devam etmesinde anjiogeneze önemlidir (70). VEGF düzeyini RA'lı hastaların sinoviyal sıvısında inceleyen bir araştırmada osteoartritli hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (66). RA'lı hastalarda sinoviyal sıvıda VEGF ekspresyonuna ek olarak literatürde serum VEGF düzeyinde de artış gösterilmiştir (67,68). RA'lı hastalarda serum VEGF düzeyleri, OA, SLE, skleroderma ve sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında yüksek bulunmuştur (67,68). Çalışmamızda RA'lı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırdığında, kontrol grubunda VEGF düzeyini anlamlı olarak daha yüksek saptadık. AS'li hasta grubuna yönelik yapılan çalışmalarda serum VEGF düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek

saptanmıştır (70,71). RA ve AS'li hastaların birbiri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (70). Bizim çalışmamızda AS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında VEGF düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kontrol grubu ile karşılaştırdığında, VEGF düzeyi hastaların grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. AS'li hastalar ile RA'lı hastalar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

RA'lı hastalarda DMARD ve anti TNF- α tedavisi sonrasında serum VEGF düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (69,72,73). Anti-TNF ile tedavi edilen AS'li hastalarda da serum VEGF düzeyinin azaldığı bildirilmektedir (74,75). Selaas ve ark. (72) infliksimab ile tedavi edilen 39 RA hastasında, tedavi sonrasında 3.ay, 6.ay ve 12.aylarda VEGF düzeyinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda VEGF düzeyi, tedavi sonrasında 3. ayda yükseldi, ama bu yükseklik ile başlangıçtaki değer karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İnfliksimeab tedavisi verilen 201 AS'li hastada 24 hafta sonundaki değerlendirilmede, CRP ve BASDAI'deki düşme ile korele VEGF düzeyinde azalma tespit edilmiştir (75). Bizim çalışmamızda AS'li hastalarda tedavi sonrasında 3.ayda BASDAI, CRP ve ESH değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. VEGF düzeylerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedavi sonrasındaki 3.ayda VEGF düzeyi değerlerinde AS ve RA hastalarında anlamlı bir fark saptanmadı.

E-selektin, proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak endotel hücre yüzeyinde eksprese edilen, lökositlerin dokuya geçiş işlemi kolaylaştıran glikoprotein yapıda hücre adezyon molekülüdür (58). Yapılan çalışmalarda serum E-selektin düzeyleri kontrol grubuna ve OA tanılı hastalara göre yüksek bulunmuştur (76,77). Sari ve ark. (81) yaptığı çalışmada kontrol grubu ile AS hastaları arasında E-selektin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda E-selektin düzeylerinde hem RA, hem de AS tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. RA hastalarında DMARD ve anti-TNF tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (73,78,79). Klimiuk ve ark. (73) RA'lı hastalarda infliximab tedavisi ile serum çözünebilir E-selektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme ve buna eşlik eden hastalık aktivitesinde azalma olduğunu tesbit etmişlerdir. Aksine, Bosello ve ark. (80) ise anti-TNF- α verilen RA tanılı hastalarda 14. hafta sonunda E-selektin ve VEGF düzeylerinde değişme olmadığını bildirmiştir.

RA hastalarında TNF- α dışı biyolojik ajan tedavinin VEGF ve E-selektin düzeyi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda anti-TNF- α ve TNF- α dışı biyolojik ajan tedavisi 3.ay verilerinde DAS-28, CRP ve ESH değerlerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Tüm hasta gruplarında tedavinin ilk 3. ayında VEGF ve E-selektin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Ancak bu artış tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir.

Baeten ve ark. (82) tarafından yapılan bir çalışmada 21 spondilartropatili hastaya anti-TNF tedavisi uygulanmış, tedavi sonrası 12. haftada sinovyal incelemede E-selektin düzeyinin değişmediğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 59 AS hastası kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve E-selektin düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (83). Ayrıca aktif hastalık nedeniyle anti-TNF- α tedavisi alan 15 AS hastasında, 12 hafta sonunda yapılan incelemede tedavi öncesi ve sonrasında E-selektin düzeylerinde açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumun AS hastalarında endotelial fonksiyonun normal olmasına, subklinik ateroskleroza yol açan nedenin aterosklerotik süreçteki diğer önemli komponent olan trombosit parametrelerine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (83). Biz de çalışmamızda romatizmal hastalığı olan tüm hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

Arteriyel sertlik, nabız dalga hızındaki artış sonrasında arteriyel duvardaki yapısal değişiklikler nedeniyle oluşur. Ateroskleroza bağlı olarak arteriyel sertlikte artma görülür (84). Bundan dolayı kardiyovasküler hastalık için geçerli bir temsili işaret gibi görünmektedir. PWV, arteriyel sertliği değerlendirmek için doğru ve non-invaziv bir yöntem olarak yaygın kabul edilmektedir. PWV arter esnekliğinin doğrudan bir ölçüsü olmakla birlikte, Alx vasküler elastikiyeti ve periferik direnci göstermede daha karmaşık bir parametredir. PWV ve Alx önemli kardiyovasküler olaylara ve tüm nedenlere bağlı mortalitede bağımsız prediktörler olarak kabul edilir (85). Biz de çalışmamızda arteriyel sertlik göstergesi olarak PWV ve Alx parametrelerini karşılaştırdık. Yapılan çalışmalarda RA hastalarında kontrol grubuna göre arteriyel sertliğin artmış olduğu, bunun da aterosklerotik süreci hızlandırarak artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu gösterilmiştir (86,87). Sliem ve ark. (88) yaptığı bir çalışmada 63 RA'lı hasta ile 41 kontrol hastasını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, RA'lı hastalarda aortanın elastikiyetinin azalmış olduğu ve arteriyel sertliğin artmış olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda RA ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında, PWV ve Alx parametrelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm hasta gruplarında tedavi ile 3.

ayda PWV ve Alx parametrelerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Ancak bu azalma tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir.

TNF- α antagonistlerinin subklinik ateroskleroz ve arteriyel sertliğin ilerlemesini önleme konusunda olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir (89). Bu etkinin, TNF- α antagonistlerine özgü olup olmadığını bilinmemektedir. Bu durumun hastalığın inflamasyonunda daha iyi kontrol elde edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. RA hastalarında PWV üzerine TNF- α bloker etkilerine ilişkin gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerde tutarsızlık bulunmuştur (89). Etanercept tedavisi ile aortik PWV' de 4.hafta ve 12.haftada azalmasına rağmen kontrol grubuna göre değişme olmadığı bildirilmiştir (86). İnfliksımab ile RA hastalarında kontrol grubuna göre Alx değerinin anlamlı düzeyde yükseklik ve PWV değerinde anlamlı bir farklılık olmadığını saptamıştır. Başka bir çalışmada ise RA hastalarında infliksımab tedavisi ile Alx değerinde değişme olmazken, PWV değerinde düşüklük saptanmış (90). Etanercept ile metotreksatın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 2. ve 4. aylarda Alx ölçülmüştür. Etanercept alan grupta Alx'in düzelmiş olduğu ve metotreksat alan grupta ALx'in değişmemiş olduğu bulunmuştur (91). Kume ve ark. (92) yaptığı başka bir çalışmada tosilizumab, adalimumab ve etanercept ile tedavinin 24. haftası sonundaki Alx ve PWV değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Tedavi grupları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmalarda çıkan tutarsız sonuçlar; arter sertliğinin doğrudan ölçüsü olmaması ve aynı zamanda RA hastalarında periferden ve diğer iyi anlaşılmamış eşlik eden faktörlerin yansımından kaynaklanan farklılık nedeniyle olabileceğini düşündürmüştür (87). TNF- α dışı biyolojik tedavi alan RA hastalarında tedavi ile PWV düzeyi değişmemiş, ancak Alx düzeyi tedavinin 3. ayında azalmıştır.

AS tanılı hastaların kontrol grubu ile arteriyel sertlik açısından karşılaştırılmasında literatürde tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada AS hastaları ile kontrol grubu arasında arteriyel sertlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (93). Avram ve ark. (94) 24 AS tanılı hasta ile 24 kontrol grubunu karşılaştırmış ve Alx ile PWV değerlerini hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Pieringer ve ark. (95) yaptığı bir çalışmada 30 hasta grubunu (17 RA, 13 AS) 35 kontrol grubu ile karşılaştırmış, tüm grubun Alx değerinde kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık tespit etmemişler. 7 hafta infliksımab tedavisi uygulanan hasta grubunda Alx değerinde tedavi öncesi değere göre artış bulmuşlardır. Başka bir çalışmada 28 AS hastasında anti-TNF- α tedavi sonrasında 24. hafta sonunda BASDAI, sedimentasyon, CRP değerlerinde anlamlı düşme saptanmış ve PWV ile Alx değerlerinde

tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda AS hastalarında kontrol grubuna göre PWV değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmış ve kontrol grubu ile Alx açısından anlamlı bir farklılık saptamamıştır. AS tanılı hastalarda tedavinin 3. ayında Alx değeri $27,4 \pm 8,2$ 'den $27,7 \pm 10,9$ ' ye yükselmiştir. Ancak minimal düzeyde artış olan bu değerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sistemik inflamasyon AS hastalarında artmış aterosklerozun birincil nedeni olsa bile, arterlerin sertleşmesinde inflamasyonun rolü hala tam olarak anlaşılmış değildir (94). Tüm hasta gruplarında Alx ve PWV değerlerini kontrol grubu ile kıyasladığımızda ise anlamlı bir fark saptamadık. Tüm hasta grubunda biyolojik ajan tedavisi sonrasında 3.ay değerlerinde hastalık aktivite skorunda, sedimantasyon, CRP değerlerinde anlamlı düşme olduğu gözlemlendi. Biyolojik tedavi ile Alx ve PWV değerlerinde farklılık olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji kliniğinde takip edilen AS tanılı 13 hasta ile RA tanılı 28 hasta olmak üzere toplamda 41 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmamızda kronik inflamatuvar hastalık olan RA'lı ve AS'li hastalarda arteriyel sertliğin belirteçlerinden biri olan nabız dalga hızı (PWV) ve *augmentasyon indeksi* (AIX), anjiogenik faktör VEGF düzeyini, hücre adezyon molekülü E-selektin düzeyini ölçtük ve kontrol grubu ile karşılaştırdık. Bu parametreleri ayrıca biyolojik ajan tedavisi başlanması sonrasında 3.ayda yeniden değerlendirilerek tedavi öncesi değerler ile karşılaştırdık. Çalışma kapsamında, tüm hastaların ESH ve CRP düzeyleri, RA için DAS-28 ve AS için BASDAI belirlendi. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. RA tanılı hastalarda tedavi öncesinde, kontrol grubuna göre ESH, CRP ve DAS-28 skoru yüksekti.
2. RA tanılı hastalarda tedavi öncesinde, kontrol grubuna göre E-selektin düzeyinde, AIX ve PWV parametresinde anlamlı farklılık yoktu. VEGF düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.
3. AS tanılı hastalarda tedavi öncesinde, kontrol grubuna göre sedimantasyon, CRP ve BASDAI skoru yüksekti.

4. VEGF düzeyi açısından AS'li hastalar ile RA'lı hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
5. RA tanılı hastalarda biyolojik ajan tedavisi sonrasında; ESH, CRP ve DAS-28 skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı.
6. RA tanılı hastalarda biyolojik ajan tedavisi sonrasında; E-selektin düzeyinde, Aİx ve PWV parametrelerinde tedavi önceki değerlere göre anlamlı bir farklılık yoktu.
7. Biyolojik tedavi ile RA tanılı hastalarda hem PWV hem de Aİx değerlerinde azalma olduğu gözlenmiştir.
8. TNF- α dışı biyolojik tedavi alan RA hastalarında tedavi ile PWV düzeyi değişmemiş, ancak Aİx düzeyi tedavinin 3. ayında azalmıştır.
9. AS tanılı hastalarda biyolojik ajan tedavisi sonrasında; ESH, CRP ve BASDAI skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu saptandı.
10. AS tanılı hastalarda biyolojik ajan tedavisi sonrasında; E-selektin ve VEGF düzeyinde, Aİx ve PWV parametrelerinde tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı fark yoktu.
11. AS tanılı hastalarda tedavinin 3. ayında Aİx değeri yükselmiştir. Ancak minimal düzeyde artış olan bu değerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
12. Tüm hasta gruplarında biyolojik tedavinin ilk 3. ayında VEGF ve E-selektin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Ancak bu artış tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir.
13. RA ve AS tanılı hastaların birbiri arasında yapılan değerlendirmede VEGF, E-selektin düzeyinde, Aİx ve PWV parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

7. ÖZET

ROMATİZMAL HASTALIĞI BULUNAN HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİK, VEGF VE E-SELEKTİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç ve Hipotez: Romatoid artrit (RA) ve anklozan spondilitte (AS) endotel hasarı, damar geçirgenliğinde değişim, plak oluşumu kronik inflamasyonda rolleri olan sitokin ve kemokinlerin etkisi ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, arteriyel sertlik ve hücre adezyon molekül miktarlarının inflamasyondan etkilendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalığı aktif dönemde olan RA ve AS hastalarında inflamasyon ile birlikte hastalık aktivitesi, arteriyel sertlik, VEGF ve e-selektin miktarındaki değişimin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya AS tanılı 13 hasta, RA tanılı 28 hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubunda arteriyel sertlik, VEGF ve E-selektin, ESH ve CRP düzeyleri değerlendirildi. Romatizmal hastalığı olanlarda BASDAI ve DAS-28 skorları hesaplandı. Serum VEGF ve E-selektin düzeyleri ELISA yöntemiyle ve arteriyel sertlik osilometrik metotla ölçüldü. Veriler Student-T Testi, Mann Whitney-U Testi ve Wilcoxon Testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hasta gruplarında tedavi sonrasında 3.ayda DAS-28, BASDAI skorları, ESH ve CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Tedavi ile birlikte VEGF ve E-selektin düzeylerinde artış, PWV ve Alx parametrelerinde ise azalma olduğu gözlenmiştir. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Non-TNF tedavi alan RA hastalarında PWV düzeyi değişmemiş, ancak Alx düzeyi tedavinin 3. ayında azalmıştır.

Sonuç: RA ve AS hastalarında tedavi ile birlikte inflamasyonun azalması hastalık aktivite skoru, ESH ve CRP değerlerini azaltmaktadır. Arteriyel sertlik parametrelerinden PWV ve Alx'i tedavinin 3. ayında azalma ile birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Devam eden tedavi sürecinde arteriyel sertliğin ve kardiovasküler riskin anlamlı düzeyde azalacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: romatoid artrit, ankilozan spondilit, arteriyel sertlik, vasküler endotelial growth faktör, e-selektin, hastalık aktivitesi

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS, VEGF AND E-SELECTIN LEVELS AND DISEASE ACTIVITY RELATION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Aim and Hypothesis: The endothelial damage, changes in vascular permeability and plaque formation are caused by the action of cytokines and chemokines which plays role in chronic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS). In studies, it has been reported that arterial stiffness and the level of cell adhesion molecules were affected by inflammation. In this study, we aimed to determine the changes levels of VEGF, E-selectin, arterial stiffness and disease activity with inflammation in RA and AS patients who had active period of disease.

Methods: 13 patients diagnosed with AS, 28 patients diagnosed with RA and 30 healthy controls were enrolled to the study. Arterial stiffness, VEGF and E-selectin, ESR and CRP were evaluated in all patients and healthy control group. BASDAI and DAS-28 scores were calculated in patients with rheumatic diseases. The level of serum VEGF and E-selectin were determined by ELISA, and arterial stiffness was measured by oscillometric method. The datas were statistically evaluated by using Student's T Test, Mann-Whitney-U Test and Wilcoxon Test.

Results: DAS-28 and BASDAI score, ESR and CRP levels were significantly decreased on the 3th month of treatment in all patients ($p < 0,001$). Increase in VEGF and E-selectin levels and decrease in pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Alx) parameters was observed with treatment. But these changes were not statistically significant. While the level of PWV was stable, Alx was decreased on the 3th months of treatment in RA patients treated with non-TNF.

Conclusion: Disease activity score, ESR and CRP are decreased with the reduction of inflammation in RA and AS patients with treatment. PWV and Alx as arterial stiffness parameters decreased after 3 months of treatment, but they did not reach to statistical significance. Arterial stiffness and cardiovascular risk are expected to be reduced significantly ongoing treatment process.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, arterial stiffness, vascular endothelial growth factor, E-selectin, disease activity

9. KAYNAKLAR

1. Neal-Boylan L. Update on rheumatology: part 1. Home Healthc Nurse. 2009;27:286-96.
2. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. Rheumatology 2009;39:3-12.
3. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. Erişim: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>, Erişim tarihi: Mayıs, 2016.
4. Domsic R, Maksimowicz-McKinnon K, Manzi S. Prevention of cardiovascular disease in patients with rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20:741-56.
5. Frostegård J. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2011;13:225.
6. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:605-14.
7. Behrouz R. The risk of ischemic stroke in major rheumatic disorders. J Neuroimmunol. 2014;277:1-5.
8. Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2011;13:222.
9. Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. Arthritis Res Ther. 2011;13:226.
10. Wasko MC. Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:109-13.
11. Lipsky PE. Romatoid Artrit (Çev. Akar S). Harrisons principles of internal medicine. A.S. Fauci, E. Braunwald (eds). 17th ed, USA, McGraw-Hill Companies. s. 2081-2092.
12. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis--early diagnosis and disease management. Dtsch Arztebl Int. 2013;110:477-84.
13. Sudoł-Szopińska I, Cwikła JB. Current imaging techniques in rheumatology: MRI, scintigraphy and PET. Pol J Radiol. 2013;78:48-56.

14. Guidelli GM, Barskova T, Brizi MG, Lepri G, Parma A, Talarico R, Cantarini L, Frediani B. One year in review: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:102-8.
15. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.
16. Ankoor S, E. William St. Clair. Rheumatoid Arthritis. *Harrisons principles of internal medicine*. A.S. Fauci, D.L. Kasper(eds). 19th ed, USA, McGraw-Hill Companies. s. 2136-2149.
17. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:S14-36.
18. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:954-60.
19. Ghasemi-Rad M, Attaya H, Lesha E, Vegh A, Maleki-Miandoab T, Nosair E, Sepehrvand N, Davarian A, Rajebi H, Pakniat A, Fazeli SA, Mohammadi A. Ankylosing spondylitis: A state of the art factual backbone. *World J Radiol*. 2015;7:236-52.
20. Slobodin G, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M. Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:763-7.

21. Taurog JD. Spondiloartritler (Çev. Önen F). Harrisons principles of internal medicine. A.S. Fauci, E. Braunwald (eds). 17th ed, USA, McGraw-Hill Companies. s. 2109-2113.
22. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:441-76.
23. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:351.
24. Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies. *Autoimmun Rev*. 2010;9:A325-9.
25. Ho HH, Chen JY. Ankylosing spondylitis: Chinese perspective, clinical phenotypes, and associated extra-articular systemic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:344.
26. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:65-73.
27. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:434.
28. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:523-38.
29. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535-43.
30. Joel D.T., John D.C. The Spondyloarthritides. Harrisons principles of internal medicine. A.S. Fauci, D.L. Kasper(eds). 19th ed, USA, McGraw-Hill Companies. s. 2169-2173.
31. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, Paterson, E, Chowdhury M, McClinton C, Taylor PC. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1475-80.

32. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:S47-58.
33. Moncur C. Ankylosing Spondylitis Measures. *Arthritis Care & Research*. 2003: S197-209.
34. Tracey D, Klares kog L, Sasso EH, Salfeld GJ, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 117: 244-79.
35. Crafts TD, Jensen AR, Blocher-Smith EC, Markel TA. Vascular endothelial growth factor: therapeutic possibilities and challenges for the treatment of ischemia. *Cytokine*. 2015;71:385-93.
36. Williams B. Vascular ageing and interventions: lessons and learnings. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10:126-32.
37. Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves A, Cardim N, Gonçalves L. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:233-46.
38. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
39. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al: A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001;37:1236-41.
40. Lemogoum D, Flores G, Van den Abelew, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of artery stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.

41. Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 214-23.
42. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74.
43. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, Hestad KA, Kahaleh B, Riggio M, Shields K, Wasko MC. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1004-15.
44. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:390-400.
45. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, Hlatky MA, Gabriel SE. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013;16:622-628.
46. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, Wasko MC, Svenungsson E, Agewall S, Cohen-Tervaert JW, Maki-Petaja K, Grundtvig M, Karpouzas GA, Meroni PL. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14:952-69.
47. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Blanco R, Pina T, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:860651.
48. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:415-21.
49. Ramchandani D, Weber GF. Interactions between osteopontin and vascular endothelial growth factor: Implications for skeletal disorders. *Bone*. 2015;81:7-15.
50. Lee SH, Jeong D, Han YS, Baek MJ. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. *Ann Surg Treat Res*. 2015;89:1-8.
51. Demirer E, Ayten Ö, Taş D. Anjiyogenez ve anti-anjiyogenik tedaviler. *J Clin Anal Med* 2014;5:75-9

52. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:390-8.
53. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, Carubbi F, Perricone C, Perricone R, Giacomelli R. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev*. 2011;10:595-8.
54. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpétery A, Koch AE. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:299-306.
55. Yoo SA, Kwok SK, Kim WU. Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: prospects for therapeutic intervention. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:129873.
56. Yoshida M, Gimbrone MA Jr. Novel roles for E-selectin in endothelial-leukocyte adhesion. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;811:493-7.
57. Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;667:324-31.
58. Jubeli E, Moine L, Vergnaud-Gauduchon J, Barratt G. E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging. *J Control Release*. 2012;158:194-206.
59. Ouyang Y, Wu H, Tan A, Yang H, Gao Y, Li H, Lu S, Hu Y, Tang X, Zhang H. E-selectin gene polymorphism (A561C) and essential hypertension. Meta-analysis in the Chinese population. *Herz*. 2015;40:197-202.
60. Laferriere J, Houle F, Huot J. Regulation of the metastatic process by E-selectin and stress-activated protein kinase-2/p38. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;973:562-72.
61. Chase SD, Magnani JL, Simon SI. E-selectin ligands as mechanosensitive receptors on neutrophils in health and disease. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:849-59.
62. Cobankara V, Ozatli D, Kiraz S, Oztürk MA, Ertenli I, Türk T, Apras S, Haznedaroglu IC, Calgüneri M. Successful treatment of rheumatoid arthritis is associated with a reduction in serum sE-selectin and thrombomodulin level. *Clin Rheumatol*. 2004;23:430-4.

63. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatology* 2005; 17: 286–292.
64. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, ve ark. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:283-6.
65. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, Jara LJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112:3337-47.
66. Koch AE, Harlow LA, Haines GK, Amento EP. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *The journal of immunology* 1994;152:4149-56.
67. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *British Journal of Dermatology* 1998; 139:1049-51.
68. Harada M, Mitsuyama K, Yoshida H, Sakisaka S. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:377-80.
69. Afuwape AO, Kiriakidis S, Paleolog EM. The role of the angiogenic molecule VEGF in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol*. 2002;17:961-72.
70. Drouart M, Saas P, Billot M, Cedoz JP, Tiberghien P, Wendling D, Toussirot E. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol*. 2003;132:158-62.
71. Tošovský M, Bradna P, Andrýs C, Andrýsová K, Cermáková E, Soukup T. The VEGF and BMP-2 levels in patients with ankylosing spondylitis and the relationship to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014;57:56-61.
72. Selaas O, Nordal HH, Halse AK, Brun JG, Jonsson R, Brokstad KA. Serum Markers in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study of Patients Undergoing Infliximab Treatment. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:276815.
73. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domysławska I, Fiedoreczyk M, Chwiećko J. Reduction of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor levels in serum of rheumatoid arthritis patients following

- multiple intravenous infusions of infliximab. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*. 2004;52:36-42.
74. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Xu S, Hsu B. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Lack Predictive Value in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. *J Rheumatol*. 2016;43:901-6.
 75. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67:511-7.
 76. Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:164-9.
 77. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, Chwiecko J. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:804-9.
 78. Cobankara V, Ozatli D, Kiraz S, Oztürk MA, Ertenli I, Türk T, Apras S, Haznedaroglu IC, Calgüneri M. Successful treatment of rheumatoid arthritis is associated with a reduction in serum sE-selectin and thrombomodulin level. *Clin Rheumatol*. 2004;23:430-4.
 79. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:439-44.
 80. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, Di Campli C, Flore R, Tondi P. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:833-9.
 81. Sari I, Alacacioglu A, Kebapcilar L, Taylan A, Bilgir O, Yildiz Y, Yuksel A, Kozaci DL. Assessment of soluble cell adhesion molecules and soluble CD40 ligand levels in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2010;77:85-7.

82. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;44:186-95.
83. Orüm H, Pamuk GE, Pamuk ON, Demir M, Turgut B. Does anti-TNF therapy cause any change in platelet activation in ankylosing spondylitis patients? A comparative study. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33:154-9.
84. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, Crow MK, Sammaritano L, Levine DM, Shankar BA, Moeller E, Salmon JE. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005;46:194-9.
85. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, Di Minno A, Baldassarre D, Tremoli E, Di Minno MN. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47:457-67.
86. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, Furlong A, McEniery CM, Brown J, Wilkinson IB. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006;114:1185-92.
87. Dulai R, Perry M, Twycross-Lewis R, Morrissey D, Atzeni F, Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:1-8.
88. Sliem H, Nasr G. Change of the aortic elasticity in rheumatoid arthritis: Relationship to associated cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010;1:110-5.
89. Tam LS, Kitas GD, González-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1108-19.
90. Cypiene A, Laucevicus A, Venalis A et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocker remicade (infliximab). *Proc West Pharmacol Soc* 2007;50:11922.

91. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2009;48:1418-23.
92. Kume K, Amano K, Yamada S et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:2169-71.
93. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, Lusson JR, Soubrier M. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1203-7.
94. Avram C, Drăgoi RG, Popoviciu H, Drăgoi M, Avram A, Amaricăi E. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2017-22.
95. Pieringer H, Stuby U, Pohanka E, Biesenbach G. Augmentation index in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2010;29:723-7.
96. Capkin E, Karkucak M, Kiris A et al. Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology* 2012;51:9104.