

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT, ANKİLOZAN SPONDİLİT, NON  
RADYOGRAFİK AKSİYEL SPONDİLARTRİT VE SAĞLIKLI  
ERİŞKİNLER'DE ARTERYEL SERTLİK , EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKU KALINLIĞI, BİYOELEKTRİKSEL EMPEDANS VE  
HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SEFA GÜL

İZMİR-2015

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT, ANKİLOZAN SPONDİLİT, NON  
RADYOGRAFİK AKSİYEL SPONDİLARTRİT VE SAĞLIKLI  
ERİŞKİNLER'DE ARTERYEL SERTLİK, EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKU KALINLIĞI, BİYOELEKTRİKSEL EMPEDANS VE  
HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR.SEFA GÜL

TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. A.OKTAY ERGENE

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilkeleri ve doğrularıyla kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Asım Oktay ERGENE, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Uzm. Dr. Emin Evren ÖZCAN, Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT ve Uzm. Dr. Hüseyin DURSUN' a teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Prof. Dr. A. Oktay ERGENE 'ye ve her aşamasındaki katkılarından ve yardımlarından dolayı Romatoloji Ana Bilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. İsmail SARI, Uzm. Dr. Pınar ÇETİN ve Uzm. Dr. Sevgi ÖZTÜRK 'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner anjiyografi, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve anabilim dalı sekreterlerimize teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde kuşkusuz en büyük paya sahip olan kıymetli anne ve babama hürmetlerimi sunarım. Abi olmanın hiç bir şeye değişilmeyecek kadar güzel bir duygu olduğunu bana yaşatan ve varlıklarıyla kendimi şanslı ve güçlü hissetmemi sağlayan kardeşlerim Merve ve Emre 'ye teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. SEFA GÜL**  
**İZMİR-2015**

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| İÇİNDEKİLER .....                                      |    |
| TABLolar DİZİNİ .....                                  |    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                  |    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                          |    |
| ÖZET .....                                             |    |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                  | 1  |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                  | 5  |
| 2.1. AKSİYAL SPONDİLARTRİTLER .....                    | 5  |
| 2.1.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT .....                       | 6  |
| 2.1.1.1 TANIM.....                                     | 6  |
| 2.1.1.2 TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ .....                 | 7  |
| 2.1.1.3 ETİYOLOJİ VE GENETİK .....                     | 8  |
| 2.1.1.4 HİSTOPATOLOJİ.....                             | 8  |
| 2.1.1.5 TANI KRİTERLERİ.....                           | 9  |
| 2.1.1.6 KLİNİK BULGULAR .....                          | 17 |
| 2.1.1.6.1 Kas ve İskelet Tutulumu .....                | 17 |
| 2.1.1.6.2 Eklem dışı tutulum.....                      | 18 |
| 1. Genel Belirtiler .....                              | 18 |
| 2. Göz Tutulumu .....                                  | 18 |
| 3. Akciğer Tutulumu.....                               | 19 |
| 4. Nörolojik Tutulum.....                              | 19 |
| 5. Renal Tutulum .....                                 | 19 |
| 6. Gastrointestinal Tutulum.....                       | 19 |
| 2.1.1.7 LABORATUVAR BULGULARI .....                    | 20 |
| 2.1.1.8 RADYOGRAFİ.....                                | 20 |
| 2.1.1.9 AKTİVİTE VE İZLEM İNDEKSLERİ.....              | 21 |
| 2.1.1.10 AKSİYEL SPONDİLARTRİT TEDAVİSİ .....          | 26 |
| 3. ROMATOİD ARTRİT .....                               | 27 |
| 3.1.TANIM.....                                         | 27 |
| 3.2. ROMATOİD ARTRİT'TE TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ ..... | 28 |
| 3.3 ROMATOİD ARTRİT'TE ETYOLOJİ .....                  | 29 |
| 3.3.1. Genetik Faktörler.....                          | 29 |
| 3.3.2 Hormonal Faktörler.....                          | 30 |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.3. Sigara.....                                                                         | 31 |
| 3.3.4 Enfeksiyonlar.....                                                                   | 31 |
| 3.4 PATOGENEZ- PATOLOJİ .....                                                              | 31 |
| 3.5 ROMATOİD FAKTÖR .....                                                                  | 32 |
| 3.6 RA ‘ DE KLİNİK.....                                                                    | 33 |
| 3.6.1 Genel Belirti ve Bulgular .....                                                      | 33 |
| 3.6.2 Romatoid Artritin Eklem Bulguları .....                                              | 34 |
| 3.6.3 Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları .....                                         | 34 |
| 3.7 RA HASTALIK AKTİVİTESİ DEĞERLENDİRMESİ.....                                            | 36 |
| 4 AS, RA VE KALP TUTULUMU .....                                                            | 37 |
| 4.1 RA ‘ DE KALP TUTULUMU .....                                                            | 37 |
| 4.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT VE KALP .....                                                      | 38 |
| 4.2.1 Aort kökü ve aort kapak hastalığı .....                                              | 38 |
| 4.2.2 Mitral Kapak Hastalığı .....                                                         | 40 |
| 4.2.3 İleti Bozuklukları .....                                                             | 40 |
| 4.2.4 Miyokart Tutulumu.....                                                               | 42 |
| 4.2.5 Perikart Tutulumu .....                                                              | 44 |
| 4.2.6 Koroner arter hastalığı.....                                                         | 44 |
| 4.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU .....                                                          | 44 |
| 4.3.1 Epikardiyal yağ dokunun klinik olarak değerlendirilmesi.....                         | 47 |
| 4.3.2 Visseral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografik Değerlendirmenin<br>Güvenilirliği ..... | 48 |
| 5 . ATEROSKLEROZ.....                                                                      | 49 |
| 5.1. Tanım.....                                                                            | 49 |
| 5.2. Patogenezi.....                                                                       | 50 |
| 6. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (BMI) .....                                                         | 51 |
| 7. BEL ÇEVRESİ, KALÇA ÇEVRESİ, BEL-KALÇA ORANI.....                                        | 52 |
| 8. ARTERİYEL SERTLİK.....                                                                  | 52 |
| 8.1.1 Arteriyel Sertlik Göstergeleri (indeksleri) .....                                    | 53 |
| 8.1.2 Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları .....                                              | 54 |
| 8.1.3 Arteriyel Sertliğin Yapısal Bileşenleri.....                                         | 54 |
| 8.1.4 Arteriyel Sertlikte Hücrelerin Rolü.....                                             | 56 |
| 8.1.5 Arteriyel Sertlik ve Genetik .....                                                   | 56 |
| 8.1.6 Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri .....                                          | 57 |
| 8.1.7 Modeller ve Basınç Ölçümü .....                                                      | 57 |

|                                                                                                |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8.1.8 Arteriyel Sertliğin Ölçüm Yöntemleri.....                                                | 59         |
| 8.1.9 Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi.....                                      | 60         |
| 8.1.10 Arteriyel sertlik ve nabız dalga hızı(PWV) .....                                        | 60         |
| 8.1.11 Geri Yansıma (Refleksiyon) Dalgalarının Non-invaziv Yöntemle<br>Değerlendirilmesi ..... | 62         |
| 8.1.12 Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Arteriyel<br>Sertlik.....                | 63         |
| 8.1.13 Santral Dalga'nın Analizi .....                                                         | 63         |
| 8.1.14 Ekokardiyografik olarak Aortik Sertlik Ölçümü.....                                      | 65         |
| 8.1.15 Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenle .....                                           | 65         |
| 9.BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS .....                                                               | 66         |
| 9.1 Biyoelektriksel impedans analizi .....                                                     | 66         |
| 9.2 Biyoelektrik impedans analizi ölçümleri.....                                               | 69         |
| <b>10.1 GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                                               | <b>71</b>  |
| 10.1.1 Çalışma Protokolü .....                                                                 | 71         |
| 10.1.2 Kan Basıncı Ölçümü.....                                                                 | 72         |
| 10.1.3 Biyokimyasal Parametreler.....                                                          | 72         |
| 10.1.4 Ekokardiyografi.....                                                                    | 73         |
| 10.1.5 Arteriyel Sertlik Ölçümü .....                                                          | 74         |
| 10.1.6 Biyoelektriksel empedans değerlendirilmesi.....                                         | 75         |
| <b>11.BULGULAR .....</b>                                                                       | <b>77</b>  |
| 11.1.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....                                                  | 77         |
| 11.1.2 Biyokimyasal parametreler.....                                                          | 82         |
| 11.1.2.1 İnflamatuar belirteçler .....                                                         | 82         |
| 11.1.2.2 Lipit Parametreleri.....                                                              | 83         |
| 11.1.2.3 Metabolizma göstergesi diğer göstergeler .....                                        | 84         |
| 11.1.3 Arteriyel Sertlik Parametreleri.....                                                    | 85         |
| 11.1.4 Biyoelektriksel empedans Parametreleri .....                                            | 87         |
| 11.1.5 Ekokardiyografik Parametreler .....                                                     | 88         |
| 11.2 Korelasyon Analizleri.....                                                                | 90         |
| <b>12. TARTIŞMA .....</b>                                                                      | <b>93</b>  |
| <b>13.KISITLILIKLAR .....</b>                                                                  | <b>103</b> |
| <b>14.SONUÇLAR .....</b>                                                                       | <b>104</b> |
| <b>15.KAYNAKLAR.....</b>                                                                       | <b>105</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklar .....                                                    | 6  |
| <b>Tablo 2:</b> Spondiloartropatilerin klinik özellikleri .....                                                           | 7  |
| <b>Tablo 3:</b> Modifiye New York Tanı Kriterleri .....                                                                   | 10 |
| <b>Tablo 4:</b> Amor kriterleri.....                                                                                      | 11 |
| <b>Tablo 5:</b> Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri .....                                               | 12 |
| <b>Tablo 6:</b> Aksiyel SpA Tanı kriterleri.....                                                                          | 16 |
| <b>Tablo 7:</b> Sakroileitin New York Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi .....                                            | 21 |
| <b>Tablo 8:</b> Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru .....                                                         | 23 |
| <b>Tablo 9:</b> Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) 3 puanlık skala .....                                  | 25 |
| <b>Tablo 10:</b> ASAS çalışma grubu değerlendirme önerileri .....                                                         | 26 |
| <b>Tablo 11:</b> Romatoid artrit hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılan araçlar...                                | 36 |
| <b>Tablo 12:</b> Arteriyel sertlik göstergeleri .....                                                                     | 53 |
| <b>Tablo 13:</b> Arteriyel sertliği etkileyen faktörler .....                                                             | 66 |
| <b>Tablo 14:</b> Vücut kompozisyonunu saptama yöntemleri.....                                                             | 68 |
| <b>Tablo 15:</b> Biyoelektrik impedans analizi ölçümünde dikkat edilmesi gereken<br>Noktalar .....                        | 69 |
| <b>Tablo 16:</b> Demografik ve Klinik veriler                                                                             |    |
| <b>Tablo 17:</b> Demografik özelliklere göre grupların karşılaştırılması .....                                            | 68 |
| <b>Tablo 18:</b> Fiziksel ölçümler ve indekslere göre aktif hastalık tablosu .....                                        | 80 |
| <b>Tablo19:</b> Hastaların Nabız ve Kan Basıncı Değerleri karşılaştırılması .....                                         | 81 |
| <b>Tablo 20:</b> İnflamatuar belirteçlerle ilgili bulgular .....                                                          | 83 |
| <b>Tablo 21:</b> Serum lipid değerlerinin Karşılaştırılması.....                                                          | 84 |
| <b>Tablo 22:</b> Metabolizma göstergesi bulgular .....                                                                    | 85 |
| <b>Tablo 23:</b> Arteriyel sertlik ile ilgili bulgular .....                                                              | 86 |
| <b>Tablo 24:</b> İntraobserver arteriyel stiffness değerlendirilme bulguları.....                                         | 87 |
| <b>Tablo 25:</b> İnterobserver arteriyel stiffness değerlendirilme bulguları.....                                         | 87 |
| <b>Tablo 26:</b> Biyoelektriksel Empedans Parametreleri .....                                                             | 88 |
| <b>Tablo 27:</b> İntraobserver EYD ölçümleri değerlendirilmesi .....                                                      | 88 |
| <b>Tablo 28:</b> İnterobserver EYD ölçümlerinin değerlendirilmesi .....                                                   | 89 |
| <b>Tablo 29:</b> İki boyutlu ekokardiyografik bulgular .....                                                              | 89 |
| <b>Tablo 30:</b> Gözlemci içi (intra-observer) ve gözlemciler arası (inter-observer)<br>Uyum (reliability) sonuçları..... | 92 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Aksiyal SpA gelişim evrelemesi.....                                                                                            | 14 |
| <b>Şekil 2:</b> Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI ) NRS<br>(numerik skala) .....                                      | 22 |
| <b>Şekil 3:</b> Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) NRS .....                                                                 | 24 |
| <b>Şekil 4:</b> Bath ankilozan spondilit global skoru (BAS-G).....                                                                             | 25 |
| <b>Şekil 5:</b> Romatoid Artrit etyopatogenezi-1 .....                                                                                         | 30 |
| <b>Şekil 6:</b> Romatoid Artrit etyopatogenezi-2 .....                                                                                         | 32 |
| <b>Şekil 7:</b> EYD Ölçümü .....                                                                                                               | 46 |
| <b>Şekil 8:</b> Kalp ön yüzünde epikardiyal yağlanma .....                                                                                     | 46 |
| <b>Şekil 9:</b> Sağ ventrikül duvarı, EAT ayırımı.....                                                                                         | 47 |
| <b>Şekil 10:</b> MRG ile epikardiyal yağ dokusunun görüntülenmesi .....                                                                        | 48 |
| <b>Şekil 11:</b> Normal koroner arter anatomisi.....                                                                                           | 49 |
| <b>Şekil 12:</b> Çizgiyle işaretlenen bölgede aterosklerozun lipid yükü gösterilmiştir ....                                                    | 50 |
| <b>Şekil 13:</b> Arteriyel Sertliğin Oluşum Mekanizmaları .....                                                                                | 54 |
| <b>Şekil 14:</b> Radyal arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri.....                                                              | 61 |
| <b>Şekil 15:</b> Nabız dalga hızının(PWV) hesaplanması .....                                                                                   | 61 |
| <b>Şekil 16:</b> Nabız dalga hızının(PWV) ölçümü .....                                                                                         | 62 |
| <b>Şekil 17:</b> Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi                                                            | 64 |
| <b>Şekil 18:</b> Transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül<br>ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü ..... | 74 |
| <b>Şekil 19:</b> SphygmoCor® cihazı .....                                                                                                      | 75 |
| <b>Şekil 20:</b> SphygmoCor cihazı ile yapılan örnek ölçüm .....                                                                               | 75 |

## KISALTMALAR

- Aİ:** Augmentasyon indeksi  
**Anti CCP:** Anti sitrölinize peptid antikorları  
**AS:** Ankilozan spondilit  
**AP:** Augmentasyon basıncı  
**ANA:** Anti nükleer antikör  
**ABI:** Ankle-brachial indeks  
**ABPI:** Brakial arter akım aracılı dilatasyon  
**ASAS:** Assessment of Spondyloarthritis International Society  
**ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru  
**AxSpA:** Aksiyel spondilartroz  
**AY:** Aort yetmezliği  
**BASDAI :** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi  
**BASFI :** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks  
**BASMI :** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks  
**BAS-G:** Bath ankilozan spondilit global skoru  
**BMI:** Vücut kitle indeksi  
**BİA :** Biyoelektiriksel impedans analizi  
**CKB:** Santral kan basıncı  
**CRP:** Serum C reaktif protein  
**CFR:** Koroner akım rezervi  
**DAS 28:** Romatoid Artrit Hastalık Aktivite skoru  
**DMARDs:** Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs  
**DKB:** Diyastolik kan basıncı  
**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**EFÇ:** Elektrofizyolojik çalışma  
**ESSG:** European Spondyloarthropathy Study Group  
**FMD:** Akım aracılı dilatasyon  
**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein  
**HLA:** Human Leukocyte Antigen  
**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık  
**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

**MY:** Mitral yetmezlik  
**NDH:** Nabız dalga hızı  
**NB:** Nabız basıncı  
**Nr-axSpA:**Non –radyografik Aksiyel Spondilartrit  
**NSAİİ:**Non–steroid anti inflamatuvar ilaç  
**PSS:** Primer sjögren sendromu  
**PAB:** Pulmoner arter basıncı  
**PsA:**Psöriyatik Artrit  
**RA:** Romatoid artrit  
**RF:** Romatoid faktör  
**RV:** Sağ ventrikül  
**SKB:** Sistolik kan basıncı  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**TDI:**Doku dopler görüntüleme  
**TG:** Trigliserid  
**TGF- $\beta$ :** Transforming growth faktör-beta  
**TK:** Total kolesterol  
**TNF- $\alpha$ :**nekroz faktör-alfa  
**SCORE:** Systematic Coronary Risk Evaluation  
**VLDL:**Çok düşük dansiteli lipoprotein  
**VKİ:**Vücut-kitle indeksi

## ÖZET

Çalışmamızda; RA, AS, non –radyografik aksiyel spondilartrit hasta gruplarını birbiri arasında ve sağlıklı erişkinlere nazaran kardiyovasküler etkilenim derecesini; EYD ölçümü, arteryel sertlik değerlendirilmesi ve biyoelektriksel empedans analizi yöntemleriyle araştırmayı amaçladık.

Kronik inf. Hastalıklarda beklendiği üzere EYD ile ESH arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. EYD ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Çalışmaya hastalığın aktif evresinde olan hastaları dahil etmemiş olmamız bir sebep olabilir. Bazı çalışmalarda kullanılan high sensitivie CRP kitini kullanmamış olmamızda bir diğer önemli faktör olarak sıralanabilir.

EYD kalınlığı açısından ek sebep olmaksızın, romatolojik hastalık grupları arasında anlamlı fark olmadığını saptadık. Çalışmaya HT, HL DM ,olan hastaların dahil edilemediğini unutmamak gerekir. EYD ile toplam VYY(vücut yağ yüzdesi) arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptadık. Literatürde bu konu ile ilgili bir yayın bulunmaması dolayısıyla çalışmamız bu konuyu irdeleyen ilk çalışma olma özelliği göstermektedir. Ayrıca toplam VYY ile serum lipit parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış olması BİA(b,yoelektriksel impedans analizi) in aterosklerozun non invaziv göstergelerinden birisi olabileceği yönünde önemli bilgiler vermektedir.

- EYD ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca çalışmamızda EYD oranları bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Hastalık aktivite indeksleri ile EYD kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptamadık. Nonradyografik spondilartrit kolunda arteryel stiffness parametrelerinin ve EYD kalınlığının artmamış izlenmesi, hastalığın kardiyovasküler sistem üzerine yıkıcı etkilerinin henüz ortaya çıkmadığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Antropometrik yöntemler, serum LDL kolesterol ve EYD ile anlamlı korelasyon gösteren BİA ile VYY ölçümünün KVS risk değerlendirmesinde kullanılabilecek bir yöntem olabileceği gösterildi. Biyoelektriksel yöntemle ölçülen toplam vücut yağ yüzdesinin RA kolunda daha yüksek saptanmış olması, bu hastaların kardiyovasküler etkilenim açıdan daha sıkı takip edilmesi gerektiğinin bir göstergesidir.

Çalışmamızda TA ile Aix arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamıza HL hastalarının dahil edilmemiş olması PWV, AIX ile HL arasında ki anlamlı korelasyonu gölgelemiş olabilir.

Sonuç olarak Epikardiyal yağ doku ölçümü,arteryel sertlik değerlendirilmesi,Biyoelektriksel empedans analizi yön temleri ile inflamatuvar romatolojik hastalık tutulumu arasındaki ilişkiyi irdelediğimiz çalışmamızda nonradyografik AxSpagrubunda kardiyovasküler etkilenimin olmdığını saptadık. Özellikle hastalık süresiyle kardiyovasküler etkilenim arasında korelasyon olduğunu göstermiş olduk ve Romatoid artrit grubunda diğer gruplara göre kardiyovasküler etkilenimin daha fazla olduğunu saptadık.

**Anahtar Kelime:** Epikardiyal yağ doku kalınlığı, arteryel sertlik, biyoelektriksel impedans, romatoid artrit, aksiyel spondilartirit

## ABSTRACT

The aim of our study is; to evaluate the burden of related cardiovascular effect between RA, AS, non-radiographic axial spondyloarthritis groups and compare to healthy adults, by using EYD measurement, arterial stiffness evaluation and bioelectrical impedance analysis methods.

As expected; significant correlation was observed between EYD and EHS in chronic inflammatory diseases. No significant correlation was observed between EYD and CRP. It may be considered as a reason that patients in active period of disease were not accepted for our study. Subsequently as a reason high sensitive CRP kits used in some other studies were not used in our study.

There was no significant difference between rheumatologic diseases in EYD thickness without additional reason. The rejection of patients with HT, HL or DM is a key point in our study. There was significant correlation between EYD and BAP(total body adipose tissue percentage). In literature there is no publication about this issue as a result our study is the first one. Also the significant correlation between BAP and serum lipid parameters presents important additional data about BIA(bioelectrical impedance analysis) as a non-invasive indicator of atherosclerosis.

There was significant correlation between EYD and presence of disease. Furthermore EYD ratios and waist and hip circumference measurements show significant correlation in our study. No significant correlation was observed between disease activation indexes and EYD thickness. Absence of increase in arterial stiffness and EYD thickness parameters in non-radiographic sypondiylarthriti arm could be accepted as a sign that demolishing effects of disease on cardiovascular system does not appear yet.

Anthropometric methods reveal that; BIA and VYY measurements, significantly correlates serum LDL cholesterol and EYD, could be used for KVS risk assessment. Obtained data about high values of total body adipose tissue ratio in RA arm is an indicator of necessity for close monitoring in this patient group for related cardiovascular effect.

There was significant correlation between TA and Aix in our study. Significant correlation between PWV, AIX and HL could be prevented by Exclusion of HL patients in our study.

In conclusion; in our study, relation assessed between epicardial adipose tissue measurement, arterial stiffness evaluation, bioelectrical impedance analysis methods and inflammatory rheumatologic disease progress, we state that there is no cardiovascular effect in non-radiographic AxS group. Especially we demonstrate that there is correlation between disease period and cardiovascular effect and rheumatoid arthritis group has more related cardiovascular effect.

**Key word:** Epicardial fat tissue , arteriel stiffness, biyoelektriksel impedans, Rheumatoid artrit, Ankilozan spondilit

**1.GİRİŞ VE AMAÇ:** Ankilozan spondilit, Romatoid artrit ve diğer inflamatuvar romatolojik hastalıkların kardiyovasküler sistem ile ilişkisini gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinin temelinde yatan aterosklerozun indirekt ve non invaziv göstergelerinden birisi olan arteriyel sertlik parametrelerinde artış ile RA ,AS, PsA arasındaki korele ilişki bilinmektedir. EYD'nun kardiyovasküler hastalıklar için bir gösterge ve risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kronik inflamatuvar romatolojik hastalık grupları ile EYD kalınlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yukarıda bahsedilen parametrelerin artışı ile metabolik problemler, hipertansiyon, hastaların bozulmuş yaşam konforu ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki literatürdeki yayınlarda dile getirilmiştir. Ancak, non-radyografik Aksiyel spondilartritli hastalarda EYD kalınlığı, arteriyel sertlik ve ateroskleroz ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda kardiyovasküler tutulum saptanması durumunda, tedaviye daha erken başlanması ile hastalık komplikasyonlarının azalacağını düşünmekteyiz. Kardiyovasküler etkilenimin indirekt ve non-invaziv göstergeleri ile non-radyografik spondilartrit hastalık grubu arasında ilişki gösterilmesi durumunda, henüz hastalığın erken evrelerinde tedaviye başlanması açısından klinisyenlere fikir ve klavuzlara yön vermesi açısından önem arz etmektedir.

Romatoid artrit etyolojisi tam bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler risk artışı European League Against Rheumatism (EULAR) çalışma grubunun 2010 yılındaki yayınlarında gösterilmiştir. Bunun ötesinde bu durum artmış total mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir(3,4). Romatoid artrit hastalarında gözlemsel çalışmaların derlendiği bir meta-analize göre bu hasta grubunda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranları genel popülasyona göre %50-60 daha sık gözlenmektedir(5-8). Bu yüksek mortalite ve morbidite oranları hızlanmış aterosklerotik sürece bağlanmakla birlikte, tanımlanmış risk faktörlerinin bu durumu tek başına açıklayamayacağına kanaat getirilmiştir (9-13). Hastalığın etyolojisindeki genetik kökenlerin oluşturduğu kronik inflamatuvar süreç, hızlanmış aterosklerotik süreç ile beraber artmış kardiyovasküler mortalite oranları ile sonuçlanmaktadır (12,16-18).

Başka bir görüşe göre kardiyovasküler etkilenim riski olan romatoloji hastalarının, erken evrelerden itibaren bu açıdan yakın takibe alınması önerilmektedir. Normal popülasyondaki kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi aterosklerotik sürece yatkınlık oluşturan durumların ciddiyetini saptamada yetersiz kalabilmektedir (20-23). Deliller bunun Romatoid Artrit hastalarında da geçerli olduğu yönündedir (24,25). Bu noktada European League Against Rheumatism (EULAR) çalışma grubu, Systematic Coronary Risk Evaluation(SCORE) sınıflama sistemini aşağıdaki üç özellikten en az ikisine sahip olan RA hastalarında önermektedir;

1-Hastalık süresinin 10 yıldan uzun olan

2-RF(+) olan veya Anti-CCP(+) olan

3-Eklem dışı( ekstraartiküler ) tutulumun oluşu hasta grupları(26).

Son yayınlar, SCORE sınıflama sistemi temeline göre RA, kardiyovasküler açıdan orta riskli olan subklinik ateroskleroz grubunda yer aldığını göstermektedir. Karotid ultrason gibi non-invaziv (girişimsel olmayan) tetkiklerin kullanımı da bunu genellikle doğrulamaktadır(27,28). Bu yayınlar, daha önce EULAR çalışma grubunun önerileri arasında bulunmayan hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi RA hastalarında kardiyovasküler riski artıran etkenlere karşı alınması gereken önlemlerin daha çok gündeme gelmesine ve kılavuzlarda öneri seviyesinin yükselmesine olanak sağlamıştır.

Bir kaç çalışma, orta risk grubundaki hastalarda karotis ultrasonu ile intima/media kalınlığı değerlendirilmesi ve ankle-brachial indeks (ABI) değerlendirilmesi gibi non – invaziv tetkiklerin, klinik değerlendirmenin yerine kullanılmasını önermektedir (14, 15, 30, 31). Artmış intima-media kalınlık oranı artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Genel popülasyonda ve RA hastalarında yapılmış bir meta-analiz henüz bulunmamaktadır (29,32). Benzer şekilde, genel popülasyonda yapılmış olan meta-analiz sonucunda ayak bileği-brakial arter indeksinin(ABI) kardiyovasküler olayların iyi bir göstergesi olduğunu göstermektedir (30).Son çalışmalar karotis ultrasonunun RA hastalarında subklinik aterosklerotik sürecin değerlendirilmesinde faydalı bir tetkik olabileceğini göstermiştir (33). RA hastalarında karotis ultrasonunun,

çok detektörlü koroner arter kalsiyum skorlama sistemi temelli çalışan BT anjiyoya göre karotis kalsifikasyon değerlendirilmesinde daha hassas olduğu gösterilmiştir.

Bodnar N ve ark. yaptıkları çalışmada, 43 Ankilozan Spondilit li hasta ile 40 kontrol grubu arasında karotis intima-media kalınlığı, FMD ve nabız dalga hızı (pulse wave velocity) ile yaş, sigara bağımlılığı, body mass indeksi, hastalık aktivite indeksleri (BASFI) arasındaki ilişki incelenmiştir(339). Romatolojik hastalıklarda hızlanmış aterosklerotik süreç ile artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Özellikle Romatoid Artrit hastalarında daha yoğun bir bilgi birikimine sahibiz(34-38). Ankilozan Spondilitli (AS) hastalarda daha az bilgiye sahibiz(36,39-54). Ankilozan spondilitli hastalarda klinik olarak artmış kardiyovasküler hastalık prevalansı gösterilmiştir(54,55). İskemik kalp hastalığı, ateroskleroz ve serebrovasküler olay prevalansı sırasıyla 1,2, 1,5, 1,7 olarak saptanmıştır (54). AS li hastalarda myokard infarktüsü 4,4 kat artmış saptanmıştır. Temel mekanizma RA ya benzer şekilde hızlanmış aterosklerotik süreç ile açıklanmaktadır(34, 37, 38). Bu arada geleneksel Framingham Risk Faktörleri sıralanırken AS; dislipidemi, yüksek LDL/HDL oranı ve hiperhomosisteinemi ile seyreden metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir(45,56). Bütün bu bilgilere rağmen AS' de altta yatan inflamatuvar mekanizmanın hızlanmış aterosklerotik süreçte altta yatan temel mekanizma ile aynı olduğu öngörülmektedir. AS de devam eden inflamatuvar süreç serum CRP seviyesi ve yüksek akut faz proteinin proaterojenik etkisine eşlik etmektedir(46,50). RA hastalarında non - invaziv teknikler anormal vasküler fonksiyonları göstermek için kullanılmaktadır(36, 58, 59, 60). Benzer tetkikler endotelial disfonksiyonu saptamak maksadıyla AS li hastalarda da kullanılabilir(39,40,41,43,46,48,50).

Non-radyografik aksiyel spondilartrit (nr-axSpA), spondilartrit grubu bir hastalıktır (tanı ASAS sınıflama kriterlerine göre (60)) ve AS (Modifiye New-York kriterlerine göre (61), benzer bir klinik seyir göstermekte ve iş gücü kaybına yol açabilmektedir. Bu nedenle maliyeti yüksek biyolojik ajanlar bu grup hastalarda da kullanılabilir. Romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler riskin arttığı bilinmekle birlikte nr-axSpA hastalarında bu riskin arttığını gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Erken dönem ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ile karakterizedir ve arteriyel sertlik artışı bunun önemli bir göstergesidir. Arteriyel sertlik, arteriyel duvarın

kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması sonucu meydana gelmektedir. Arteriyel sertlik özellikle büyük arterleri etkilemektedir. Bu arterlerin histopatolojik incelemesinde kollajen miktarında artma ve elastin yapısında bozulmalar görülmektedir. Artmış arteriyel sertlik sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp aynı zamanda hedef organ hasarının ve artmış kardiyovasküler olayların da bir prediktörüdür. Artmış arteriyel sertlik, özellikle büyük santral arterlerin tamponlama yeteneğini bozarak kardiyak performans ve organ perfüzyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Arteriyel sertlikte artmaya bağlı olarak sistolik basınç ve nabız basıncı artarken diyastolik kan basıncı azalmaktadır. Artmış sistolik basınç sol ventrikül hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artmaya neden olurken azalmış diyastolik basınç koroner akımın bozulmasına ve iskemiye neden olur. Son yıllarda SLE, RA gibi bazı otoimmün hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz ve bunun sonucunda artmış kardiyovasküler risk ve mortalite dikkati çekmektedir(62-63). İnflamasyon ve ateroskleroz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur. Özellikle serumdaki nonspesifik belirteçlerden CRP ile birçok kardiyovasküler risk faktörü arasında anlamlı ilişki saptanmış olup prognostik önemine ait çokça kanıt saptanmıştır(64). Otoimmün hastalıklarda erken ateroskleroz göstergeleri olan non-invaziv vasküler fonksiyon testleri (akım aracılı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı, ankle brakial indeks) ile yapılan çalışmalarda kronik inflamasyon zemininde erken aterosklerozun olduğu izlenmiştir.

Arteriyel sertlik; yaş, diyabet, hipertansiyon sigara, obezite, genetik, inflamasyon gibi birçok nedene bağlı ortaya çıkabilir. Arteriyel sertlik aterosklerozun erken bir belirteci olup kardiyovasküler morbitite ve mortalite açısından önem taşır. RA hastalarından oluşan bir çalışmada hasta grupta arteriyel sertliğin artmış olduğu izlenmiştir(65). Yine SLE hastalarında son yıllarda yapılan bir çalışmada arteriyel sertlikte artış izlenmiştir (66). PSS' li hastalarda nabız dalga hızı(PWV) aracılı arteriyel sertlik incelenmesiyle ilgili literatürde sınırlı sayıda hastadan oluşan 2014 yılında yayınlanan bir çalışma mevcuttur(67). PSS' li grupta NDH(PWV) anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Non-radyografik SpA , RA, AS hastaları ve sağlıklı erişkinlerde kardiyovasküler etkilenim non - invaziv yöntemler ile değerlendirilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKSİYAL SPONDİLARTRİTLER

Aksiyal spondilartrit (SpA), ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik aksiyal tutulumlu SpA hastalıklarını ifade eden bir terimdir. Prototip semptom kronik inflamatuvar bel ağrısı'dır. AS hastalarındaki radyolojik sakroileitin ortaya çıkmasından yıllar önce klinik bulgular ortaya çıkabilir. Hastaya bu dönemde tanı konulması hastalığın neden olduğu sorunlar ve iş gücü kaybını önleme açısından önemlidir. Bu nedenle non-radyografik aksiyal spondilartrit kavramı ortaya konulmuş olup bu tanı klinik kol (HLA B27 pozitifliği) ve görüntüleme kolu (MR pozitifliği) olarak ikiye ayrılmıştır.

#### **RADYOGRAFİK VE NON-RADYOGRAFİK AKSİYAL SPONDİLARTRİT KAVRAMLARI**

Spondilartrit(SpA) benzer klinik ve genetik özellikleri paylaşan bir grup hastalıktır. Periferik tutulumun yanı sıra aksiyal tutulum da yapabilir. Aksiyal tutulum ile ifade edilen sakroiliak eklem(SİE) ve omurga tutulumudur. Aksiyal SpA ASAS sınıflama kriterlerine göre iki majör grup hastalığı içermektedir (68-69).

**1-Radyografik aksiyal SpA** (direk grafide modifiye New york kriterlerine göre sakroileiti olan AS hastaları)

**2-Non-radyografik aksiyal SpA** (direk grafide kesin sakroileit diyemediğimiz hastalar) bu hastalar iki türlü tanı alabilir.

**i-Görüntüleme kolu:** SİE MR da sakroileiti olup 1 SpA bulgusu olan hastalar

**ii-Klinik kol:** HLA-B27 pozitifliği olup 2 SpA bulgusu olan hastalar

Yani ilk grup bizim AS dediğimiz hastalardır. Ama hastalık radyografik bulgu vermeden çok önce başlamış olabilir, eklemlerde ağır hasar gelişmeden önce hastalığın saptanması önemli olduğu için ortaya nonradyografik aksiyal SpA (nr-aksSpA) kavramı atılmıştır. Nitekim çeşitli çalışmalarda radyolojik hasar gelişmeden MR da SİE inflamasyonunun başladığı gösterilmiştir. Yine çeşitli çalışmalarda non-radyografik safhadan radyografik sakroileite ilerleme oranı 2 yıl içinde %10-12 civarındadır (70-73). İnflamasyon düzeyi yüksek (yüksek C-reaktif protein (CRP)) hastaların daha hızlı radyolojik progresyona gittiği görülmüştür (70-73).

Yine de iki hastalık grubu arasında fark bulunması ve radyolojik progresyonun bazı hastalarda olmaması, iki grubun birbirinin devamı mı yoksa iki farklı hastalık mı olduğu tartışmalıdır.

Sonuç olarak iki hastalık grubu benzer HLA-B27 sıklığı, benzer ekstraartiküler tutulum, hastalık aktivitesi ve benzer tedaviye yanıt gösterebilir de nr-aks SpA daki kadın cinsiyet hâkimiyeti bazı hastaların uzun süre radyografik safhaya ilerlememesi AS'e oranla daha heterojen bir hastalık grubu olduğunu göstermektedir. CRP yüksekliği ve MR pozitifliği radyolojik hasarın belirleyicileri olarak kabul edilebilir. Nr-aksiyel SpA AS' nin öncül bir formu olarak değerlendirilebilirse de farklı özellikleri dikkat çekicidir (74).

### **2.1.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT**

#### **2.1.1.1 TANIM**

Ankilozan Spondilit (AS) HLA-B27 ile ilişkili etiyolojisi bilinmeyen süregelen inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle erken evrelerde sakroiliyak eklemleri etkiler ve hastalığın daha geç evrelerinde aksiyal iskeleti tutabilir. Periferik eklem tutulumu da önemli bir özellik olabilir. Hastalığa, akut anterior üveit (AAÜ), aort yetersizliği (AY), kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya sekonder amiloidoz (renal tutulum) gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir(61). AS, spondiloartropatiler (SpA) grubu içinde yer alır. Bu hastalık grubu farklı belirti ve bulguları olan tek bir hastalıktan çok, birbirleri ile ilişkili ancak heterojen özellikte olan bozuklukları içerir(75). SpA'nın sınıflandırması ve ortak tipik klinik özellikleri sırasıyla Tablo 1' ve Tablo 2' de özetlenmiştir(61).

**Tablo 1:** Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklar (61)

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

**Tablo 2:** Spondiloartropatilerin klinik özellikleri (61)

Tipik periferik artrit öyküsü: alt ekstremité hakimiyeti, asimetrik tutulum  
Radyografik sakroileite eğilim  
Romatoid Faktör (RF) negatifliği  
Derialtı nodülleri ya da romatoid artrit in diğer eklem dışı bulgularının yokluğu  
Grubun çakışan eklem dışı bulguları (örnek: anterior üveit)  
Belirgin ailesel kümelenme  
HLA-B27 ile ilişki

### 2.1.1.2 TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Brodie ilk kez 1850 yılında, Fransız mezarlığında bulunan erkek bir bireyde, omurga ankilozu ve üveiti tanımlamıştır. Almanya'dan Struempell, kalça ve omurga eklemlerinde ankiloz bulunan iki hasta bildirmiştir(76). Bunu, Rusya'dan von Bechterew ve Fransa'dan Pierre Marie'nin olguları izlemiştir. Radyografik tetkiklerin AS tanısına girmesi, ancak 1930'lu yıllarda olmuştur. 1930'larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroileit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır(61,77). AS daha çok genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır. Erkeklerde yaklaşık 2 kat daha sık görülür. Hastalığın kadınlarda daha geç başlayıp, daha hafif seyrettiği, eklem dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir(61). Beyaz ırk üzerinde yapılan araştırmalarda, AS prevalansının %0,2 ile 1,4 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir (78-79). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise, SpA insidansı %1.09 iken, AS prevalansı %0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında, toplam prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği izlenmiştir (SpA için %1.05 ve AS için %0.49)(130). AS prevalansı ile HLA-B27 sıklığı arasında paralellik mevcuttur. Genel popülasyonda, bölgesel veya coğrafi açıdan farklılıklar olmasına rağmen, hastalık ile ilişkili bir alt tip olan HLA-B27 pozitif erişkinlerin %1- 2' sinde AS gelişir. AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %90 civarındadır (131).

Spondyloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society;(ASAS)*) sınıflandırma kriterlerine göre aksiyal SpA prevalansını araştıran çalışmalar ise kısıtlıdır. Reveille ve ark. çalışmasında ASAS kriterlerine göre SpA prevalansı %0.7 iken Amor kriterlerine göre %0.9 ve

European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterlerine göre ise %1.4 saptanmıştır(132). Amerika’da yapılan bir çalışmada aksiyal SpA prevalansı %1’in hafif altında bulunmuştur(133). yine de bu sonuçlar veri tabanlarının geriye dönük değerlendirmesi ile bakılmış olup popülasyon temelli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yine aksiyal SpA’ da kadın hasta yüzdesinin AS’e oranla daha yüksek olduğu görülmektedir.

### **2.1.1.3 ETİYOLOJİ VE GENETİK**

AS’nin kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Hastalığın en iyi bilinen genetik bileşeni HLA-B27 dir. HLA-B27 alt tiplerinin tümü ile güçlü ilişkili olması, hastalığın duyarlı bireylerde, çevresel etmenlere karşı genetik olarak belirlenmiş immün bir yanıt sonucu oluştuğu tezini destekler. İngiltere’de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumunda birinci derecede önemli olduğunu düşündürmüştür (134). Bir başka çalışmada hastalığın monozygotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (135). Bu bulgular hastalığın etiyolojisinde genetik faktörlerin çevresel etmenlerden çok önde olduğunu göstermektedir.

Etiyolojide bakterilerin rolü kesinlik kazanmamakla beraber, Salmonella ve Camphylobacter türü mikroorganizmaların genetik yatkınlığı olanlarda eklem semptomları ve entezite yol açtığı bilinmektedir. Klebsiella pneumoniae polisakkaritlerinin rolü konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu mikroorganizmaya karşı oluşan immunglobulin (Ig) G ve IgA antikor düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre, AS’li hastalarda ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda arttığı gösterilmiştir (136). AS’li hastaların sakroiliyak eklem (SİE) biyopsilerinde; T hücreleri, makrofajlar, transforming growth faktör-beta (TGF- $\beta$ ) ve yüksek düzeyde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) bulunması, bir mikroorganizmanın hastalığı tetikleme ihtimalini desteklemektedir (137, 138).

### **2.1.1.4 HİSTOPATOLOJİ**

AS’de önemli patolojik değişiklikler, tendonların veya bağ kapsüllerinin kemiğe yapıştığı yerde görülür. Bu bölgelerde, sindezmozit oluşumu, vertebra cisimlerinde kareleşme, vertebra son plak yıkımı ve aşıl tendiniti görülebilir (138). AS’de T hücrelerinin önemli bir rolü vardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yapılan SİE örneklerinde gerçekleştirilen immünohistolojik çalışmalar enflamasyonlu sakroiliyak

eklemlerde CD4+ ile CD8+ T hücreleri ve makrofajların varlığını ortaya koymuştur. Karakteristik miksoid infiltratlar yakınında bol miktarda TNF- $\alpha$  haberci ribonükleik asit (mRNA) saptanmış, yeni kemik oluşumu bölgelerinde ise TGF-  $\beta$  mRNA'sı bulunmuştur (139).

Patogeneizde tüm genom çalışmaları ile HLA dışı genlerde tanımlanmıştır. HLA dışındaki başlıca loküsler ERAP 1(endoplazmik reticulum aminopeptidaz 1), IL-23 R (interlökin 23 reseptör), IL-1R2 (interlökin 1 reseptör tip 2) ve ANTXR2 (antrax toksin reseptör 2) dir. Popülasyon atfedilebilir risk ilişkisi HLA B27 için %90 iken bu oran ERAP-1 için %26 ve IL-23 R için %1 bulunmuştur.[134] IL-23 R ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı ve Psöriyatik artrit ile ilişkili bulunmuştur. T helper 17 hücrelerinde eksprese edilir ve IL-17 salınımı ile ilişkilidir (134,135). ERAP-1 HLA B27 üzerinden ve sitokin aktivitesinde artış ile patogeneizde yer alır.

#### **2.1.1.5 TANI KRİTERLERİ**

AS tanısını koymada en önemli nokta iyi bir klinik değerlendirmedir. Bel ağrısının 40 yaşın altında başlaması, kronikleşme eğiliminin olması, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ile ağrının hafiflemesi, 30 dakika ve üzerinde sürmesi tanıda oldukça önemlidir (140). Özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene mutlaka yapılmalıdır. Hastalığın patognomonik bulgularını taşımayanlarda ve farklı merkezlerde konulan tanıları standardize etmek amacı ile tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk 1961 yılında Roma tanı kriterleri oluşturulmuştur, bunu 1966 yılında New York tanı kriterleri izlemiştir. En son 1984 yılında halen yaygın olarak kullanılan Modifiye New York tanı kriterleri oluşturulmuştur (140). Modifiye New York tanı kriterleri Tablo 3'de verilmiştir.

Modifiye New York tanı kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte tek taraflı evre 3-4 ya da iki taraflı evre 2-4 sakroileit varlığı ile kesin tanı konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da klinik kriter mevcut değilken radyolojik kriterlerin (tek taraflı evre 3-4 veya iki taraflı evre 2-4 sakroileit) saptanması ise olası AS tanısına işaret eder (141,142).

**Tablo 3:** Modifiye New York Tanı Kriterleri (140)

**KLİNİK KRİTERLER**

1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması

**RADYOLOJİK KRİTERLER**

4. a. Evre 3-4 tek taraflı sakroileit
- b. Evre 2-4 iki taraflı sakroileit

Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterler den biri

Olası AS: Tek başına üç klinik kriter ve ya bir radyolojik kriter

AS dışındaki SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları ilk kez (116) bir kriter seti ileri sürmüşler ve hastanın başvuru yakınması ne olursa olsun sınıflamasına olanak sağlamıştır (Tablo 4). Altı ve üzerinde puan alan hastalar SpA olarak sınıflandırılabilir.

**Tablo 4:** Amor kriterleri

|                                                                                                                 |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>A. Klinik belirtiler ve öykü</b>                                                                             |          |
| 1. Lomber ve dorsal omurganın gece ağrısı ve sabah katılığı                                                     | <b>1</b> |
| 2. Asimetrik oligoartrit                                                                                        | <b>2</b> |
| 3. Gluteal ağrı (herhangi bir taraf)                                                                            | <b>1</b> |
| Yer değiştiren gluteal ağrı                                                                                     | <b>2</b> |
| 4. Sosis parmak (ayak ve el parmaklarında daktilit)                                                             | <b>2</b> |
| 5. Entezit (topuk)                                                                                              | <b>2</b> |
| 6. İrit                                                                                                         | <b>2</b> |
| 7. Non gonokokal üretrit/servisit (artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde)                                    | <b>1</b> |
| 8. Artritin başlangıcından önceki bir ay içinde akut daire                                                      | <b>1</b> |
| 9. Psöriasis ve/veya balanit ve /veya İBH                                                                       | <b>2</b> |
| <b>B. Radyolojik Bulgular</b>                                                                                   |          |
| 10. Sakroiliit (bilateral en az grade 2, unilateral ise en az grade 3)                                          | <b>3</b> |
| <b>C. Genetik yatkınlık</b>                                                                                     |          |
| 11. HLA B 27 varlığı veya AS,ReA, üveit, psöriasis ve ya inflamatuvar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü | <b>2</b> |
| <b>D. NSAİD'lara iyi yanıt</b>                                                                                  |          |
| 12. NSAİD ile 48 saat içerisinde belirgin düzelme, NSAİD lerin kesilmesi ile 48 saatte ağrıların artması        | <b>2</b> |

Hemen ertesinde bildirilen Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (*European Spondyloarthritis Study Group; ESSG*) kriterleri (117) geliştirilmiştir ve o zamandan beri en çok referans gösterilen kriter seti olmuştur (Tablo 5).

**Tablo5:** Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri

|                                                                                      |             |                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>İnflamatuvar<br/>bel ağrısı</b>                                                   | <b>veya</b> | <b>Alt ekstremitelerde<br/>eklemlerinde asimetrik sinovit</b> |
| <b>Ek olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlası</b>                               |             |                                                               |
| <b>Entezit</b>                                                                       |             |                                                               |
| <b>Pozitif aile öyküsü</b>                                                           |             |                                                               |
| <b>Psoriasis</b>                                                                     |             |                                                               |
| <b>Crohn hastalığı, ülseratif kolit</b>                                              |             |                                                               |
| <b>Artrit başlangıcından önceki 1 ay içerisinde üretrit/servisit veya akut ishal</b> |             |                                                               |
| <b>Gluteal ağrı (sağ sol gluteal bölgeler arasında alterne eden)</b>                 |             |                                                               |
| <b>Sakroiliit</b>                                                                    |             |                                                               |

ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani undiferansiye SpA (uSpA) hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi. Gerçekten AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (143). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir.

Ankilozan Spondilite tanının geciktiği ve dolayısıyla hastalığa geç müdahale edildiği son yıllarda birçok çalışma ile sıkça tartışılmaya başlanmış bir konudur (144-146). Tanı gecikmesi 5-10 yıl arasında değişmekte olup bu süre, juvenil başlangıçlı formlarda kadınlarda ve HLA-B27 negatif kişilerde daha da uzamaktadır (147-150)

Tanı gecikmesinde en önemli sebepler, erken hastalık döneminde objektif klinik bulguların az olması, tanıyı kanıtlayacak diyagnostik radyolojik sakroileit bulgularının geç ortaya çıkması, aktif hastalık döneminde akut faz reaktanlarının her zaman aktivite ile korelasyon göstermemesi ve hekimlerce hastalığın az tanınması olarak sayılabilir (151).

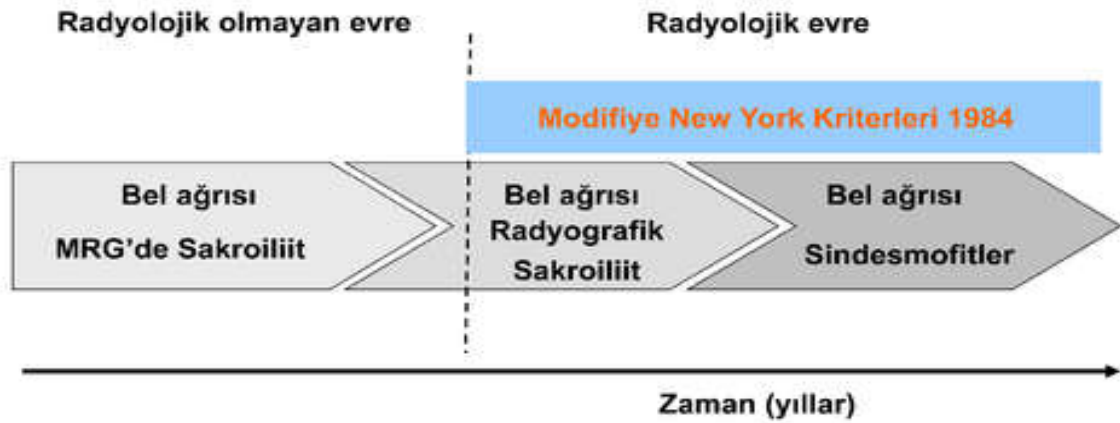
Bu konuda elde olunan diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroileit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (152). Hastalık süresinin radyografik sakroileit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve  $\geq 20$  yıl olanlarda %86 radyografik sakroileit kanıt olduğu bulunmuştur (153). Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroileitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır (154). Son dönemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir.

Hastalığın erken döneminde radyografik sakroiliit gösterilememesi, aksiyal iskelette ve özellikle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA'de görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRI'nin kemik iliği ödeme neden olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (155).

Radyografik sakroiliit gelişmeden önce MRI ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya  $\leq 10$  yıl semptom süresi olan 236 AS ve  $\leq 5$  yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nonradyografik aksiyal SpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyal SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür (156). Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks (BASDAI) skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde olunan diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin

radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA B27'nin sakroiliit ve ya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA B27' nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır. Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroiliit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenledir ki başlıca aksiyal yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik (nonradyografik) evre - [Undiferansiyel] aksiyal SpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir (Şekil 1) (143, 154, 156, 157).

## Aksiyal Spondiloartrit



Rudwaleit M et al, Arthritis Rheum 2005;52:1000-8 (izin ile)



### ŞEKİL 1: Aksiyal SpA gelişim evrelemesi

Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve NSAID'la sınırlı kaldığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS'de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısal gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi (143, 158). Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRI ile ortaya konulan

eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir (191). Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta SpA'lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır (159).

Spondyloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) benzer dönemde henüz radyolojik bulgular geliştirmemiş, yani erken aksiyal SpA'leri de içerecek bir sınıflama kriter setleri geliştirme girişiminde bulunmuştur. Öncelikle 71 hastanın (tümünün kronik bel ağrısı ile birlikte bazı SpA ile ilişkili olabilecek bulguları mevcut olan) klinik verileri, 20 uzmana "kağıt hastalar" şeklinde sunulmuş ve hastaları "SpA veya değil" şeklinde tanımlamaları istenmiştir (160). Ayrıca bu hastaların %96'sının radyografik sakroileiti olmadığı için olası aksiyal SpA olarak lokal romatologlar tarafından izlendiği yazarlarca vurgulanmıştır. Bu egzersiz sonucu, öncelikle 33 hastanın SpA, 15 hastanın SpA değil ve 23 hastanın bu egzersiz de sınıflanamayacağına karar verilmiştir. Ancak hastaların sakroiliak eklem MRI bulguları [27/71 hastada (%38) MRI pozitif] uzmanlara sunulduğunda 15 hastanın (%21,1) tanımlamasının değiştiği görülmüştür. Sonuç olarak 36 hasta SpA, 19 hasta SpA değil şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra kriter geliştirme aşamasında yalnızca bu 55 hastanın verileri kullanılmıştır. Sonuç olarak MRI'nın, aksiyal SpA sınıflamasında güçlü bir bağımsız değişken (OR 45) olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında bu çalışmada aksiyal SpA sınıflaması için iki aday kriter seti geliştirilmiştir. Takip eden prospektif çok merkezli çalışma ile bu aday kriterlerin geçerliliği gösterilmeye çalışılmıştır (194). Bu çalışmaya 16 ülkede 25 merkezden; tanısı konulmamış 45 yaş öncesinde başlayan, 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve/veya periferik semptomları olan ardışık 649 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama semptom süresi 6,1 yıl olduğu gösterilmiştir.

Takip eden uzman tarafından 391 hastanın (%60,2) aksiyal SpA, 258 hastanın (%39,8) SpA olmadığı bildirilmiştir. Tanısal radyografik sakroiliit, SpA grubunda %29,7 ve diğer grupta %10,7 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak MRI; 130 tanesi SpA olarak sınıflandırılan hastalarda olmak üzere 495 hastada (%76) yapılmış ve bunların %63,1'inde aktif inflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, İBA tanımlamasının (Calin, Berlin veya uzmanlara göre) daha önce tayin edilen 2 kriter setinin performansını pek etkilemediği gösterilmiştir. Genel olarak bu kriter setlerinin duyarlılığı %85,7-89,3 ve

özgüllüğü %69,4-76,7 olarak bulunmuş. Aslında görüntüleme ayağının özgüllüğü oldukça iyi olmasına rağmen (%97,3) klinik kolun birleştirilmesinin özgünlük kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik özellikler arasından daha iyi bir alternatif araştırılmış ve HLA B27'nin duyarlılık ve özgünlüğünün iyi olması üzerine daha önce ileri sürülen kriter setlerinin iyileştirilmesine karar verilmiştir. Yine ilginç şekilde MRI'nın ilavesi ile modifiye edilen ESSG kriterlerinin duyarlılığı %85,1, özgüllüğü %65,1 ile modifiye Amor kriterleri için aynı rakamlar %82,9 ve %77,5 olarak bulunmuştur

Sonuçta; görüntüleme kolunun yanı sıra ön koşul olarak HLA B27'nin pozitifliğine dayalı klinik kol geliştirilerek kriter setine son şekli verilmeye çalışılmıştır (tablo 6). Ancak son kriter seçimine ASAS üyelerince yapılan oylamada karar verilmiştir.

**Tablo 6:** Aksiyel SpA Tanı kriterleri

| <b>≥ 3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı &lt;45 yaş hastalarda</b> |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Görüntülemede sakroiliit*</b>                                         | <b>HLA B27</b>                                                                |
| <b>+</b>                                                                 | <b>+</b>                                                                      |
| <b>≥ 1 SpA bulgusu**</b>                                                 | <b>≥ 2 diğer SpA bulgusu**</b>                                                |
| <b>** SpA bulguları</b>                                                  | <b>*Görüntülemede sakroiliit</b>                                              |
| - İnflamatuvar bel ağrısı                                                | - MRI'da SpA ilişkili sakroileiti şiddetle düşündüren aktif (akut) sakroiliit |
| - Artrit                                                                 |                                                                               |
| - Entezit (topuk)                                                        | - Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit            |
| - Üveit                                                                  |                                                                               |
| - Daktilit                                                               |                                                                               |
| - Psöriazis                                                              |                                                                               |
| - Crohn hastalığı/Ülseratif kolit                                        |                                                                               |
| - NSAID'a iyi yanıt                                                      |                                                                               |
| - Ailede SpA öyküsü                                                      |                                                                               |
| - HLA B27                                                                |                                                                               |
| - Artmış CRP                                                             |                                                                               |

Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82,9 ve özgünlüğü %84,4 olarak bulunmuş. Nihai kriterlerin pozitif likelihood ratiosu (LR) 5,3 ve negatif likelihood ratiosu (LR) 0,20 olduğu gösterilmiştir.

Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bu kriter setinin pretest olasılığı %60,2 olan romatoloji kliniğindeki hastalarda geliştirilmiş olduğu ve bu hasta grubu için posttest olasılığı %89'a taşıdığı ve bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise post test olasılığın %23,5 olduğudur. Bu nedenle yazarların da üzerinde durduğu üzere bu kriterler şimdilik yalnızca; 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA B27 tayini ile sakroiliak eklem MRI'a ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır.

Son dönemde SpA'li hastalara daha erken tanı koyabilme çabaları sonucu henüz ayrılaşmamış veya henüz radyografik değişiklik geliştirmemiş hastaları da içerecek kriter seti içine MRI'ın dahil edilmesi görüntülemenin bu hastalık grubunda önemine dikkat çekmiştir.

## **2.1.1.6 KLİNİK BULGULAR**

### **2.1.1.6.1 Kas ve İskelet Tutulumu**

AS'nin klinik bulguları, genellikle adölesan dönem veya genç erişkinlikte başlar. Genel popülasyonda AS'nin ilk semptomu %80 civarında bel ağrısıdır. Bu nedenle AS'de görülen bel ağrısı, mekanik bel ağrısından ayırt edilmelidir (80). AS'de görülen bel ağrısı yavaş yavaş başlayıp, giderek artan vasıftadır. Tutukluk sabah ve istirahat sonrası daha belirgin olup, en az 3 aydır mevcuttur. Yakınmalar egzersizle beraber azalır. Ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir, lokalize edilmesi güçtür ve sinsi başlangıçlıdır. Hastalığın bu erken evresinde ağrı şiddeti fazla olabilir; sakroiliyak eklemlerde lokalizedir, ancak ara sıra iliyak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yayılabilir. Bu yansıyan ağrı siyatalji ile karışabilir. Ağrı başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir. Alt lomber bölge tutuk ve ağrılı olur. Ağrı, sabahları belde daha fazla olup, hastayı uykudan uyandırabilir. Ağrı bir tutukluk hissi ile ilişkilidir. Pek çok hasta bel ağrısı ile tutukluk arasında ayırım yapamaz. Hem tutukluk, hem de ağrı, sıcak bir duş, bir egzersiz programı veya fiziksel aktivite ile azalma eğilimi gösterir (61). Ardışık torakal omurga tutulması, kosto-sternal ve manubrio-sternal eklemlerde entezopati oluşumu sonrası, hastalarda öksürme ve hapşıрма ile artan bazen plöritik

karakter gösteren göğüs ağrısı gelişebilir. AS'nin erken evresinde çoğu kez solunumla göğüs genişlemesinde hafif-orta düzeyde azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroileitin radyografik kanıtları henüz yokken göğüs ağrısı oluşabilir (80).

Bazı hastaların öncelikli şikayetleri belirli yerlerdeki eklem dışı duyarlılıklar olabilir. Bu şikayetler tendonun kemiğe yapışma yerindeki enflamatuvar bir reaksiyona (entezit) bağlıdır. Bu duyarlılığın en sık görüldüğü yerler; kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, büyük trokanterler, iliyak kristalar, iskiyal tuberositaslar, tibiyaal tüberküller veya topuklardır (61).

Eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25 oranında kronikleşebilir. Tipik olarak kalça, diz, ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis, enflamatuvar bağırsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Hastaların %35'inde hastalığın bir evresinde kalçalar ve omuz eklemleri de tutulur. Jüvenil AS'de kalça eklemi tutulumu başlangıç bulgusu olarak daha sık görülür. Bu duruma 8-10 yaş arası erkek çocuklarda daha sık rastlanır. Bu çocuklar çoğunlukla HLA-B27 pozitiflerdir, ancak anti nükleer antikor (ANA) açısından seroloji negatiftir (61). AS'de diz eklemlerinde aralıklı olarak efüzyonlar gelişebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda da temporo mandibüler eklem tutulumu gözlenebilir. Periferik eklem tutulumu kadınlarda görülür. Periferik eklem tutulumunun olması, hastalık aktivitesinin daha şiddetli olacağını düşündürür (75).

#### **2.1.1.6.2 Eklem dışı tutulum**

##### **1. Genel Belirtiler**

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

##### **2. Göz Tutulumu**

Akut anterior üveit (AAÜ) ve iridosiklit AS'nin en sık eklem dışı tutulumları olup, hastalığın seyri boyunca hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür (61). AAÜ, iris ve silier cismin enflamasyonu ile karakterizedir. Eklem hastalığının şiddeti ile bu tutulum arasında net bir ilişki yoktur. Göz enflamasyonu çoğu kez tek taraflı başlar, ancak bazen ataklar gözleri sırayla tutabilir. Hastalarda görme bozukluğu oluşabilir, göz kırmızı ve ağrılıdır. Erken evrede tedavi ile hastaların çoğunda 4-8 haftada ataklar

sekelsiz iyileşir. Eğer tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa, arka sineşiler ve glokom gelişebilir. HLA-B27 pozitif AS hastalarında, AAÜ daha sık görülür (81).

### **3. Akciğer Tutulumu**

AS'de akciğer tutulumu nadir ve geç bir bulgudur. Rosenow ve ark.'nın çalışmasında plöropulmoner tutulum oranı %1,3 olarak bulunmuştur (82). Akciğer tutulumu, hastalık başlangıcından yaklaşık iki dekat sonra ortaya çıkar. Bu tutulum akciğer üst loblarının yavaş ilerleyen fibrozisi ile karakterizedir. Lezyonlar kistik hale gelir, sonrasında bu kaviteler *Aspergillus* ile kolonize olarak, miçetom oluşturabilir. Hastalar, öksürük, dispne ve bazen hemoptiziden yakınabilirler (83). Solunum semptomları olan, ancak düz radyografileri normal bulunan kişilerde, interstisyel akciğer hastalığını saptamada, yüksek çözünürlüklü BT faydalı olabilir (84).

### **4. Nörolojik Tutulum**

AS'nin nörolojik komplikasyonları, minör travma sonucu kırığa, instabiliteye, basıya veya enflamasyona bağlı olabilir. Trafik kazaları veya minör travmalar spinal kırıklara yol açabilir. Kırıklar genellikle servikal bölgededir. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılabilir. En sık etkilenen omurlar C5-C6 ve C6-C7 dir. Eğer bu kırıklara dislokasyonda eşlik ederse, kuadriplejiye yol açabilir. Tanı konmamış kırık psödoartroza ve spondilodiskite neden olabilir (85). RA'da olduğu gibi, enflamatuvar süreçten kaynaklanan instabilitenin bir sonucu olarak, AS'de de atlanto-aksiyal, atlanto-oksipital subluksasyonlar ve aksisin yukarı subluksasyonu oluşabilir. Kauda Equina sendromu ise nadir görülen ve yavaş ilerleyen, simetrik bir geç dönem komplikasyonudur (86,87).

### **5. Renal Tutulum**

AS'li pek çok hastada Ig A nefropatisi bildirilmiştir. (88). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde mikroskopik hematüri ve proteinüri görülebilir (89). Amiloidoz (sekonder tip) nadir bir komplikasyondur (90).

### **6. Gastrointestinal Tutulum**

AS'li hastaların %60'ında, terminal ileum ve proksimal kolonda subklinik mukozal enflamatuvar lezyonlar görülebilir. Çoğu hastada klinik bulguya rastlanmaz. AS'deki

mukozal lezyonların, subklinik Crohn hastalığı ile ilişkili olabileceğini öne süren görüşler de vardır (91).

#### **2.1.1.7 LABORATUVAR BULGULARI**

AS'de spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Normal seviyelerdeki eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP, aktif hastalık varlığını dışlamaz. Hastaların % 75'inde ESH ve CRP seviyeleri artmıştır. ESH ve CRP, periferik eklem tutulumlu ya da eklem dışı bulguları olan hastalarda, enflamasyon açısından daha iyi bir göstergedir (92,93 ). Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albumin seviyeleridir. Hastaların %15'inde hafif derecede normokrom normositer anemi oluşabilir. Bazı hastalarda serum alkalen fosfataz (başlıca kemik kaynaklı) yüksekliği görülür. Alkalen fosfataz, hastalık aktivitesi ya da süresi ile ilişkili değildir. AS'de serum IgA'sının hafif yükselmesine sık rastlanır ve düzeyi akut faz reaktanları ile ilişkilidir (61).

RF ya da ANA pozitifliği, sinoviyal sıvı ve biyopsi analizleri spesifik değildir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda, dışkıda kan aranması faydalı olabilir. HLA-B27 pozitifliği, sağlıklı bireylerde de görülebilir. Normal popülasyonda HLA-B27 pozitifliği, %1-7 arasındadır (87). Bu nedenle HLAB27' nin tarama amaçlı kullanılması uygun değildir.

#### **2.1.1.8 RADYOGRAFİ**

AS'nin tipik radyografik değişiklikleri, başlıca aksiyal iskelette, özellikle sakroiliyak, disko-vertebral, apofizer, kosto-vertebral ve kosto-transvers eklemlerde izlenir (61). Sakroileit, genellikle AS'nin en erken radyografik bulgusudur. Sakroileitin röntgen bulguları genellikle simetriktir ve subkondral kemik plağında bulanıklaşmayı takiben kemikte erozyonlar ve sklerozdan oluşur (106). Radyografik sakroileiti New York ölçütlerine göre derecelendirmek kolaylık sağlar (Tablo 7). Konvansiyonel düz pelvik radyografi enflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda, sakroiliyak eklemlerin değerlendirilmesinde ilk basamaktır (61). Ancak bu tekniğin sakroiliyak inflamasyonun çok erken evresinde duyarlılığı yoktur. Böyle olgularda, intravenöz gadolinyum dietilen triamin penta-asetik asit enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı sekans ile elde edilen dinamik manyetik rezonans görüntüleme, sakroileitin erken evresinde yararlı olabilir (94,95).

**Tablo 7:** Sakroileitin New York Ölçütlerine Göre Değerlendirilmesi .

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

#### 2.1.1.9 AKTİVİTE VE İZLEM İNDEKSLERİ

Aksiyal SpA öncelikli aksiyal eklemleri ve omurgayı etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın aktivitesini ve fonksiyonel durumunu belirlemede ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılmak üzere çeşitli hastalık değerlendirme indeksleri geliştirilmiştir.

Aktivite değerlendirmede yaygın olarak 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI) dir (161).Hastanın fonksiyonel durumunu belirlemeye yarayan indeks ise 'Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI)dir.(162) Hastanın spinal mobilitesi ise 'Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index: BASMI) ile değerlendirilmektedir (163).Orjinalleri ingilizce olarak hazırlansa da farklı dillerde geçerliliği (validasyonu) yapılmıştır.

Aksiyal SpA 'da hastalık aktivitesini değerlendirmek önemlidir. Akut faz yanıt göstergeleri C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) bunun için yeterli değildir çünkü bu değerler aktif hastalıkta normal saptanabilir. Bunun için BASDAI skoru geliştirilmiştir.(şekil-2)

## BASDAI –NRS 0.gün

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, kutucuğun üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

### ÖRNEK:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Yok

Çok Şiddetli

### 1- Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Yok

Çok Şiddetli

### 2- Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Yok

Çok Şiddetli

### 3- Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Yok

Çok Şiddetli

### 4- Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Yok

Çok Şiddetli

### 5- Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Yok

Çok Şiddetli

### 6- Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

0 saat

1 saat

2 saat

**Şekil-2** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI ) NRS (numerik skala)

BASDAI son bir haftada hastanın genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyal ve periferik semptomlarının durumunu ve sabah tutukluğunu sorgular. 5. Ve 6. Soru sabah tutukluğu ile ilgilidir ve bu soruların ortalaması tek soru olarak değerlendirilir. Toplam puan 5'e bölünür. Günümüzde tümör nekrozis alfa inhibitörü (TNF-i) tedavi verilirken ölçüt olarak bu indeks kullanılmaktadır. BASDAI >4 olması yüksek hastalık aktivitesi gösterirken, ülkemizde TNF-i tedavi başlanırken bu skorun >5 olması ve 3 aylık tedavi sonrasında bu skorda 2 birimden fazla düşüş olması şartı aranmaktadır.

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) ise BASDAI'nin 2, 3 ve 6. soruları ile hasta global değerlendirilmesini esas alarak hesaplanan yeni kullanıma giren bir aktivite skorudur. CRP (mg/l) ve ESH'I temel olarak ayrı ayrı iki şekilde hesaplanabilir. ASAS tarafından tavsiye edilen CRP temelli hesaplama (Tablo-8)(164).

**Tablo 8:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) formülleri

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

ASDAS 2.1 yüksek, 3.5 ise çok yüksek hastalık aktivitesi olarak tanımlanmıştır; ASDAS  $\geq 2.1$  aynı zamanda anti-TNF başlanması için uygun bir eşik değer olarak önerilmiştir (165).

Fonksiyonel durumu göstermede gözlemciler arasındaki farkı ortadan kaldırmak için yine BASFI geliştirilmiştir. (şekil-3)

## BASFI - NRS 0.gün

**Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, kutucuğun üzerine lütfen bir işaret koyunuz.**

**ÖRNEK** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

Çok Şiddetli 1-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

Çok Şiddetli 2-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

Çok Şiddetli 3-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

Çok Şiddetli 4-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

Çok Şiddetli 5- Sırt

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

Çok Şiddetli 6-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

Çok Şiddetli 7- Bir

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

Çok Şiddetli 8-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)

Çok Şiddetli 9-

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok Şiddetli

10- Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok Şiddetli

**Şekil- 3: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) NRS**

Hastaların son bir haftadaki yaşam fonksiyonlarını ne düzeyde gerçekleştirebildiğini saptamaya yönelik 10 soruyu içermekte ve bunların ortalaması alınmaktadır. Fonksiyonel durumu belirlemeye yönelik başka indeksler geliştirilse de en sık kullanılan BASFI skorudur.

BASMI ise hastanın mobilitesini değerlendiren ve 5 parametreden oluşan bir indekstir.(tablo-9) Lateral fleksiyon ve servikal rotasyon ölçümleri için sağ vesol ölçümlerin ortalamaları alınır. Ayrıca 11 puanlık skala da mevcuttur.

**Tablo 9:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) 3 puanlık skala (5 ölçümün toplamı sonucu verir)

|                                          | 0      | 1        | 2      |
|------------------------------------------|--------|----------|--------|
|                                          | hafif  | orta     | ciddi  |
| Lateral lomber fleksiyon (cm)            | >10 cm | 5-10 cm  | <5cm   |
| Targus-duvar (cm)                        | <15 cm | 15-30cm  | >30 cm |
| Lomber fleksiyon (modifiye schöber) (cm) | >4 cm  | 2-4 cm   | <2 cm  |
| İntermalleolar mesafe (cm)               | >100cm | 70-100cm | <70cm  |
| Servikal rotasyon (derece)               | >70    | 20-70    | <20    |

Bath ankilozan spondilit global skoru (BAS-G) ise hastalığın hastanın genel iyilik hali üzerine etkisi göstermek amacıyla geliştirilmiştir (şekil 8).

**BAS-G**

Lütfen **geçen hafta boyunca** hastalığınızın, genel sağlığını nasıl etkilediğini gösterecek şekilde bir kutucuğu işaretleyiniz.

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

yok
çok şiddetli

Lütfen **geçen altı ay boyunca** hastalığınızın, genel sağlığını nasıl etkilediğini gösterecek şekilde bir kutucuğu işaretleyiniz.

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Yok
çok şiddetli

**Şekil-4:** Bath ankilozan spondilit global skoru (BAS-G)

25

Genel olarak hastalık aktivitesi ve izleminde kullanılan ölçütler yukarıda özetlense de bunun dışında çeşitli indeksler ve yaşam kalite ölçekleri de kullanılmaktadır. ASAS'ın hastalık aktivitesi değerlendirilmesi ve hastanın izleminde kullanılmasını gerekli gördüğü ölçekler tablo-10 de özetlenmiştir.

**Tablo 10:** ASAS çalışma grubu değerlendirme önerileri

| Parametre                  | Ölçme yöntemi                                                                                              |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fonksiyon                  | BASFI                                                                                                      |
| Ağrı                       | NRS/VAS                                                                                                    |
| Spinal mobilite            | Modifiye schöber, lateral lomber fleksiyon, tragus duvar, intermalleolar mesafe, servikal rotasyon (BASMI) |
| Hasta global               | NRS/VAS                                                                                                    |
| Periferik eklem ve entezit | Ağrılı şiş eklem (44 eklem)<br>Entezit skorları (ör/MASES)                                                 |
| Sabah katılığı             | NRS/VAS                                                                                                    |
| Akut faz reaktanları       | CRP/ESH                                                                                                    |
| Halsizlik                  | BASDAI 1. soru                                                                                             |

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score; NRS, numerik skala 0–10; VAS, vizual analog skala 0–100.

### 2.1.1.10 AKSİYEL SPONDİLARTRİT TEDAVİ

AS'yi önleyen ya da kesin olarak tedavi eden herhangi bir yöntem bulunmamaktadır. Hastanın hastalığı hakkında bilinçlendirilmesi tedavinin en önemli basamağıdır. AS tedavisinde amaçlar, ağrı, tutukluk ve yorgunluğu gidermek, düzgün postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmaktır (96). Fizyoterapi, AS tedavisinde önemli bir yere sahiptir. İlk tanı esnasında eklem açıklığını korumaya yönelik tedaviler hastaya uygulanmalı ve kendisine de bilgi verilmelidir. Hastaya bu tedavilerin ömür boyu süreceği öğretilmelidir (61).

Hidroterapi, sıcak-soğuk uygulamaları, analjezik akımlar (orta-alçak frekanslı), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi) gibi fizik tedavi uygulamaları

ağrının giderilmesinde, eklem açıklığının korunmasında ve arttırılmasında yardımcı olan yöntemlerdir (97).

AS tedavisinde non steroid antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) etkinlik ve etkililiği tartışılmazdır. AS'li hastalarda birçok NSAİİ etkilidir ve etkinlik bağlamında birbirlerine üstünlükleri yoktur. Ağrının kontrolünde oldukça faydalı ajanlardır, ancak sürekli uygulanan NSAİİ tedavisinin, yapısal hasarın önlenmesi ve işlevsel yetiler açısından, aralıklı tedaviden daha avantajlı olduğu kesin değildir (61).

Kortikosteroidler, AS'de RA'daki kadar etkili değildir. Kortikosteroidler AS'de lokal eklem içi tedavide faydalı olabilirler. Özellikle, periferik artriti veya ilişkili enflamatuvar bağırsak hastalığı olan grupta steroid tedavisinin daha faydalı olabileceği öne sürülmüştür (98,99) .

Sulfasalazin 1984 yılından bu yana AS'de kullanılmaktadır. Periferik artriti olanlarda, özellikle de psöriyatik artriti bulunanlarda daha faydalı olduğu gösterilmiştir (100).

Metotreksatın, NSAİİ ve sulfasalazine yanıt alınamayan hastalarda etkili olabileceği ileri sürülmüşse de, izole aksiyal tutulumu olan hastalarda bu hususu doğrulamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır (101). Leflonomid ise bir çalışmada çok az etkin bulunmuştur (102).

AS tedavisinde daha yeni bir tedavi yöntemi olan biyolojik ajanların kullanımı giderek artmaktadır. Anti TNF- $\alpha$ 'nın, AS tedavisinde kullanımı faydalı bulunmuştur. İnfliksımab ve etanersept gibi biyolojik ajanların, aktif AS hastalarında belirti ve bulguları düzelttiği gösterilmiştir (99, 103).

### **3. Romatoid Artrit**

#### **3.1.Tanımı**

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen, primer olarak sinovyal dokuları hedef alan, etyolojisi net olarak bilinmeyen, kronik, sistemik, romatizmal, otoimmün bir hastalıktır (166-176) Simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sistemik bir hastalık olma özelliği ile birçok doku ve sistemi etkileyebilir, yaşam kalitesini anlamlı şekilde bozabilir. Primer hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu, etrafındaki dokuların erozyonuna yol açar (166-176). Hastalığın klinik seyri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda hafif eklem tutulumları

görülürken bazı hastalarda çok sayıda eklem tutulumu ve ilerleyici hastalık görülebilmektedir (177). Son on yılda RA tedavisinde özellikle DMARDs (*Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs*) (hastalığı modifiye edici ilaçlar) kullanılmaya başlanması ile önemli gelişmeler olmuştur (178).

### 3.2. Romatoid Artrit'te Tarihçe ve Epidemiyoloji

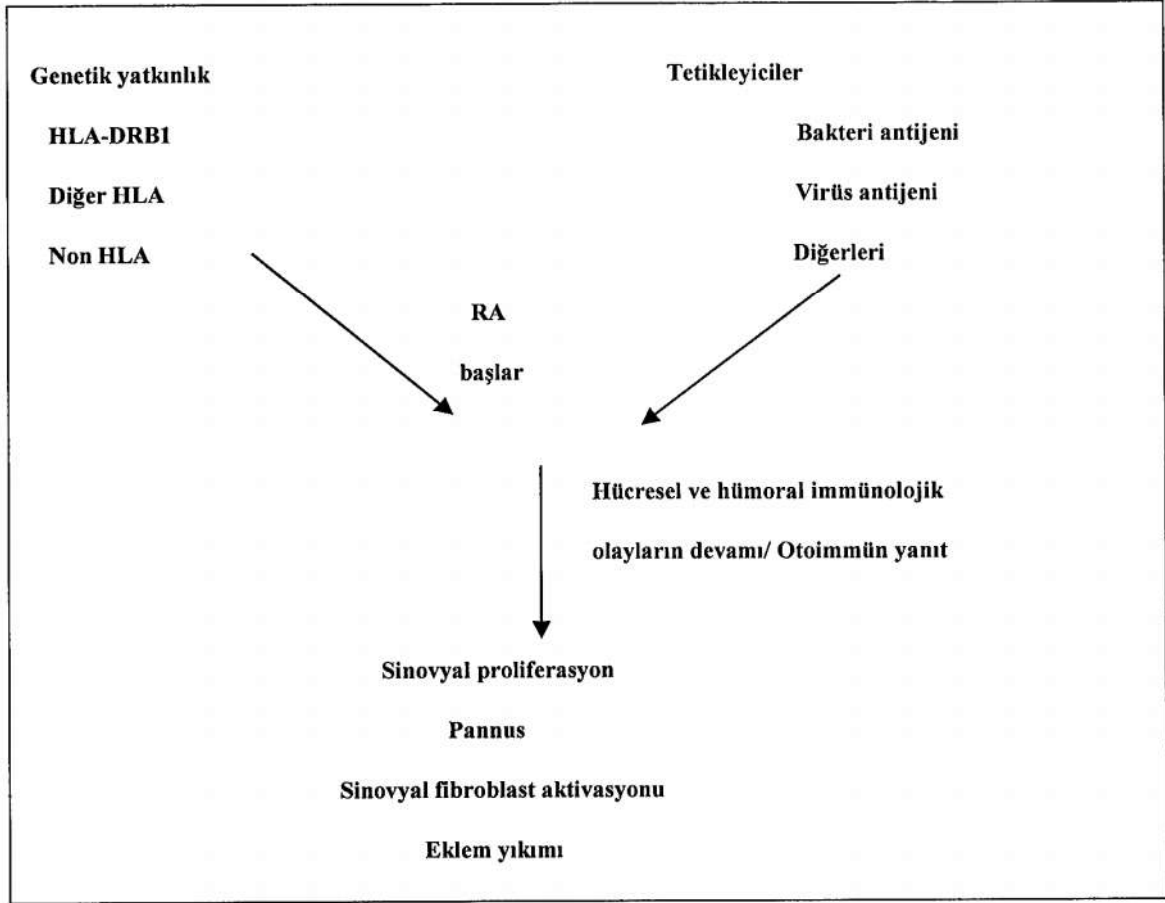
RA ismi ilk kez 1859 yılında *Sir Alfred Garrod* tarafından verilmiştir. 1907 yılında *Alfred Garrod*'un oğlu *Archibald Garrod* Osteoartrit ile RA arasındaki modern ayırımı yapmış ve RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır.(179) 1940 yılında *Waalder* ve 1948 yılında *Rose* ve arkadaşları Romatoid Faktörü (RF) bulmuşlardır. Böylece RA'te otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ortaya konmuştur.(179-180) RA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık 20-50 yaşlar arasında görülür. Hastaların %80'i 35-50 yaşlarındadır. Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artar. Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür. Dünyada görülme sıklığı %0,5-1 arasında değişmekle birlikte coğrafi dağılım, ırk, etnisiteye göre farklılıklar gösterebilir (170, 174, 175, 176-180). Prevalansın en düşük olduğu yer Afrika kırsallarıdır (172). Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans % 0,5-1 arasında değişmektedir (174). Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans % 0,5 bulunmuştur (181). Nijerya'nın kırsal kesimlerinde yapılan çalışmalarda hiçbir RA vakası bildirilmemiştir. Aksine Amerika'da yaşayan Pima Hintlilerinde % 5,3 ve Chippewa Hintlilerinde % 6.8'lik oldukça yüksek prevalans oranları bildirilmiştir.(174, 177, 180) Güneydogu Asya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde prevelans % 0,2-0,3 arasında değişmektedir (310). Güney Avrupa ülkelerinde prevelans % 0,3-0,7, Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0,5-1,1 arasında değişmektedir (174). Bu bilgiler ışığında genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de RA etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (174, 180, 182, 183). RA insidansı için yapılan çalışmalar daha az olmakla birlikte % 0,02-0,04 arasında değişmektedir. RA insidansı kadınlarda kabaca % 0,04 iken erkeklerde bu oran % 0,02 kadardır. Kadınlarda 45 yaşına kadar artar, 45 yaş üzerinde plato çizer ve 65 yaşın üzerinde kadın/erkek oranı eşitlenir (178). Genç erkeklerde insidans oranı kadınların yaklaşık üçte biridir. Son veriler RA insidansının azaldığını göstermektedir (178-179).

### 3.3 Romatoid Artrit'te Etiyoloji

Bugün ki bilgilerimize göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır (174, 177, 178, 179) Genetik faktörler, infeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludurlar (169, 171, 173, 176-180, 184), ( Şekil 1).

#### 3.3.1. Genetik Faktörler

Genetik, hem RA' e yatkınlık hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (178). İkiz çalışmalarında, ikizlerden birinde RA varsa diğerinde de gelişme olasılığı monozigotlarda %15-20 iken dizigotlarda %5'tir (177, 178, 180). İnsanda RA'e yatkınlık oluşturan en önemli gen, MHC sınıf-II (Major Histocompatibility Complex) grubuna ait HLA (Human Leukocyte Antigen) moleküllerinden HLADR4' tür (177 178, 180). HLA-DR4 RA'e artmış yatkınlık oluşturan, daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir (177, 178). RA' li hastalarda HLA-DR4'ü oluşturan alellerden en sık HLA-DR\*1 0401 ve HLA-DR\*1 0404 tespit edilmektedir (177). Normal popülasyonda HLA-DR4 %25 oranında pozitif bulunurken RA' li hastalarda %60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. Anti CCP (anti sitrülünize peptid antikoru) pozitif olan hastalarda HLA-DR4 pozitifliği daha sıktır (177). Ancak HLA bölgesindeki genler, RA'te genetik riskin yalnızca 1/3'ünü açıklayabilmektedir. Bu, HLA dışında başka genlerinde RA etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir (172, 177, 178, 180). Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir. RA' li bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı %10 kadardır (177).



**Şekil 5:** Romatoid Artrit etyopatogenezi-1

### 3.3.2 Hormonal Faktörler

Bazı çalışmalarda OKS (oral kontraseptif) kullanımının RA riskini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir (177-179, 182). Bu etki daha fazla östrojen içeriğine sahip OKS' lerde daha belirgindir. Bu nedenle östrojenin koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise OKS kullanımının RA gelişimine karşı koruyucu olmadığı, bununla birlikte hastalığın şiddetlenmesini önlediği belirtilmiştir. Gebelikte RA remisyona girer. Postpartum dönemde akut alevlenmeler görülür. Hiç doğum yapmamış kadınlarda RA gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (172, 174, 179, 182). Testosteronun düşük seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir (185). Cutolo ve ark. erkek RA'li hastalarda androjen replasman tedavisinin hastalığın prognozunda iyileşme sağlandığını göstermiştir (185).

### 3.3.3. Sigara

Sigara, RA etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında en iyi bilinenlerden biridir. Özellikle RF ve AntiCCP pozitif olan erkek hastalarla kuvvetli şekilde ilişkilidir. Sigara, RA gelişimine yatkınlık oluşturur. Prognozu kötüleştirir (174, 177-179). Ayrıca kahve tüketimi ve obezite RA için risk faktörlerindendir (177-179). Hastanın yaşam tarzı, psikolojik faktörler fiziksel ve mental travmalar RA oluşumunda rol alan diğer faktörlerdir (174, 175, 179).

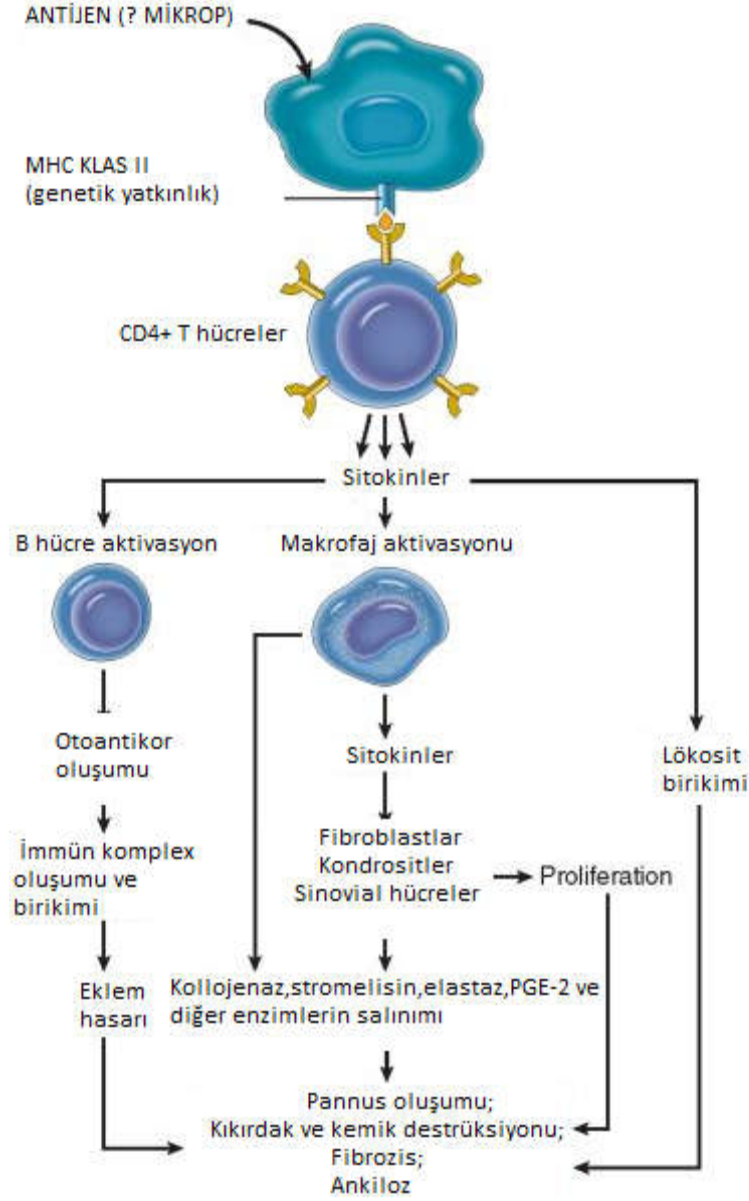
### 3.3.4 Enfeksiyonlar

Herhangi bir enfeksiyöz ajanın RA ile bağlantılı olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Romatizmal ateş, Reaktif artritler, Lyme artrit gibi bakteriyel ajanlar ve rubella, EBV, parvovirüsler, lentivirüslerin de artrit oluşturucu etkileri göz önünde bulundurulursa RA'da tetiği çeken mekanizmalardan birinde enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülebilir. Herşeye rağmen RA'lı hastalarda bu ajanlar tespit edilememektedir. Fakat mikrobik antijenler ile konak antijenler arasında bazı yakınlıklar tespit edilmiştir. Bu yakınlıktan dolayı otoreaktivite gelişerek, self toleransın kırılması ile RA vb otoimmün hastalıklar oluşabilir.(177, 178-180).

## 3.4 Patogenez- Patoloji

RA'yı başlatan nedenler henüz bilinmemektedir. RA, primer olarak sinovyal dokuları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Patogeneizde CD4 pozitif T lenfositler özellikle Th1 kilit rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinovyosit, B lenfositler) T hücrelerine antijen sunulur. TNF  $\alpha$  başta olmak üzere sitokinler ortama salınır ve enflamasyon tetiklenir. Makrofajlar, plazma hücreleri, B hücreleri ve lökositler aktive olur ve bunların sentezledikleri sitokinler, büyüme faktörleri, PGE2, elastaz, kollajenazlar, sitromelisin gibi proteazlar ve diğer enzimler eklem hasarına neden olurken fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler proliferer olur. Bu kemik-kıkırdak destrüksiyonu, fibrozis ve ankiloza kadar gidebilen zinciri devam ettirir. Kronik bir sinovit oluşumunu, sinovyal hücre hiperplazisi, sinovyumda nötrofiller, CD4 pozitif T hücreler, plazma hücreleri, makrofajlardan meydana gelen; foliküller oluşturan hücre infiltrasyonu, angiogeneze bağlı artmış vaskülarite, kemik erozyonuna neden olan artmış osteoklast aktivasyonu mevcuttur. Sinovyal zar ve eklem kıkırdağının birleşme yerinde sinovyal proliferasyon ve iltihabi infiltrasyon, granülasyon dokusu ve fibröz bağ doku ile klasik pannus

oluşumu meydana gelir. Pannus, eklem etrafındaki dokuları destrükte ederek yayılır ve kalsifikasyon sonucu tutulan eklem ya da eklemlerde ankiloz gelişebilir.



**Şekil 6:** Romatoid Artritte etyopatogenezi-2

### 3.5 Romatoid Faktör

Romatoid Faktör(RF), IgG'nin Fc parçasına karşı gelişen antikordur. B lenfositler, aktivasyonları sonucu plazma hücrelerine diferansiye olur. RF ve Antikollajen antikorlarını sentezlerler. Romatoid Faktör IgM, G, A, E cinsinde olup RA'da % 90 IgM tipindedir. Bu antikorlar poliklonal olup eklem içerisinde immün kompleks oluşumu sonucunda kompleman fiksasyonu ve nötrofil aktivasyonu ile akut

enflamasyona katkı sağlar (180). RA'da RF'nin neden bu kadar yükseldiği bilinmemekle birlikte RF, RA'lı hastaların %80'inde pozitifdir (177, 178). RF, hastalığa özgü olmadığından tarama amacıyla kullanılmaz. Tanıda yardımcı test olarak kullanılmaktadır.

SLE, Sistemik Skleroz, kronik bakteriyel enfeksiyonlar, subakut bakteriyel endokardit, Tüberküloz, Sifiliz, viral enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıkları, Sarkoidoz, aşılarından sonra, ilerleyen yaş ile artan sıklıkta olmak üzere sağlıklı insanlarda pozitif olabilir (177). Yüksek miktarda RF tespit edilen hastalarda RA daha ağır seyretmekte ve eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir (177).

### **3.6 Klinik**

#### **3.6.1 Genel Belirti ve Bulgular**

RA başlangıç şekli ve klinik görünümü hastadan hastaya değişebilmekle birlikte en sık bir kaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir şekilde (%55-70) başlar. Hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik, sabah tutukluğu gibi nonspesifik şikayetler bulunabilir. Hafif bir eklem ağrısı, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik karakteristiktir. Eklemler etrafındaki kas atrofilerine bağlı olarak; ince el hareketlerinde, kapı açma, merdiven çıkma gibi tekrarlı hareketlerde zorlanma olur (166, 169, 170, 172, 178, 180). Sistemik başlangıçlı hastalıkla diğer nedenlerin dışlanması oldukça önemlidir. Ateş, kilo kaybı, kas ağrıları yanında plörezi, perikardit, organ büyümeleri gibi sistemik belirti ve bulgular mevcuttur (178). RA daha nadir olarak akut poliartiküler şekilde başlar. Bir gün asemptomatik olan kişi ertesi gün yaygın eklem ağrıları, eklemlerde şişlik, sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz, hastalık bir kaç gün de hızlı bir progresyon izler (172, 178). Sinsi başlangıca göre eklem tutulumu daha simetrik (%8-15), (303). 2 - 3 gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan, ataklar halinde, oligo veya monoartiküler tutulum ile seyreden palindromik tipin (178) %50'den fazlası zamanla klasik kronik poliartiküler tipe dönüşür (177, 178, 180). Özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülen polimyaljik başlangıçlı tip daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar, zaman içinde eklem bulgularının belirginleşmesi ile RA tanısı konur (178).

### 3.6.2 Romatoid Artritin Eklem Bulguları

Hastaların 3/4'ünde hastalık yavaş ve sinsi olarak başlar. Haftalar veya aylar içinde eklemlerde sabah tutukluğu ve şişlikler oluşur. El eklemlerinin tutulması daha spesifiktir. Tutulan eklem sayısı da zamanla artar. Hastaların 1/4'ünde ise akut veya subakut başlangıç görülür. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal, el bilekleri ve proksimal interfalangeal eklemler gelir. Dizler, dirsekler ve metatarsofalangeal eklemler de yüksek oranda kliniğe eklenir. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle servikal (C)1 ve C2 tutulabilir. Temporomandibular eklem tutulumu nispeten daha az orandadır. RA'da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangeal eklemlerin tutulması olağan değildir. Kalça eklemleri de seyrek tutulur (186).

### 3.6.3 Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları

Genel olarak eklem dışı bulguların özelliklerin sayısı ve şiddeti, hastalığın süre ve ciddiyetine göre değişir. Ayrıca eklem dışı tutulum olanlarda mortalitenin artmış olduğu bilinmektedir. Eklem dışı bulgular seropozitif olan hastalarda daha sıktır.

RA'da artmış inflamasyona ikincil olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Ayrıca tedavide kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir. RA'da kas tutulumunun, Tip 2 fibrillerde atrofi ile birlikte kas hacminde azalma, genellikle mononöritis multiplekse bağlı periferik nöromiyopati,teroid miyopatisi, endomisyumda mononükleer hücre infiltrasyon odakları ile aktif miyozitis ve kas nekrozu ve kronik miyopati olmak üzere beş farklı aşaması vardır. RA'da en sık görülen göz tutulumu sika sendromudur ve tedavisi semptomatiktir. Episklerit hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Episkleritte direk görme kaybı olmaz fakat sekonder gelişen katarakt veya keratitisi nedeni ile görme kaybı oluşur.

Daha nadir görülen tipleri olan sklerit, nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA'da görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir. Romatoid nodüller RA'li hastaların %20-30'unda görülür. Nodüller olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansör yüzeylerde bulunur. Nodüller genellikle hastalık aktivitesini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Tedavi ile hastalık

aktivitesi azaldıkça kaybolur. Nodüller çoğunlukla RF pozitif hastalarda ortaya çıkar (187, 188).

RA'da anemi değişik sebeplere bağlı olarak birden fazla nedene bağlı olabilir. Genellikle normokrom, normositer bir anemi görülür. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (187, 189).

Romatoid artrit geç dönemlerinde ortaya çıkan sekonder amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, dalak ve kalp gibi tüm organları etkileyebilir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ve anti-TNF tedavi rejimleri ile amiloidoz görülme sıklığı azalmıştır (190).

RA'da plevral hastalık, intertisyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla birlikte arteritis ve küçük hava yolları hastalığı olmak üzere en az altı formda AC hastalığı vardır. AC patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekillerine örnek olarak, hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan Sendromu ve romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir ve ağır prognozlu izole pulmoner arterit sayılabilir (187, 191).

Romatoid artritte nörolojik belirtiler tuzak nöropatisi, periferik nöropati, servikal vertebra tutulumu ve vaskülitte bağlı olarak gelişir. Servikal vertebra tutulumu en sık C1-C2 seviyesinde subluksasyon sonucu nörolojik belirtilere yol açar. Serebral vaskülit, dura ve koroid pleksusta yerleşik romatoid nodüller ve amiloidoza bağlı olarak inme, intraserebral kanama, ensefalopati ve menenjit gibi santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir (187,191).

Romatoid vaskülit, ağır ve destrukatif eklem lezyonları olan, romatoid nodülleri bulunan, yüksek titrede RF'si pozitif olan RA'li hastalarda ve özellikle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Periferik nöropati, purpura-peteşi ve diğer ekstraartiküler bulguların varlığı romatoid vaskülitin klinik habercileri olarak bildirilmiştir. Küçük damar vaskülitidir. Romatoid vaskülit dolaşan immünkomplekslerin birikimine bağlı vasküler hasar sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda serum kompleman düzeyleri düşüktür (187,191).

Felty Sendromu, RA, splenomegali ve granülositopeni triadı olarak tanımlanır ve %95'inde RF pozitifdir. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Antinükleer antikor yüksek titrede pozitif bulunabilir. HLA DR4 pozitifliği sıktır. Hodgkin dışı lenfoma görülme sıklığı artmıştır(187,191).

Romatoid artrit aktif dönemlerinde transaminaz ve alkalen fosfataz yüksek bulunabilir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı olarak karaciğer enzimleri yükselebilir. Nodüler rejeneratif hiperplazi ve portal fibroz gibi karaciğer patolojileri de görülebilir (187,191).

Romatoid artritte böbrek tutulumu olmamakla birlikte bazen hafif seyirli membranöz glomerülo nefrit görülebilir. Asıl böbrek bozuklukları, sistemik amiloidoz ve tedavide kullanılan altın, D-penisilamin, NSAİİ ve siklosporin-A gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir (187,191).

### 3.7 RA hastalık aktivitesi değerlendirilmesi

RA hastalık aktivitesini ölçmek için birçok araç geliştirilmiştir, bunların her birinin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Kanıta dayalı kılavuzlar mantıklı terapötik tercihler yapılabilmesi için hastalık aktivitesinin açık tanımlarının yapılabilmesini gerektirir, fakat bireysel hekim için tek bir hastalık aktivitesi skorunun kullanımının zorunlu tutulması olası değildir ve farklı çalışmalar farklı tanımlar kullanmaktadır. CEP tarafından düşük, orta ya da yüksek olarak puanlanmış değişik aktivite araçları kullanılmıştır (Tablo-11).

| Araç                                                | Puan aralığı | Hastalık aktivitesi eşikleri |              |        |
|-----------------------------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|--------|
|                                                     |              | Düşük                        | Orta         | Yüksek |
| 28 Eklemde Hastalık Aktivitesi Skoru (DAS28)        | 0–9,4        | ≤3,2                         | >3,2 ve ≤5,1 | >5,1   |
| Basitleştirilmiş Hastalık Aktivitesi İndeksi (SDAI) | 0,1–86,0     | ≤11                          | >11 ve ≤26   | >26    |
| Klinik Hastalık Aktivitesi İndeksi (CDAI)           | 0–76,0       | ≤10                          | >10 ve ≤22   | >22    |
| Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi İndeksi (RADAI) | 0–10         | <2,2                         | ≥2,2 ve ≤4,9 | >4,9   |
| PAS ya da PASII                                     | 0–10         | <1,9                         | ≥1,9 ve ≤5,3 | >5,3   |
| Rutin Değerlendirme Hasta İndeks Verisi (RAPID)     | 0–30         | <6                           | ≥6 ve ≤12    | >12    |

**Tablo 11:** Romatoid artrit hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılan araçlar

## 4 AS, RA VE KALP TUTULUMU

### 4.1 RA ' DE KALP TUTULUMU

Romatoid artritte kalp tutulumunun en sık görülen şekli perikardittir ve genellikle şikâyeteye neden olmaz. Kalp tutulumu çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir. Yapılan birçok çalışmada RA'da ölüm oranının artmış olduğu ve ölümlerin %40'ının KVH'ya bağlı olduğu tespit edilmiştir. RA'lı hastalarda KVH riskinin 2,6 kat arttığı gözlenmiştir (192). RA, kalbin tüm katlarını tutabilir ve fonksiyonlarını, ritmini etkileyecek bozukluklara sebep olabilir. Klasik bilgilere göre vaskülit, nodül gelişimi, serozit, fibroz ve valvülite yol açabilir. Miyokard tutulumu daha seyrek ve genellikle yakınmasız olan, sistolik fonksiyona nazaran diyastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir miyokardit şeklindedir. Ayrıca ileti sistemini etkileyen fibrozis ve nodül gelişimi de görülebilir. Kronik miyokardiyal inflamasyon sonucu kap yetersizliği gelişebilir (187,188,191).

Romatoid artritte endokardiyal tutulumda da rastlanabilir. Hemodinamik bir bozukluğa yol açmayan kapak tutulumu hastaların %30 kadarında bildirilmiştir. En sık mitral kapak olmakla birlikte sırasına göre aort, triküspit ve pulmoner kapak tutulabilmektedir (191).

Az sayıda RA'lı hastalarda ilk yapılan ekokardiyografik çalışmalarda diyastolik disfonksiyon (DD) sıklığı %26 civarında bildirilmiştir (193). Daha yakın tarihli bilgiler aktif RA'lı hastalarda olası subklinik miyokard tutulumuna bağlı sağ-sol her iki ventrikülde diyastolik fonksiyonların bozulduğu ve bunun hastalık süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (194).

Damarların vaskülit ve miyokardiyal tutulumu atriyoventriküler (AV) nod aritmi ve ileti defektlerine sebep olabilir. İleti blokları oluştuktan sonra genellikle immünsupresif tedaviye cevap vermez. Komplet kalp bloğu RA'da nadir görülen bir komplikasyondur (195).

Romatoid artritli hastalar, koroner arter hastalığına bağlı anlamlı olarak daha fazla ölüm ve sakatlık riskine sahiptirler. Koroner arterler ek olarak romatoid vaskülitte bağlı olarak ta tutulabilir. Yaklaşık %15–20 hastada koroner arterit ve buna bağlı iskemik kalp hastalığı bulguları oluşur. Aterosklerotik koroner arter hastalığının %50'si bilinen klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak oluşmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde süregelen yangının klasik risk faktörleriyle sinerjistik veya bağımsız olarak hareket edebileceği öne sürülmüştür. RA ile ateroskleroz arasında benzer inflamatuvar

yolaklar olduğu ve buna bağlı KVH'ların sıklığının artmış olduğu ileri sür÷lmektedir (191).

TNF- $\alpha$  RA'da hem sinoviyal inflamasyonda hem de endotel disfonksiyonunda kilit mediyatördür. Koroner arterlerindeki plak kompozisyonu ve sinovit patogenezi benzerlik göstermektedir. CRP ve sedimentasyon hızı RA'da aktivite göstergesi olarak kullanılmaktadır. CRP yüksekliğinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olması, ateroskleroz ve kronik inflamasyonun arasındaki ilişkiyi destekleyen bir kanıt olmuştur. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölç÷münün gelişebilecek koroner kalp hastalığını göstermede öngördürücü değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı için 1  $\mu\text{g/ml}$ 'nin altındaki düzeyler düşük riski, (187, 196, 197)  $\mu\text{g/ml}$  arasındaki düzeyler orta riski, 3  $\mu\text{g/ml}$  üzerindeki düzeyler yüksek riski göstermektedir (198).

Romatoid artritte kullanılan NSAİİ ve kortikosteroid (KS)'ler hipertansiyon oluşumu veya köt÷leşmesine neden olabilir. NSAİİ'ların ve özđün siklooksijenaz-2 engelleyicilerinin oluşturduğu antitrombotik etki KVH gelişiminde rol oynayabilir. KS'ler ins÷lin direncini arttırarak KVH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Uzun dönem steroid kullanımı olan hastalarda ateroskleroz gelişiminin hızlandığı gözlenmiştir (199). Öte yandan KS'lerin RA'de inflamasyon baskılayıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda KVH gelişimini de baskılayıcı etkisi olabileceği ve diğer olumsuz etkilerini dengeleyebileceği düşün÷lebilir. MTX'ın RA'lı hastalarda kardiyovask÷ler mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir ancak folik asid takviyesi yapılmayan MTX tedavisi homosistein düzeyinde yükselmeye neden olarak KVH riskini arttırmaktadır (200).

## **4.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT VE KALP**

AS'de kalp tutulumu %2-10 civarındadır (104). AS'nin en iyi bilinen kardiyak komplikasyonları, AY ve kalp ileti bozukluklarıdır. Ayrıca mitral kapak hastalığı, kardiyomiopati (KMP) ve perikarditte gör÷lebilmektedir (105).

### **4.2.1 Aort kökü ve aort kapak hastalığı**

AS'de aortik tutulum hayatı tehdit eden, genellikle de geç evrelerde gör÷len bir komplikasyondur. Ancak nadiren de hastalığın erken aşamasında gör÷lebilir. Aortit genellikle aort kökü ve çıkan aortayı etkiler ve de AY'ye neden olur. Subaortik fibrotik sürecin interventrik÷ler septuma doğru yayılması, ileti bozukluklarına yol açabilir (106). Makroskopik değerlendirmede, aort yaprakçıklarında kalınlaşma ve kısalma,

yaprakçıkların bazal kesimlerinin aşağı doğru çekilmesi ve aort kökünde genişleme saptanır. Histopatolojik incelemede ise, aort duvarının proksimalinde kalınlaşma, bu kesimde adventisya tabakasında skar dokusunda artış, medya tabakasında elastik liflerde fokal harabiyet, intimada profilasyon izlenir. Vazo vazorumlar plazma hücresi ve lenfositler ile infiltre olup, daralmışlardır (obliteratif endarterit). Aort kapağı ile ön mitral yaprakçık arasındaki oyukta, membranöz septumu da içine alan skar dokusu oluşumuna bağlı çıkıntı (fibröz ridge) izlenmiştir (107,108 ).

Bergfeld ve ark.'nın çalışmalarında, pür AY vakalarında AS varlığı araştırılmıştır. Doksan bir hastanın alındığı çalışmada çeşitli derecelerde AY'si olan hastaların %15-20'sinde AY nedeninin AS olabileceği saptanmıştır (109). Qaiyumi ve ark.'nın 100 pür AY hastası grubunda yaptıkları çalışmada, hastaların 4'ünde AS, 3'ünde de Reiter Sendromu bulunmuştur. Bu 7 hastanın hepsinde HLA-B27 pozitifdir. AS saptanan 4 hastanın 3'ünde atriyoventriküler (AV) Tam- Blok saptanmıştır (110). Kuzey Norveç'te HLA-B27 antijen pozitifliği prevalansı yüksek olan Sami toplumunda yapılan bir çalışmada, AS ile aort kapak hastalığı arasında güçlü bir ilişki saptanmışken, bu ilişki tek başına HLA-B27 antijen pozitifliği ile gösterilememiştir (111). AS hastalarında, AY pek çok ekokardiyografi çalışmasında değerlendirilmiştir. Tucker ve ark.'nın çalışmalarında 35 AS hastasının 8'inde aort hasarı tespit edilmiştir (112). LaBresh ve ark.'nın 36 SpA' lı hastayı içeren çalışmalarında (bunların 25'i AS), 11 olguda subaortik ridge ve yaprakçıklarda kalınlaşma bildirilirken, yaş olarak eşleştirilmiş 29 normal bireyden oluşan kontrol grubunda herhangi bir ekokardiyografik anormallik tespit edilmemiştir (113). Daha yakın zamanda Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, 88 AS hastasının 4'ünde hafif ve orta derecede AY bulunmuştur (114).

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

kökü ya da kapak tutulumu, %12'sinde mevcut kapak yetersizliğinin ilerlemesi gözlenirken, %20'sinde mevcut anormalliklerin düzeldiği saptanmıştır (115).

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

#### **4.2.2 Mitral Kapak Hastalığı**

AS'de mitral kapak tutulumu aort kapak tutulumuna göre daha azdır. AS'de mitral yetersizliği (MY), subaortik hörgüç oluşumu nedeniyle, anteriyor kapakçığın hareketinin kısıtlanmasına bağlı olabilir ya da AY sonucu gelişen sol ventrikül dilatasyonuna ikincil olarak ortaya çıkabilir (105, 107, 108). Roldan ve ark.'nın çalışmalarında, aort ve mitral kapak tutulumu arasında sıklık farkı bulunamamıştır (110). Mitral kapak prolapsusu, AS'de normal popülasyona göre artmıştır (115,116).

AS'de bu kadar sık kapak tutulumu olmasına rağmen, bu hastalıkla ilgili bildirilmiş enfektif endokardit vakası yalnızca bir tanedir. Bunun nedeni muhtemelen kayıtlara geçirilmemesidir (117).

#### **4.2.3 İleti Bozuklukları**

AS'de tipik ileti bozukluğuna neden olabilecek faktörler, fibrotik lezyonların aortadan başlayıp interventriküler septuma ilerlemesi sonucu, sinoatriyal (SA) nod ve AV nod arterlerinin daralmasıdır (107,115). Bergfeldt'in çalışmasında, 15 yıldan az süreli hastalarda ileti bozukluklarının prevalansı %3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 15 yıldan uzun süreli hastalarda bu oran %9'dur (120). Nitter-Hauge ve ark.'nın 30 hastada yaptıkları ve elektrofizyolojik çalışmayı (EFÇ) da içeren araştırmalarında, AV ileti bozukluğuna %48 oranında rastlanmıştır. Bunların % 30' u 1.Derece AV-Blok ve geçici Mobitz Tip 1 2.Derece AV-Blok, %10'u AV-Tam Blok, %3'ü atriyal fibrilasyon, %3'ü ise geçici SA bloktu. EFÇ'de bloğun yeri, His demetinin proksimali olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, ileti bozukluğu ile hastalık süresi arasında ilişki saptanmazken, AY varlığı ile anlamlı ilişki bulunmuştur (118).

Bergfeldt ve ark.'nın rastgele seçilmiş 223 kalıcı kalp pili (KKP) takılı erkek hastayı inceledikleri çalışmalarında, %15-20 olguda KKP takılma nedeninin HLA-B27 antijenine bağlı ileti bozukluğu olduğuna karar verilmiştir (108, 119). İkiyüz yirmi üç hastanın 19'unda (%8,5) sakroileit, 15'inde (%6,7) AS saptanmıştır. Bu oran normal İsveç popülasyonundan 15 kat fazladır ve ilginç olarak bu hastaların % 50'si henüz

AS tanısı almamıştır (108). Bergfeldt ve ark. aynı çalışma grubunda diğer seronegatif SpA'lerin tanı kriterlerine uyan 13 hasta daha saptadılar. Bu saptamadan sonra tekrar yaptıkları değerlendirmede, 223 hastanın 28'inde (%12,6) seronegatif SpA bildirdiler. Bu 28 olgunun %85'inde HLA-B27'yi pozitifliği (114). Başka bir çalışmalarında KKP takılı 83 SpA'lı erkek hastada HLA-B27 pozitifliği %17 bulunmuştur (220). 85 KKP takılı kadın hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise, erkeklerde görülen bu anlamlı ilişki ortaya çıkmamıştır (121).

Moller'in AS hastaları ve akrabalarında AV ileti zamanını araştırdığı çalışmasında, 99 AS hastasının ve onların 132 akrabasının EKG'leri incelenmiştir. AS hastalarının 4'ünde, akrabalarının sadece 1'inde 1. Derece AV- Blok saptanmıştır. AAÜ atağı geçirenlerde, PR intervali anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (122). Bir olgu sunumunda ise, 2 erkek kardeşinde AS bulunan HLAB27' si pozitif, romatolojik rahatsızlığı bulunmayan bir bireyde AV-Tam Blok geliştiği rapor edilmiştir (123). Çalışmalar AV-Blok gelişen hastaların en azından bir kısmında HLA-B27 antijeninin sorumlu olabileceğini göstermektedir. HLAB27 pozitif bireylerin KKP'ye ihtiyaç duyma olasılıklarının, negatif bir bireye göre 6-7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (120).

Bergfeldt ve ark. bir başka çalışmalarında, AV-Tam Bloklı 12 hastanın 10'unda AV-Blok yerini His hüzmesinin üstünde (intranodal) saptamışlardır (124). Edinilmiş AV-Blokların % 80'nin His huzmesi içerisinde veya altında olduğu düşünülürse, AS'de gelişen AV bloğun diğer edinilmiş bloklardan farklı özelliklere sahip olduğu anlaşılabılır (108).

AS hastalarında yapılan EFÇ' de, sinüs nod toparlanma zamanında uzama ve sinüs duraklamaları tespit edilmiştir (116, 118, 124). SA nod arterindeki tıkalıcı endarterit bunun nedeni olabilir (108). Toussirot ve ark., AS'li hastalarda otonomik bozukluklara dikkat çektikleri çalışmalarında, AS'li hastaların kalp hızlarında normal bireylere göre küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Kalp hızındaki bu artış, ESH ve CRP seviyeleri ile ölçülen hastalık aktivitesi ile ilişkili idi. Yazarlar bu otonomik disfonksiyonun prognozu negatif yönde etkileyen ileti bozukluklarına ve aritmilere neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (125). Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, otonomik fonksiyonları belirlemede kalp hızı değişkenliği (HRV) kullanılmış ve AS'li hastalarla normal bireyler arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın bilinen kısıtlılıkları, hasta grubunun oldukça genç olması ve büyük bir kısmının otonomik disfonksiyonun ilerlemesini durdurabilecek antienflamatuvar ilaçlarla tedavi görmüş olmalarıdır (126). Kaya ve ark.'nın 28 AS

hastasında otonomik kardiyak fonksiyonları araştırdıkları çalışmalarında kalp hızı toparlanma zamanı ve HRV, hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (127). Borman ve ark., 20 AS'li hastada elektrofizyolojik ve klinik olarak otonomik fonksiyonları araştırmışlardır.

Hastalarda, HRV'ye, ayakta durmaya kalp hızı cevabına (HRS), ayakta durmaya sistolik, izometrik egzersize diyastolik kan basıncı cevaplarına, sempatik deri cevabına (SSR) ve RR interval değişkenliğine (RRIV) bakılmıştır. HRV, HRS, ortalama RRIV değerleri, AS grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Otonomik fonksiyonun klinik belirteçleri (HRV, HRS, ayakta durmaya sistolik kan basıncı cevabı, izometrik egzersize diyastolik kan basıncı cevabı) daha aktif hastalığa sahip AS hastalarında daha düşük bulunmuştur. HRV değerleri ile BASDAI ortalama skorları ve CRP seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır. Ortalama SSR latansları (gecikme) ile BASDAI ortalama skorları ve CRP seviyeleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Sonuç olarak, Borman ve ark.'nın yaptığı çalışmada, AS'li hastalarda semptom olmasa bile subklinik parasempatik disfonksiyon varlığı ortaya konmuştur (128).

#### **4.2.4 Miyokart Tutulumu**

AS ve KMP arasındaki ilişki çok iyi tanımlanamamıştır (129). Bu konuda yapılan ilk çalışma Takkunen ve ark.'nın 1970 yılında gerçekleştirdikleri kontrol grubu olmayan, klinik, elektrokardiyografik ve radyografik verilerle yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada, hastaların %51'inde KMP tespit edilmiştir (201). Bu yüksek oran daha sonraki çalışmalarda gösterilememiştir. Ribeiro ve ark.'nın 1984 yılında M-Mod ekokardiyografi yöntemi ile yaptıkları çalışmada, AS'li hastaların %18'inde sol ventrikül kontraksiyonlarında azalma, %20'sinde pre-ejeksiyon periyodu/sol ventrikül ejeksiyon zamanında (PEP/LVET) düşüş saptanmıştır (202). AS'de miyokart tutulumunun patofizyolojisini anlamada köşe taşı çalışma, Brewerton ve ark.'na aittir. Bu çalışmada 30 erkek AS hastası ve 40 postmortem hastanın miyokardiyal histopatolojik incelemeleri yeniden gözden geçirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik görüntülerinde fark izlenmemiş, ancak, IVRT ve en küçük ventrikül çapından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre (MD-MVO) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Postmortem miyokardiyal incelemede, hücrelerarası bağdokusunda, özellikle de retikülin liflerde, anlamlı derecede artış saptanmıştır (203).

Bilinen kalp hastalığı olmayan, 21 AS hastasının alındığı başka bir çalışmada, hastalara iki boyutlu ekokardiyografi yapılmış, istirahat ve egzersizde radyonüklid anjiyografi uygulanmıştır. AS'li hastaların diğer ekokardiyografik parametrelerinde fark yokken, tepe doluş hızına kadar geçen süre (akselerasyon zamanı) yüksek, egzersizle ortaya çıkan tepe doluş hızındaki artma ise düşük bulunmuştur (204).

Çalışkan ve ark.'nın çalışmalarında, 40 kişilik AS ve 35 kişilik kontrol grupları, diyastolik fonksiyonlar ve koroner akım rezervi (CFR) açısından değerlendirilmiştir. AS grubunda A dalgası yüksek, E/A oranı düşük saptanmış, mitral E dalgası deselerasyon zamanı (DT) ve IVRT, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış bulunmuştur. Hastaların yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) ve TNF- $\alpha$  seviyeleri, CFR ile bağımsız ilişkili bulunmuştur (205). Okan ve ark., AS'de diyastolik fonksiyonları, 45 hastada doku Doppler görüntüleme (TDI) kullanarak araştırmışlardır. Çalışmada 33 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede TDI, miyokart performans indeksleri (MPI) ölçülmüş ve sağ ventrikül fonksiyonları da ayrıca değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile kontrol grubunda 4 hastada diyastolik disfonksiyon saptanırken, AS grubunda 6 hastada diyastolik disfonksiyon bulunmuştur. TDI ile AS hastalarının 22'sinde, kontrol grubu olgularının 6'sında diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Sağ ventrikül fonksiyonlarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Sol ventrikül MPI ve TDI MPI, AS grubunda daha yüksek bulunmuştur (206).

Genellikle ciddi kalp yetersizliği ile sonuçlanan sekonder amiloidoza bağlı infiltratif KMP, AS hastalarında nadir de olsa bildirilmiştir (207,208). Amiloid A ilişkili amiloidoz yeterli tedavi edilmeyen AS, RA ve bunun gibi kronik sistemik hastalıkların seyrinde yaklaşık %5 civarında görülür (207). Genellikle böbrekleri etkiler, bunun yanında kalpte de amiloid birikimi görülebilir (209). Kalpte amiloid birikiminin klinik olarak ortaya çıkması oldukça nadirdir. Amiloidoza ikincil KMP prognozu oldukça kötüdür (210, 211). Yeni sonuçlanan bir çalışmada, geç gadolinyum manyetik rezonans görüntüleme ile amiloid birikiminin yüksek oranda saptanabileceği gösterilmiştir (212).

Lui ve ark., KMP tanısı alan AS'li 4 olguluk bir seri yayınlamışlardır. Hastalarda KMP'ye neden olabilecek herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. İlginç olarak 4 hastadan 2'sinde AS tedavisi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düzelme sağlanmıştır. AS'de enflamatuvar sürecin erken tedavisi, KMP gelişimini önlemede veya KMP kliniğini düzeltmede etkili olabilir (129).

#### **4.2.5 Perikart Tutulumu**

AS'de perikart tutulumu oranı birçok eski çalışmada %1'i geçmez. Shah ve ark.'nın çalışmalarında, 24 erkek AS hastasının 10'unda minimal perikardiyal efüzyon, 5'inde kronik perikardiyal değişiklikler tespit edilmiştir (213). Alves ve ark.'nın çalışmalarında ise, hastaların %7,5'inde perikardiyal kalınlaşma, %5'inde perikardiyal efüzyon saptanmıştır (116). Erkan ve ark.'nın olgu sunumlarında ise AS'li ve akciğer tutulumu da olan bir hastada perikardiyal efüzyon tespit edilmiş, yüksek doz steroid ile perikardiyal ve plevral efüzyonlarda gerilemeler saptanmıştır (214). Son yayınlar, AS'de perikardiyal tutulumun sıklığında bir artışa işaret etmektedirler.

#### **4.2.6 Koroner arter hastalığı**

Dünyada ölümlerin en sık nedenlerinden olan koroner arter hastalığının yeni risk faktörlerini tanımlamayabilmek için pek çok uğraş verilmektedir. Romatizmal hastalıklarda görülen sistemik enflamasyonun, koroner arter hastalığının oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu kabul edilmektedir (215).

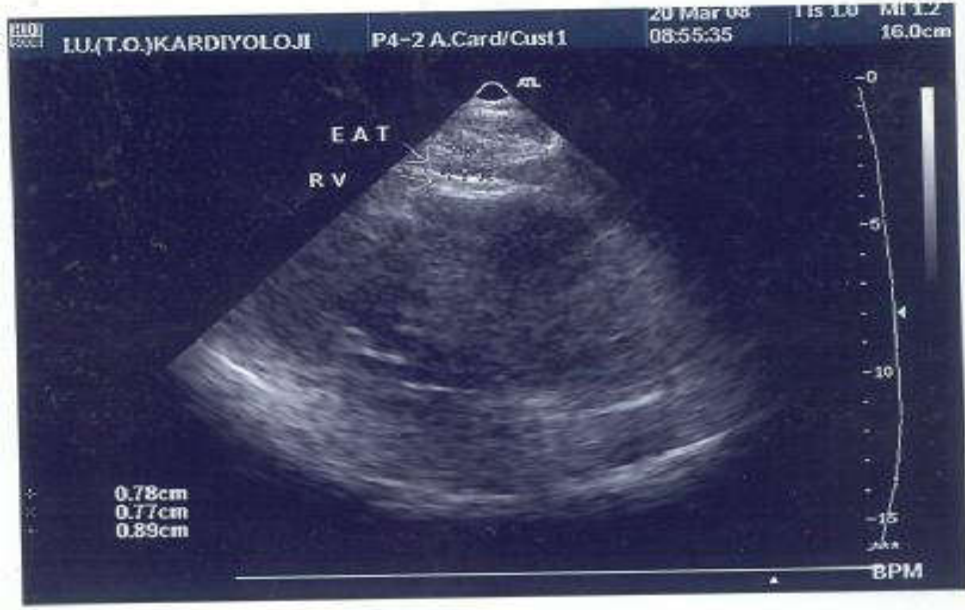
Bergfeldt ve ark.'nın çalışmalarında, HLA-B27'leri pozitif olup, romatizmal ve kardiyak tutulum gösteren hastaların serumlarında trombosit kümelenmesinde artış görülmüştür. Bu duruma, HLA-B27'leri pozitif ancak kardiyak ve romatizmal tutulum görülmeyen grup ile HLA-B27'leri negatif, ne kardiyak ne de romatizmal tutulum göstermeyen grupta rastlanmıştır. Trombosit kümelenmesinde artış, kanda bulunan ve bu kümelenmeyi uyaran birtakım faktörlere bağlanmıştır. Trombosit kümelenmesindeki artışın tıkalıcı, endarterit gelişiminde rol alabileceği öne sürülmüştür (216). Han ve ark., 1843 kişilik AS hastasını 7348 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çapraz kesitsel kayıt çalışmalarında, iskemik kalp hastalığı oranını AS'de yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada, 3066 PsA'lı hasta, 12.264 kontrol vakası ile karşılaştırılmıştır. İskemik kalp hastalığı PsA'lı hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur (217). Kanada'da yapılan diğer bir kayıt çalışmasında ise, PsA'lı hastalarda akut miyokart enfarktüsü, normal popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur (218).

#### **4.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU**

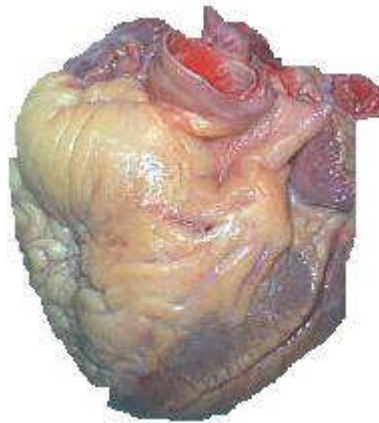
Epikardiyum veya perikardın viseral yaprağı mezotelyal hücre kökenli olup; embriyolojik olarak diyafragmında köken aldığı transvers septumdan gelişmektedir.

Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepsi de splankoplörük mezoderm ile ilgili guttan orijin almaktadır (219). Normal bireyler de epikardiyal yağ dokusu atriyoventriküler, interventriküler oluklarda ve koroner arterlerin yataklarında ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı ve sol ventrikül apeksinde yer almaktadır (220). Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. Epikardiyal yağ dokusu koroner arterler tarafından beslenirken, parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter , internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir (221). Lipoliz ve lipogenez çalışmaları insan deneylerinde gösterilmemiştir. Fakat Gine domuzlarında yapılan çalışmalar göstermiştir ki epikardiyal yağ dokusundaki lipoliz ve lipogenez hızı diğer yağ dokularından iki kat daha hızlıdır (222). Böylece EYD'nin ihtiyaç durumunda intravasküler serbest yağ asitlerini temin için kullanıldığı sonucu çıkmaktadır. Bazal koşullarda myokard serbest yağ asitlerini koroner arterlerden metabolize etme ve alma yeteneğine sahiptir. FFA yükselişinin sebebi EYD lipoliziyle olabilir. FFA kaynağı olarak VLDL hidrolizi veya kardiyomyositler içerisindeki trigliserit hidrolizi seçeneği daha az inandırıcı bulunmuştur (223). Epikardiyal yağ dokusu bazı vazodilatör ürünleri salarak koroner arteriyal tonusu belirlemede katkıda bulunur. Örneğin adiposit kaynaklı relaxing faktör( rodent aortu etrafındaki yağ dokusundan elde edilmiş), son zamanlarda bulunmuş bir salgı olup koroner arterler üzerine vazodilatör etkileri mevcuttur (224).

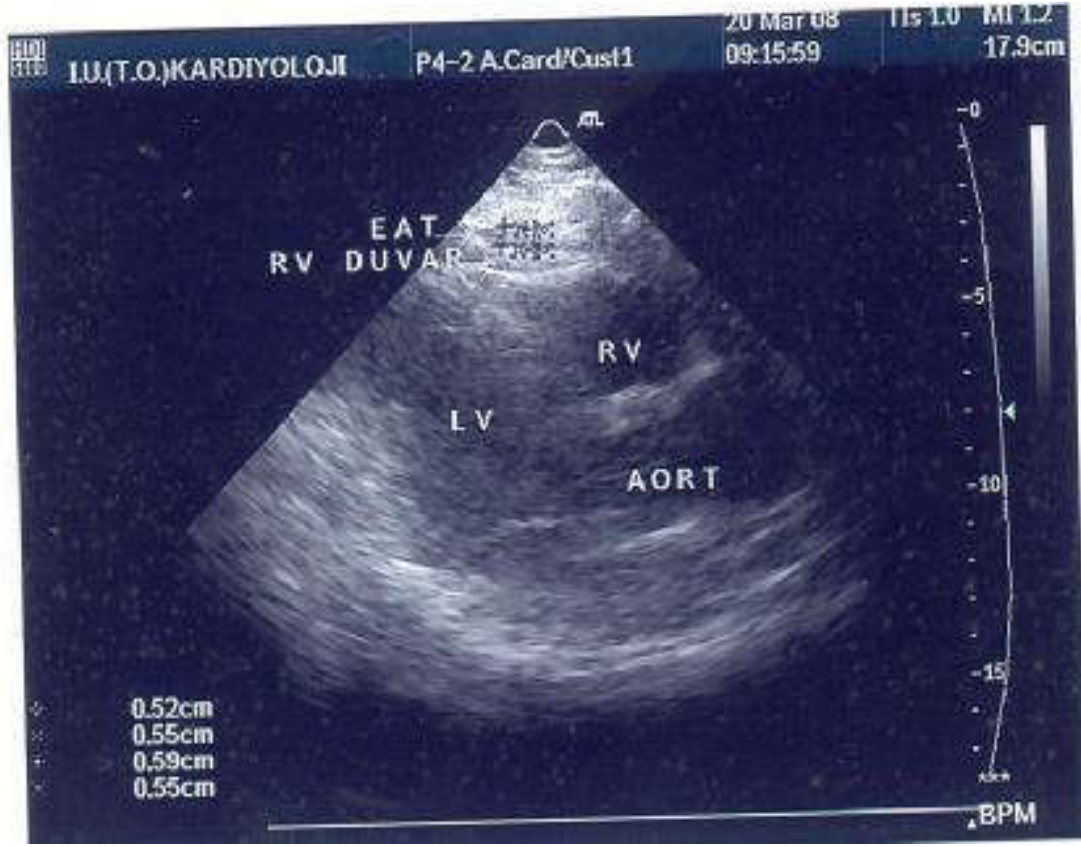
Yapılan otopsi çalışmalarında ortalama EYD 0 ila 13,6 mm olarak tesbit edilmiştir (225). EYD subkutanöz yağ dokusu ile doğru orantılıdır ve kadınlarda 1,65 kat daha kalın bulunmuştur. Yine yapılan otopsi çalışmaları, BMİ ile EYD kalınlığının korele olmadığını göstermiştir (226). Sağlıklı kimselerde yapılan Ekokardiyografi çalışmalarında RV serbest duvarından yapılan ölçümlerde; 1,8- 16,5 mm arasında kalınlık tesbit edilmiştir (227). Yine perikardiyal, epikardiyal ve viseral abdominal yağ dokusu kalınlığını ekokardiyografi, MRI ve BT kullanarak karşılaştıran çalışmalarda bu üç parametrenin de birbiriyle korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır (228). Elde edilen sonuçlar; hipertansif gruplarda periferik yağ doku kalınlığı fazla ve bu fazlalıkla viseral doku kalınlığı korele bulunmuştur.



**Şekil 7- EYD Ölçümü**



**Şekil 8. Kalp ön yüzünde epikardiyal yağlanma**

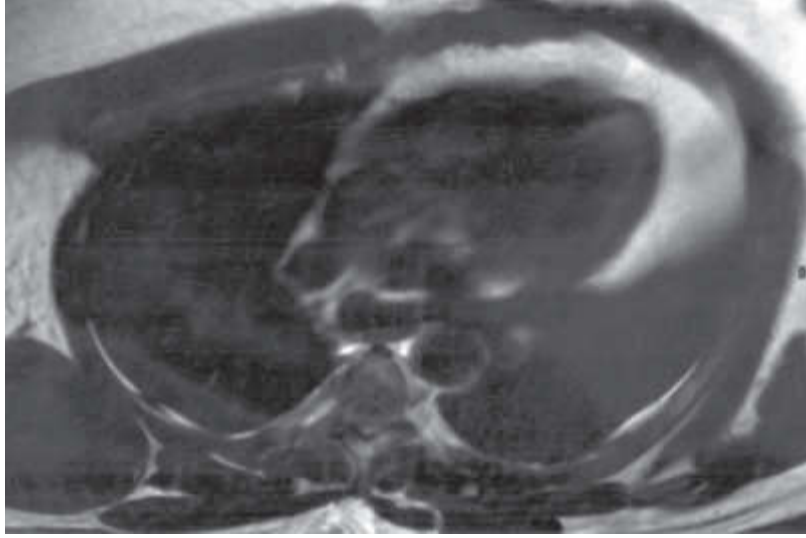


**Şekil 9-** Sağ ventrikül duvarı, EYD ayırımı

#### **4.3.1 Epikardiyal yağ dokunun klinik olarak değerlendirilmesi**

Epikardiyal yağ dokusunun, yüksek-hızlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına rağmen, bu metodların yağı görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Standart 2D Ekokardiyografi görüntüleme için kullanılabilir (229, 230). Sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden parasternal uzun ve kısa aks görüntüler en doğru ölçümü sağlar (Şekil-3). Görüntüler sağ ventrikül sistolü sonrası alınır. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. Epikardiyal yağ dokusunun sağ ventrikül komşuluğundan ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir (231). Sağ ventrikül trabeküla ve moderatör bantının hipertrofik olması epikardiyal yağ doku

ölçümlemlerini etkilememektedir. Sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri epikardiyal yağ dokusunun MRG ölçümleri ile de yüksek güvenilirlik göstermiştir (Şekil-4). Bu şekilde epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik olarak ölçülmesi basit ve pratik bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır.



**Şekil-10:** MR ile epikardiyal yağ dokusunun görüntülenmesi

#### **4.3.2 Visseral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografik Değerlendirmenin**

##### **Güvenilirliği**

Son zamanlarda bel çevresi uzunluğu visseral yağlanmanın değerlendirilmesi için yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçüm kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olarak kabul edilmektedir (232). Yapılan çalışmalarda obezite ile abdomen içi yağ arasındaki ilişki değerlendirilmiş olmasına rağmen, bel çevresi dokusu nedeniyle yanlış ölçümler yapılabilir (233, 234). Bu çalışmalardan bazılarında, özellikle şişman erkeklerde bel çevresi uzunluğu ve abdomen içi yağ arasında zayıf ya da anlamsız ilişkiler bulunmuştur. Bel çevresi uzunluğu yaşlılarda genç bireylerden daha az güvenilir bir ölçüt olabilir (235, 236). Visseral obeziteyi daha güvenilir şekilde değerlendirebilecek ölçütler geliştirmek için konuya oldukça fazla ilgi gösterilmiştir (237, 238). Artmış epikardiyal yağ dokusu ile metabolik sendromun bazı özellikleri olan, LDL kolesterol seviyesi, açlık insülini,

adiponektin ve arteriyel kan basıncı arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (230). Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler VKI(BMI)'den bağımsız olarak en yüksek epikardiyal yağ kalınlığına sahiptirler. Bel çevresi ölçümlerinin visseral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü gerçek visseral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlamaktadır (229).

## **5 . ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Arter intimasında başlayan ve lümenin tıkanmasına kadar uzanan süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. Aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde temel rolü oynar (239). Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam edecektir.

### **5.1. Tanım**

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve ölümcül, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (241). En sık etkilenen damarlar arasında koroner arterler, internal karotis arter ve abdominal aort sayılabilir. Aterosklerozdan çok az veya hiç etkilenmeyen arterlerin de (İnternal mammarian arter) olduğu bilinmektedir (242).



**Şekil 11:** Normal koroner arter anatomisi



**Şekil 12:** Çizgiyle işaretlenen bölgede aterosklerozun lipid yükü gösterilmiştir

## 5.2. Patogenezi

Ateza yunanca çorba veya lapa anlamında olup ateroskleroz damar içi cidarın fonksiyon ve şekil olarak bozulması için kullanılan bir tanımdır (243). Aterosklerozun patogenezi bölgesel vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Vasküler endotelyal hasarlanma bu sürecin ilk ve en önemli basamağıdır. Endotelyal hasarlanma sonrası aynı bölgeye lipid birikimi ve trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Adeze olan hücreler arter etrafına endotelyal kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımına ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olmaktadır (244). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotel işlev bozukluğuna yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar serisi, aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proproliferasyon arasındaki denge bozulur (245). Aktive olmuş endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Salgılanan çekici maddeler ile hastalıklı alana göç eden monositler, inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1- $\beta$ , tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanı sıra, protrombojenik özellik de verirler (246). Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosit ederek köpük (foam) hücrelerine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler,

hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Aynı zamanda zarar görmüş bölgedeki makrofajlar yakınlarındaki eritrositlerin membranlarını parçalayıp oksidatif zararlanmaya ek olarak yan ürünlerle kolesterol seviyelerinde artışa sebep olmaktadır (247).

Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (245). Endotel disfonksiyonu gelişmesi aterosklerozun ilk tesbit edilen belirlenebilir fazı olarak sayılabilir (247). En erken damar cidarında yağlı izler (fatty streak) oluşup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (241). Ateroskleroz patogeneğinde vazo vazorumların neden-sonuç ilişkisinde çeşitli otopsi çalışmalarının konusu olmuş ve damar etrafı kılcal damar demek olan vazo vazorumlarında koroner aterosklerozun büyüme ve hassas plak oluşturma safhalarında etkin olabileceği şeklinde hipotezler ileri sürülmüştür. Yine hassas ve nekroza yatkın plak etrafında oluşan neovaskülarizasyonla ateroskleroz arasında korelasyon da tesbit edilmiştir. Diyabetes mellitus gibi hastalıklara yanıt olarak da vazo vazorumların morfolojisi ve miktarları değişebilmektedir.(242)

## **6. Vücut Kitle İndeksi (BMI):**

Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (365). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.  $BMI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$  formülü ile hesaplanır. Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup>'in üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (248). Hazır VKİ(BMI) cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek VKİ(BMI) değerlerine rastlanabilir (249). VKİ(BMI) vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (250).

## 7. Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:

Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (251). Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (336). Bel çevresi erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını gösterir (252). Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (251). Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir (253). Değer 0.72'nin üstünde ise anormaldir ve erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca komplikasyon oranında artış görülür (254).

## 8. ARTERİYEL SERTLİK

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği biçim değişikliği ile ilgilenir (255-257). Birim alana düşen kuvvete 'stress' denir. Meydana gelen biçim bozukluğunun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik katsayı (modulus) olarak adlandırılır.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki doğrusal olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite ya da tam tersi damar sertliğini yansıtır. Elastisite ve sertliğin her ikisi de nitel terimlerdir. Nicel karşılıkları 'uyum (kompliyans) ve esneklik (distensibilite)' dir. Uyum, gerilebilir bir tüpte ya da arterde uygulanan bir basınç değişikliği sonucunda görülen hacim değişikliğinin oranıdır. İster sert ister elastik olsun büyük çaplı bir arterde basınç artışıyla meydana gelen hacim uyumu küçük bir arterden daha fazladır. Bu değişiklik arteriyel uyumlardaki değişikliklerin karşılaştırılmasında yanlış yönlendirici olabilir. Esneklik ise uyumda meydana gelen

kısmi değişikliklere karşılık gelen çaptaki ya da hacimdeki değişikliklerdir. Esneklik değişik boyutlardaki arterleri karşılaştırmada faydalıdır.

Arteriyel sertlik sigara içimi, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk etmenlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak gelişir (258-261). Artmış arteriyel sertlik ya da azalmış gerginlik (distensibilite) damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (262-263). Arteriyel sertlik mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; böbrek hastalığı, inme, demans, kalp yetersizliği ve miyokart enfarktüsü gibi damarsal hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (261-266). Son zamanlarda Safar ve ark. (266) arteriyel sertliğin stresle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

#### 8.1.1 Arteriyel Sertlik Göstergeleri (indeksleri) (256,267-269)

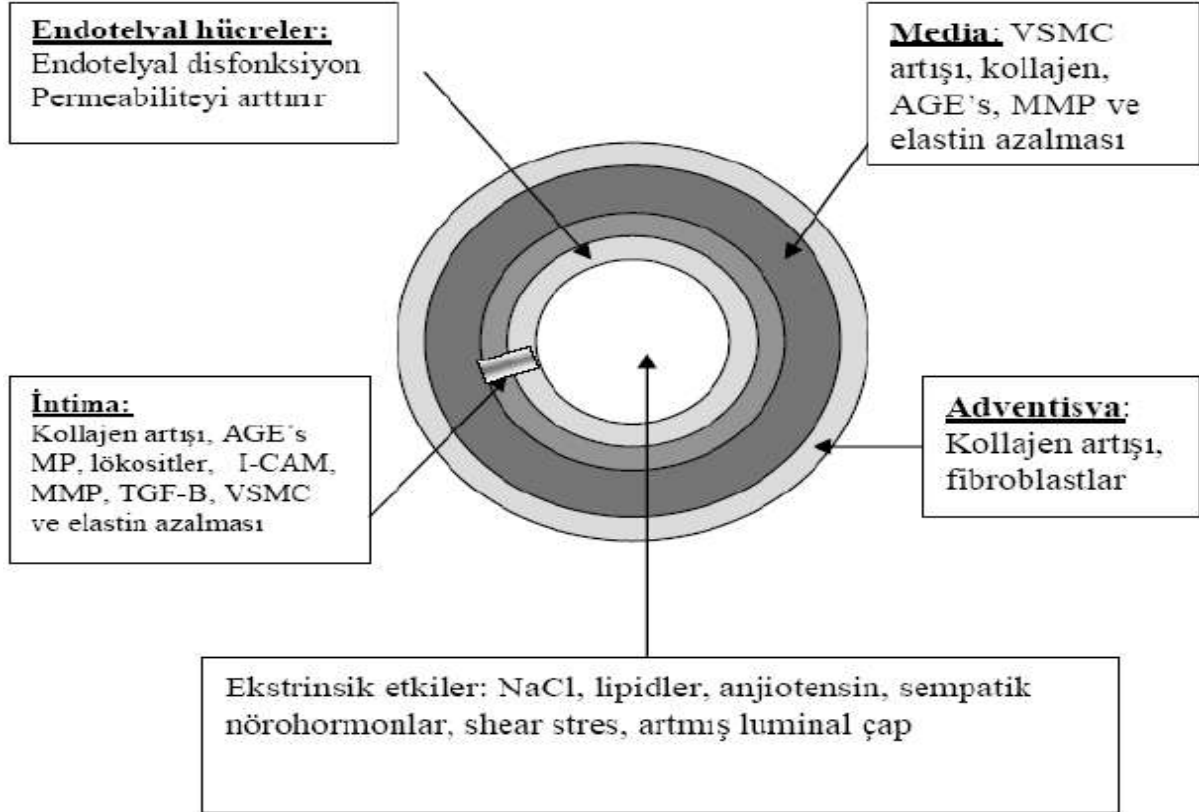
Arteriyel sertlik göstergeleri olan nabız dalga hızı(PWV), augmentasyon indeksi, arteriyel gerilebilirlik (distensibilite), arteriyel uyum (kompliyans), elastik katsayı (modulus), stiffness indeksi, strain aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo-12).

**Tablo 12:Arteriyel sertlik göstergeleri**

| PARAMETRE               | TANIM                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| ARTERYEL DİSTENSİBİLİTE | Basınç artışına göre çaptaki rölatif değişim     |
| ARTERYEL KOMPLİYANS     | Basınç artışına göre çaptaki mutlak değişim      |
| ELASTİK MODULUS         | Bazal çapın %100 artması için gereken basınç     |
| YOUNG ELASTİK MOD.      | Her bir alan için elastik modulus                |
| NABIZ DALGA HIZI(PWV)   | Arteriyel sistemde nabız ilerleme hızı           |
| AUGMENTATION İNDEKSİ    | Sistolik pik sonrası basınçtaki artış            |
| STİFNESS İNDEKSİ        | Sistolik/Diastolik nispi çap değişikliğine oranı |
| STRAIN                  | Stresle olan çap değişiminin bazal çapa oranı    |

### 8.1.2 Arteriyel Sertliğin Mekanizmaları

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (Şekil 13). Bu damarsal değişiklikler glikoz düzeyinin seviyesi, tuz ve hormonlar gibi dışsal etmenlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (270). Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (270-274).



**Şekil 13:** Arteriyel Sertliğin Oluşum Mekanizmaları (270)

### 8.1.3 Arteriyel Sertliğin Yapısal Bileşenleri

Kollajen ve elastin damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki önemli proteindir. Damar duvarının esnekliği, uyumu (kompliyansı) ve kararlılığı bu proteinler tarafından sağlanır. Bu proteinler damar duvarının yapısını kararlı kılar. Ancak, bu dinamik süreç üretim ve yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasında esas olarak enflamatuvar çevrenin uyarımı, olağan dışı aşırı kollajen üretimi ve olağan elastin kalitesinin azalması rol oynar. Sonuçta bu etkenler, arteriyel sertliğe katkıda bulunur (275).

Artmış lüminal basınç ya da hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini uyarır (276). Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında sitokinler, hücre içi adezyon molekülleri, tümör büyüme faktörü (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, kırılğan elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (277). Damar duvarındaki hücre dışı matriks (ESM); proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Elastikiyet ile bütünlüğü sağlayan elastin ve kollajen, yıkıcı (katabolik) matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından düzenlenir. Vasküler hücreler, polimorfonükleer nötrofiller ile makrofajlar gibi enflamatuvar hücreler, kolajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler. Ayrıca, kemotaktik ajanların uyarımı ve hücre dışı bazal membran yıkımı, jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesi ile meydana gelir (271,278). Enzim aktivitesi, reaktif oksijen türleri, trombin, plazmin, MMP-MMP etkileşimi, pro-MMP proteinlerinin bölünmesi ile aktive olan posttranslasyon ve gen ekspresyonunun artışı tarafından düzenlenir (279,280). Kondroitin sülfat depozitleri, heparin sülfat, proteoglikanlar ile fibronektin damar duvarındaki hücre dışı matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur. Kollajen molekülleri damar duvarında güçlü gerilim sağlar, çözünmez hidrolitik enzimler bilgileri sunulduktan sonra karşılıklı olarak bağlanırlar. Bu moleküller arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması kollajen matriksin çözülmesine neden olur. Bu durum kollajen içeriğın artmasına yol açar. Sonuçta, daha fazla organize olmamış ve işlevi bozulmuş fiber dağılımı ortaya çıkar. Elastin moleküllerinin kararlılığı, izodezmozin ve dezmozinin karşılıklı bağlantısı ile sağlanır. Üstelik değişik metalloproteaz ürünleri elastin moleküllerini kırar ve hasara uğrattır (272).

Arteriyel sertlik glutatyon son ürünlerinin ilerlemesine [advanced glycation and products (AGE)] sebep olur. Kollajen gibi proteinlerin glutatyona uzun süre karşılıklı olarak, enzimatik olmayan (nonenzimatik) şekilde geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile sonuçlanır. Glutatyon son ürünlerinin kollajene bağlantısı hidrolitik dönüşümü daha da azaltır. Neticede yapısal olarak yetersiz kollajen molekülleri birikir (273). Benzer şekilde, elastin molekülleri duvardaki elastik matriksi azaltır, AGE karşı zincir bağlantısına yatkın hale getirir. AGE ayrıca nitrikoksit tarafından sağlanan endotelial hücre işlevini etkiler ve peroksinitrit gibi oksidan türlerini artırır (274). İmmünglobulin süper ailesi reseptörlerine rağmen, AGE damar adezyon moleküllerini, büyüme faktörlerini, proenflamatuvar sitokinleri, oksijen radikallerinin

oluşumlarını, enflamatuvar cevapları ve stresi uyarır. Bu gibi araçlar MMP'ler yoluyla arteriyel sertliği arttırmaları ve böylece endotelial işlev bozukluğuna da katkıda bulunurlar. Sonuçta endotelial işlev bozukluğu, artmış düz kas tonusu, akım aracılı dilatasyonda azalma, damar endotel hasarına yetersiz cevap, anjiyogenezde azalma ve aterosklerotik plak oluşumunda artışa sebep olur (274-276). Aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve damar duvarındaki lipid depozitlerinin yalnız başına arteriyel sertliğe katkıda bulunması çok açık değildir. İzole hiperkolesterolemili genç insanlarda arteriyel uyum (kompliyans) artmış ya da normaldir. İlerleyen yaşla birlikte, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile arteriyel uyum (kompliyans) arasındaki ilişki negatiftir ve endotelial işlev bozukluğunun gelişiminde daha fazla etkilidir (277-280).

#### **8.1.4 Arteriyel Sertlikte Hücrelerin Rolü**

Damar düz kas hücre tonusu ve endotel hücreleri arteriyel sertlik gelişiminde etkilidirler. Düz kas hücre tonusu mekanostimülasyon tarafından ayarlanır. Bu mekanostimülasyon; nitrik oksit (NO), anjiyotensin II, endotelin, oksidatif stres gibi parakrin mediyatörler, kalsiyum değişiklikleri ve hücresel gerginlik tarafından düzenlenir. Arteriyel sertlik ile bağlantılı olan asimetrik dimetilarginin ve doğal NO sentaz inhibitörlerinin ekspresyonu azalır, tersine NO ekspresyonu artar (274). Nitrik oksit biyoyararlanımı; olası AGE'ler, hormonlar ve stresin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin etkinleşmesi ile azaltılabilir (276, 279, 281).

#### **8.1.5 Arteriyel Sertlik ve Genetik**

Arteriyel sertlik ile protein ve hormonların yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Genetik polimorfizmin artmış arteriyel sertlik ile birlikteliği şaşırtıcı değildir. Son yıllarda Framingham Kalp Çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, Destefano ve ark. (282) artmış kronik arteriyel nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Genlerin nabız basıncına olan katkısını gündeme getirmişlerdir. Bu kalıtsallıklarla ilgili birkaç bölge tespit edilmiştir. Bunlar 15. kromozomun 122 cM bölgesi, 8. kromozomun 164 cM bölgesi (aldosentaz kalınlığına yakın) ve 7. kromozomun 70 cM bölgesi gibi alanlardır. Genetik analizinde arteriyel sertliğin ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik damar sertliği modelleri IGF-1, fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör,

anjyotensin tip 1 reseptör ya da anjyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik kalıtsallık ile ilişkilidir (282-285). Ancak, bu çalışmalar, görece küçük çalışma grupları nedeniyle, gerçek topluluğa genellenemez.

#### **8.1.6 Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri**

Günümüz alışlagelen kardiyovasküler sistem (KVS) klinik değerlendirmesi nabız hızı ile karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve dinleme bulgularından oluşmaktadır. Kardiyovasküler sistem tahribatı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup, mortalite ve morbidite oranının en sık nedenidir. Bu nedenle, KVS etkilenmesinin geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek kadar detaylı bilgi gerekmektedir. Ekokardiyografi ve girişimsel yöntemler KVS hakkında alışlagelen incelemeye göre daha detaylı bilgi sağlayabilir. Ancak herkes tarafından kolayca ulaşılamazlar. İşlem ve değerlendirme zorluğu, temel patolojik durumu her zaman erkenden ortaya koyamamaları bu yöntemlerin handikaplarıdır. Bu nedenle basit, girişimsel olmayan, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarda bahsedilen zorlukları aşabilecek bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir.

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800'lu yılların son dönemlerine doğru yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed 1872' de Sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı (286). Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede karmaşık olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hem de teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu tespit edildi. Arterlerde belirgin anizotropi olduğu, doğrusal olmayan viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü uyarlayıcı mekanizmalara sahip oldukları gösterildi. (286,287).

#### **8.1.7 Modeller ve Basınç Ölçümü**

Arteriyel sistemin incelenmesi için iki farklı model ortaya atılmıştır. Windkessel örneğinde, arteriyel sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmiş hava dolu bir kubbe aralıklı çalışan bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar. Geniş kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder ve hortumun ucundaki ağızlık periferik arteriyollere benzer

(286,288). Bu örnek arteriyel ağacın iletim ve tamponlama işlevlerini ayırır. Sadece direnç arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla birlikte ortalama kan basıncı artar. Bununla birlikte, esneklikte ek bir azalma olduğunda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar. Fakat kan basıncı dalgalanmaları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde artırırken diyastolik kan basıncında belirgin bir değişim olmaz (287). Bununla birlikte Windkessel modeli iki önemli sınırlamaya sahiptir (281). Birincisi, arteriyel sistemin tamponlama ve iletim işlevleri ayrı değildir. Aorta ve ana dalları her iki özelliğe de eş zamanlı sahiptir. Ek olarak, en elastik arter olan aortadan daha müsküler ve daha az elastik periferik arterlere doğru gidildiğinde tamponlama işlevi ilerleyici bir şekilde azalır. Ancak iletim işlevinde belirgin artış olur. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalga hızının(PWV) sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar.

Arteriyel sistem boyunca nabız dalga hızı(PWV) heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteriyel bölümlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha serttir. Bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının genliğinde artışa yol açar. Bu durum basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Öte yandan, bir arter boyunca taşınan nabız dalgası genliğinin sınırlı bir değer olduğunu varsayan yayılım örneğini (propagatif modeli) arteriyel sisteme uygulamak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu örnek, periferik direnç noktalarında sonlanan ve değişken elastik özellikleri olan distensibil (gerilebilir) basit bir tüpten oluşur (286,287). Tüpün dağılmış elastik özellikleri ileri yönlü nabız dalgası oluşumuna izin verir. Böylece tüpün sonundan, direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı arteriyel tüpün gerilebilirliği (distensibilitesi) ile ters yönlü ilişkilidir (281). Bu örnekler üzerinde daha fazla çalışılınca, tüpün sonunun yüksek bir dirence sahip olduğu, ileri yönlü dalgaların bu yüksek direnç noktalarından yansıdığı ve geriye doğru dalgaların üretildiği gösterildi (286,287). İnsan vücudundaki dalga geri yansımaları (refleksiyonları) iletim arterlerinin periferik çatallanma noktaları ve daha küçük müsküler arterler farklı özellikteki damar yapılarından kaynaklanabilir. Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur. Bu dalga periferden yansıyarak diyastolde geri döner ve ikincil dalgalanmalar (fluktuasyonlar) oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner

perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel sertlik arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (281). Bu ise nabız dalgasının periferik daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımasına yol açar. Yansıyan dalga kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar. Bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla birleşirler ve sistolik basınç artar. Öte yandan diyastolik dalgalanmaların azalması nedeni ile kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteriyel sertliğin artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artmasına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur.

### 8.1.8 Arteriyel Sertliğin Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre girişimsel olarak yapılmıştır. Daha sonra ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli non-invaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği ispatlandıktan ve artmış arteriyel sertliğin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Girişimsel olmayan yöntemler sayesinde alışlagelen fizik bakı esnasında da arteriyel sertliğin değerlendirilmesinin önü açılmıştır. Arteriyel sertlik analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir:

#### a) Arteriyel sertlik saptanması

1. Bölgesel sertlik
2. Yerel (lokal) sertlik
3. Sistemik sertlik

#### b) Yansıyan nabız dalgası (dalga refleksiyon) analizi

Sistemik arteriyel sertlik sadece dolaşım örneklerinden tahmin edilebilir. Bunun tersine bölgesel ve yerel arteriyel sertlik, arteriyel sistem boyunca farklı yerlerden direkt ve non-invaziv yöntem ile ölçülebilir. Dalga geri yansıması(refleksiyonu) analizi periferik bir arterden (genellikle radyal, karotis ve brakial arter) non-invaziv yöntem ile nabız dalgası kaydı ile yapılır. Bu dalgadan santral nabız dalgası elde edilerek çeşitli analizler yapılır. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, Doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

### **8.1.9 Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi**

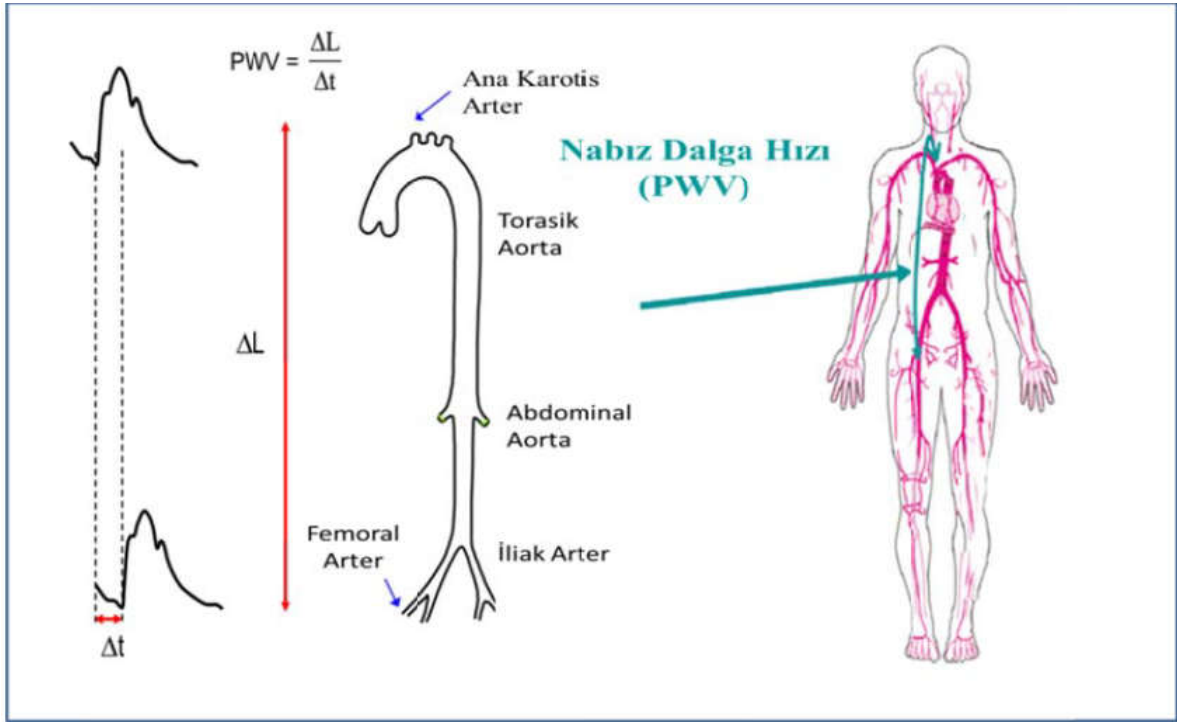
Bölgesel arteriyel sertlik saptanmasında en sık olarak aorta kullanılır. Torasik ve abdominal aorta arteriyel tamponlama işlevine en büyük katkıyı yapar ve aortik nabız dalga hızı (PWV) çok çeşitli topluluklarda sonuçların bağımsız ön gördürücüsüdür (289). Bununla birlikte, bütün arteriyel alanlar değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel sertlik için kullanılan yöntem nabız dalga hızı(PWV) ölçümüdür.

### **8.1.10 Arteriyel sertlik ve nabız dalga hızı(PWV)**

Arteriyel vuru, kalp kasılmaları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalanmadır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile perifere boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlıdır. Vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve yapıda ulaşır. Bu basınç dalgası girişimsel kateterler ya da dışsal (eksternal) basınç transdüserleri ile kaydedilebilir. Girişimsel olmayan basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (290,291).

Periferik basınç dalgası (Şekil-14) gerçekte üç ayrı dalganın birlikteliği (süperempozisyonu) ile oluşmaktadır: (i) sistolde kalpten perifere gelen ilk dalga, (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe bağlıdır. İkinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır (291).





**Şekil -16 :**Nabız dalga hızının ölçümü(PWV)

Sol ventrikülün kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması aortu dilate eder ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası(PWV) oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (PWV). Hız ne kadar yüksekse arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Genişleyebilirlik (distensibilite), belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, uyum (kompliyans) ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite genişleyebilirliğin kantitatif ölçümüdür. Sertlik ise uyum ve genişleyebilirlik kavramlarına anlamca zıt, özgün olmayan bir kavramdır (291).

#### **8.1.11 Geri Yansıma (Refleksiyon) Dalgalarının Non-invaziv Yöntemle Değerlendirilmesi**

Daha önceden açıklandığı gibi arteriyel dalga ventrikül kasılmasına bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve geri yansıma dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda NDH(PWV) küçük olduğu için yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Sertliğin artmış olduğu durumlarda NDH(PWV) yüksek olduğu için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolde daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya

eklenerek (süperempoze) olarak dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen augmentasyon indeksi (AI) kullanılarak hesaplanabilir (292). AI, yüksek NDH(PWV) dışında geri yansıma noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda yalnızca diyastolik kan basıncı ile birlikte yaş ve NDH(PWV)'nin de AI'nin önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir (293) Arteriyel basınç dalga analizi asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radyal ve brakial arter dalgalarından ya da kommon karotid arter dalgalarından analiz edilebilir (294-296). Radyal ve kommon karotid arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutundaki problemlerle, brakial arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan bir ölçüm ile elde edilebilir.

#### **8.1.12 Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeksi ve Arteriyel Sertlik**

Brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik basınç ve nabız basınçlarıyla, karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde geri yansıma (refleksiyon) noktaları santral arterlerden daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının genliği periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik basınç ve nabız basınçları, santral basınçları daha yüksek gösterir (297).

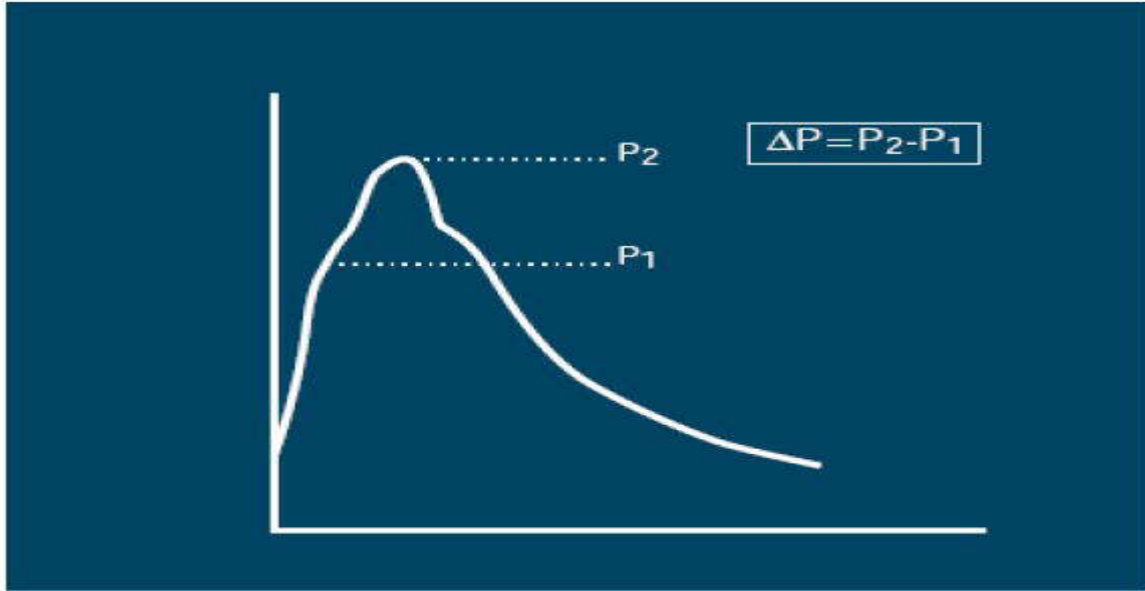
Santral basınçlar ve AI ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın genliğine, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızı ile kasılmasına bağlıdır. Oysaki NDH(PWV) intrinsik olarak arteriyel sertliğin bir göstergesidir. Ayrıca patofizyolojik durumlar, ilaçlar NDH(PWV)'yi değiştirmeden santral basınçları ve AI'yi değiştirebilir (298). Bunlara ek olarak AI, NDH(PWV)'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (299).

#### **8.1.13 Santral Dalganın Analizi**

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur(P1) ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasına augmentasyon basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik zirve de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1

arası fark (AP) augmentasyon basıncını göstermektedir (Şekil-17). Aİ, augmentasyon basıncının nabız basıncına bölünmesi ile hesaplanır ve yüzde değer olarak ifade edilir (289,300,301).

$$Aİ = \frac{\text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)}}{\text{Nabız basıncı}}$$



**Şekil-17:** Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi P1: Erken sistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik; ΔP: sistolik ve diyastolik basınç farkı

#### 8.1.14 Ekokardiyografik olarak Aortik Sertlik Ölçümü

Aortik sertliği invaziv olmayan yöntemlerle tespit ederken iki önemli değişken dikkate alınır. Kanın sistolde aortaya iletilmesi ile aort volümünde meydana gelen değişiklik ve ikinci olarak bu volüm değişikliğinin oluşturduğu basınç değişikliğidir. Aortik sertliğin ölçümünde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve aort çaplarındaki değişiklikler (sistolik ve diyastolik aortik çap) gereklidir. Aortik çaplar ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülebilir. Transtorasik ekokardiyografi ile sistolik aortik çap ve diyastolik aortik çap transtorasik parasternal uzun aks kesitinde aortik kapağın 3-4 cm üzerinde M-Modda belirlenir. Ölçümler sırasıyla öne doğru maksimum anterior hareket ve QRS' in pik yaptığı dönemde alınır. Transözefagial ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde çaplar M-Modda inen aorta seviyesinde alınmalıdır. Aortik elastisiteyi belirlemek için bazı parametreler aortik çap ve kan basıncı kullanılarak hesaplanabilir (302-303).

- Aortic strain = (SD-DD)/DD

- Elastic modulus  $E(p)$  ( Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri ) =  $(SBP-DBP) / \text{strain}$
  - Aortic stiffness indeks  $\beta = \ln (SBP/DBP) / \text{strain}$  (ln: doğal bir logaritma)
  - Aortic distensibility (Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi) =  $(2 \times \text{strain}) / (SBP-DBP)$
- .Arteriyel Kompliyans: Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi Çap farkı/basınç farkı.

Tüm invaziv olmayan kardiyak görüntüleme yöntemleri (Ekokardiyografi, CT, MR) aortun farklı seviyelerinden çapraz kesitler alabilir. Bununla birlikte bu metodlardan hangisinin ön planda tercih edilmesi gerektiğiyle ilgili bilgi mevcut değildir

### 8.1.15 Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler

Arteriyel sertliği etkileyen değişkenler demografik, klinik ve yaşam şekli özellikleri olmak üzere üçe ayrılabilir (304). Yaş (özellikle 55 yaş sonrası) kardiyovasküler risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin sertliğini belirleyen temel unsurdur. Çünkü yaşla birlikte arteriyel duvarda elastik bileşenlerin yeniden biçimlenmesi (remodelling) ve bozulması (dejenerasyonu) meydana gelmektedir. Yaş ile birlikte erkek ve kadınlarda arteriyel sertlikte artış gözlenmektedir; ancak kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük sertlik artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (304,305). Birçok kardiyovasküler risk etmeni ve hastalıkları arteriyel sertliği etkilemektedir. Bunlardan başlıcaları hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendromdur. Bunların dışında koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğinde de dalga geri yansımalarında (refleksiyonlarında) artış izlenmektedir.

### 8.1.16 Arteriyel Sertliğin Klinik Anlamı Ve Önemi

Bilinen bir hastalığı olmayan ve özellikle 70 yaşının üzerindeki kişilerde aortik sertlik değerlerinin artışı koroner arter hastalığı, inme ve total mortalitenin bağımsız prediktörüdür (282). Arteriyel sertlikteki yükselme, büyük arterlerin tamponlama kabiliyetlerini bozarak sistolik kan basıncında yükselmeye, diyastolik kan basıncında ise düşüşe neden olur. Sistolik kan basıncının ve doğal olarak art yükün artması dekompanse kalp yetmezliğine zemin hazırlar. Yine bunların sonucunda gelişen sol

ventrikül hipertrofisi ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk faktörüdür (293). Diyastolik kan basıncının ve diyastol süresinin azalması sonucunda ise koroner perfüzyon bozularak angina ve akut koroner sendromlara neden olabilir. Ayrıca, ortalama arteryel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır (294). Genç hastalarda artmış nabız dalga hızları(PWV) koroner arter hastalığını gösterebilmektedir.

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, arteryel sertlik artışının, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (301,295).

**Tablo 13:**Arteryel sertliği etkileyen faktörler (Framingham Heart study. Circulation;100:354-60)

|                                                          |                                    |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>1. Yaş</b>                                            | <b>2. Cinsiyet</b>                 |
| <b>3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri</b> | <b>4. Beslenme ve yaşam tarzı</b>  |
| a. Hipertansiyon                                         | a. Yüksek oranda tuz tüketimi      |
| b. Koroner arter hastalığı                               | b. Obezite                         |
| c. Periferik arter hastalığı                             | c. Sigara                          |
| d. Kalp yetmezliği                                       | d. Kafein                          |
| e. Kardiyak sendrom X                                    | e. Kronik alkol tüketimi           |
| f. Endotel disfonksiyonu                                 | f. Sedanter yaşam tarzı            |
| <b>5. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar</b>        | <b>6. Diğer nedenler</b>           |
| a. Diyabetes mellitus                                    | a. Genetik                         |
| b. Bozulmuş glukoz toleransı                             | b. Menapoz                         |
| c. Dislipidemi                                           | c. İnflamasyon                     |
| d. Metabolik sendrom                                     | d. Son dönem böbrek hastalığı      |
| e. Hipotiroidizm                                         | e. Uyku apne sendromu              |
| f. Hiperhomosisteinemi                                   | f. Ailesel aterosklerotik hastalık |

## 9.1 Biyoelektriksel impedans analizi

Biyoelektriksel impedans analizi (BİA) vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Hastaların özellikle el ve ayak kısımlarının cihaz ile uygun teması sağlanması suretiyle vücut kompozisyonları değerlendiren cihazlar mevcuttur. Vücuda ekstremitelere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla vücut kompozisyonunun

değerlendiren cihazlar da mevcuttur. Bu cihazlarda doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme "impedans" olarak tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır (306).

Vücut dokularının yapısına bağlı olarak elektrik iletimindeki farklılıkların tespitine dayanan BİA, endokrinoloji, nefroloji, kardiyoloji gibi klinik bilimleri başta olmak üzere birçok klinik ve de spor bilimlerinde vücut kompozisyon analizi için sık kullanılan önemli bir yöntemdir (307-310). Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kütlesi ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun %10'u, kas dokusunun ise %73'ü sudan oluşur (311).

Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu olay BİA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (306). Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı %2'dir. Dört ekstremiteden, sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar mevcuttur. Vücut yağ kütlesini ölçmekle birlikte, bölgesel yağ birikimi konusunda bilgi vermez (311). Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (312).

Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar (306). 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi (% F), vücut yağ miktarı (FM), yağsız vücut yüzdesi (% LBM), yağsız vücut kütlesi (LBM), vücut su yüzdesi (%), vücut su miktarı (TW), vücut kütle indeksi (VKİ) gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır. BİA yöntemi ile değerlendirilen vücut alanı Şekil 1' de gösterilmektedir.

Vücut kompozisyonunu belirlemede kullanılan yöntemler Tablo 5'de görüldüğü gibi kullanılan tekniğe göre dolaysız, dolaylı ve çift dolaylı olarak sınıflandırılabilir.

**Tablo 14:** Vücut kompozisyonunu saptama yöntemleri

| <b>Doğrudan</b>                         | <b>Dolaylı</b>                                                                                                                                             | <b>Çift Dolaylı</b>                                                                                                      |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kadavra analizi<br>Nötron<br>aktivasyon | Dansitometri<br>Dilüsyon teknikleri<br>Potasyum 40 yöntemi<br>Bilgisayarlı tomografi<br>Manyetik rezonans görüntüleme<br>Dual-enerji X-ray absorbsiyometri | Antropometri<br>Infrared absorbsiyometri<br>Ultrasonografi<br><b>BİA</b><br>Kreatinin atılımı<br>N-metilhistidin atılımı |

#### BİA;Biyoelektriksel İmpedans Analizi

Tablo 14’de de bu yöntemlerin güvenilirlik, masraf, radyasyon, zaman ve hastaya verdiği rahatsızlık yönünden birbirleriyle olan karşılaştırılması görülmektedir. Vücut bileşimini değerlendirmede en önemli soru hangi yöntemin referans yöntem olduğudur. Antropometri, BİA, infrared absorbsiyometri ve USG gibi yöntemlerde hata payı yüksek olduğu için günümüzde referans yöntem olarak kabul edilmezler. Nötron aktivasyon, DEXA, MRI yöntemleri bugün için birçok yayında referans yöntem olarak kabul görmektedirler.

İmpedans genellikle 50 kHz’te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir (306). Reaktans ve direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (314). Her ne kadar ölçümler her türlü frekanslarda yapılabiliyorsa da ticari cihazlarda 50 kHz standart haline gelmiştir (315). Fakat son yıllarda çok-frekanslı BİA sistemleri ile vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır (316). Günümüzde tek-frekanslı BİA cihazlarının yerini çoklu-frekans BİA’lar almaktadır. Akım, düşük frekansta, esas olarak ekstrasellüler sıvıdan geçerken yüksek frekansta bütün vücut hücrelerinden geçmektedir (317, 318). Çoklu-frekans ölçümü yapan BİA’larda vücuttaki toplam ve ekstrasellüler sıvı bölümleri ayırt edilebilmektedir. Bu ayırım, klinik ve beslenme değerlendirmelerinde önemli bir rol oynamaktadır (314). BİA ölçümü, düşük değişken bir akımın vücut ile temas ettirilen elektrotlar yardımı ile vücuttan geçmesini sağlamasıyla gerçekleştirilmektedir (315). Elektriksel deri temasları paslanmaz çelik temas elektrotlarına uygulanan jel elektrotları arasında da farklılık göstermektedir (319). Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağa), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağa) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitenin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir (320).Doğaları itibariyle formüller popülasyona özgüdür ve değerlendirilen kişilerin sistem formülünün geliştirildiği kişilere benzer

olmasına dikkat edilmelidir. BİA Ölçümü yapılırken kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir (321). Ayrıca ölçüm öncesinde yapılan ılımlı veya aşırı aktivitelerin, aşırı alkol tüketiminin, fazla terlemenin değerleri etkileyebileceği de unutulmamalıdır (315). BİA yönteminin doğruluğu, ölçüm hatalarına yol açan etmenlerin kontrol edilmesine bağlıdır. Bu nedenle bireyin standardize edilmiş test uygulamalarını aynen uygulaması son derece önemlidir (322) (Tablo 15).

**Tablo 15:** Biyoelektrik impedans analizi ölçümünde dikkat edilmesi gereken noktalar (397,398)

- Normal oda sıcaklığı (serin ortam ~ 14 C deri ısısında bir düşmeye bu da toplam vücut direncinde önemli bir artışa ve yağsız vücut kütlelerinde bir azalmaya neden olabilir)
- En az dört saatlik açlık
- 24-48 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması
- 24 saat öncesi alkol kullanılmaması
- Test öncesi çok su içilmemesi
- Testin 30 dakikası içinde idrar yapılması
- Menstruasyon döneminde ölçüm alınmaması
- Testten dört saat öncesi çay, kahve, kola gibi kafein içeren içeceklerin içilmemesi

Klinik değerlendirmelerde, sıvıdaki dengesizlikler (örneğin diüretiklerin kullanımı veya diyaliz hastaları), BİA denklemlerinin kullanımında kısıtlamalara neden olmaktadır. Sıvının bölgesel olarak bir yerde toplanması, BİA ölçümünün doğruluğunu etkileyebilmektedir (315).

## 9.2 Biyoelektrik impedans analizi ölçümleri

İmpedansı (Z), rezistans (R) ve reaktans (Xc) olmak üzere iki vektör belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (316). İmpedans matematiksel olarak aşağıdaki denklemle tanımlanmaktadır (314, 324).

$$Z^2 = R^2 + Xc^2$$

Sabit denklemlerde elde edilen impedans değerinin yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kütle, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı, vücut kütle göstergesi gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (325). Denklemler, önce BİA

sistemi yağ dokusu bulunmayan kütle (Free Fat Mass, FFM) veya toplam vücut suyuna (Total Body Water, TBW) göre Dual-enerji x-ra absorpsiyometri (DEXA) gibi referans bir yöntem kullanılarak kalibre edilir. Kişiler daha sonra referans yöntem ve BİA kullanılarak önceden belirlenmiş koşullar altında değerlendirilir (321). İmpedans, direnç, reaktans ve diğer potansiyel gösterge değişkenleri daha sonra çoklu lineer regresyon analizine katılır ve uygun modeller geliştirilerek model son halini alır (326). Daha sonra geliştirilen eşitlikler ticari sistemler ve araştırma ortamlarına uygulanmadan önce çapraz yöntemlerle doğrulanır. Yağ kütlesi genellikle vücut ağırlığı ile FFM arasındaki fark olarak hesaplanır fakat bazı BİA sistemleri doğrudan kalibre edilir (316, 327). Ölçüm öncesi kişinin boyu, vücut ağırlığı, yaşı gibi parametreleri BİA cihazına yüklendikten sonra ölçüm sonunda cihaz çıktısında iletkenlik parametrelerinden birisi (ohm cinsinden), vücut su yüzdesi, vücut yağ yüzdesi ve yağsız yüzde miktarları verilmektedir (328).

Türetildiği popülasyona özgü olan bu regresyon formülleri başka bir popülasyonda hataya yol açabilir (328). Etnik grupların, vücut kütle göstergesinden vücut yağ yüzdesine kadar olan farklılıklarından göreceli olarak bacak uzunluğu, vücut yapısı ve kas yapısı etkilidir. Etnik gruplarda bu farklılıklar ayarlanmadığı takdirde, %3'e kadar hata ile karşılaşılmaktadır (329).

Vücut kompozisyonunun BİA yardımıyla incelenmesi, hemodiyaliz hastalarındaki sıvı yüklenmesi ile ilgili kolay, ucuz ve detaylı bilgiler sağlamaktadır. Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş BİA kullanıldıklarında obezite ve kilo kaybı için artık geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır. BİA'nın avantajları görece olarak ucuz; kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BİA'nın ek bir avantajı da TBW, intrasellüler sıvı (ICW), ekstrasellüler sıvı (ECW), FFM ve iskelet kası kütlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (330).

## 10.1 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuz Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine 1 Temmuz - 1 Ekim tarihleri arasında başvuran Romatoid Artrit, Non radyografik Aksiyel Spondilartrit, Ankilozan hasta grupları arasından çalışmaya dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurularak uygun hastalar seçildi. Çalışmaya 18' i bayan 9' u erkek olmak üzere toplam 27 Romatoid artrit tanısı ile takip edilen hasta , 11' i bayan 27'si erkek olmak üzere Ankilozan spondilit tanısı ile takip edilen hasta, 12' si bayan 18' i erkek olmak üzere non radyografik spondilartrit tanısı ile takip edilen toplam 30 hasta hasta dahil edildi. Hastaların Amerikan ve Avrupa romatoloji grubunun kriterlerine uygun olarak ve herhangi bir ek romatolojik hastalıkları olmamasına dikkat edilerek seçildi. Çalışmanın kontrol grubuna 11'i bayan ve 17 si erkek olan ve herhangi bir kardiyak ve ya romatolojik yakınması olmayan toplam 28 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi.

#### **Dışlanma Kriterleri**

1. Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü
2. Diyabet (antidiyabetik ya da insülin kullanan)
3. Hipertansiyon(antihipertansif kullanan)
4. Hiperlipidemi(antihiperlipidemik tedavi alan)
6. Sinüs ritminde olmayan hastalar
8. Kalp yetersizliği hastaları
9. Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalar
- 10 Kortikosteroid kullanan hastalar
11. Ekojenitesi kötü olan hastalar
12. 5 mm ve üstünde kalınlığa sahip ve kalsifik perikardlı hastalar,
13. Ciddi kapak darlığı veya yetmezliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **10.1.1 Çalışma Protokolü**

Çalışma protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kuruluna sunuldu ve etik kurul onamı alındı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, nabız basıncı, vücut-kitle indeksi(VKİ), kalp hızları ve ilaç kullanımları kaydedildi. Kan alınarak inflamasyon belirteçleri olan eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) ve serum C reaktif protein( CRP) düzeyleri ile düşük dansiteli lipoprotein(LDL) , yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) , total kolesterol(TK) ve

trigliseridden(TG) oluşan kan lipit profiline, hemoglobin seviyelerine bakıldı. Hastaların daha önceden bakılmış olan HLA B27, RF, Anti CCP antikor seviyeleri kaydedildi. Tüm hastaların elektrokardiyografileri çekilerek kardiyak ve sistemik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile sistolik kalp fonksiyonları ve epikardiyal yağ doku miktarları değerlendirildi. Aplanasyon tonometresi aracılı arteriyel sertlik parametrelerine bakıldı. Romatoloji polikliniğinde hastalık aktivite indeksleri hesaplandı. Endokrinoloji polikliniğinde vücut yağ, su, kas doku oranı biyoelektriksel empedans cihazı ile değerlendirildi.

Hastalardan hemogram [Wbc (beyaz küre), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), Plt (trombosit), Lym (lenfosit), Neu (notrofil), RDW (eritrosit dağılım genişliği, MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)] ve biyokimyasal parametreler [(açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ALT (alanin-aminotransferaz), AST (aspartat-amino transferaz), CRP (C-Reaktif protein), Lipid profili; total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserid] çalışıldı. Ayrıca Cockcroft-gault formülüyle GFR (glomerüler filtrasyon hızı) hesaplandı.

### **10.1.2 Kan Basıncı Ölçümü**

Hastalar en az 5 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara veya kafeinli içecek almamış olacak şekilde, sırtları arkaya dayalı olarak bir sandalyeye oturtuldu. Manşon kolu tamamen saracak şekilde bağlandı. Kol alttan desteklenerek, kalp seviyesinde olacak şekilde, cıvalı sfingomanometre ile manşon basıncı palpe edilen radyal nabızın kaybolması ile belli olan sistolik düzeyden 20 mmHg daha yüksek düzeye çıkartılarak, manşon indirilirken sesin (Korotkoff) ilk ortaya çıktığı nokta sistolik kan basıncı, kaybolduğu nokta ise diyastolik kan basıncı olarak kabul edildi. Sağ ve sol koldan kan basınçları 2 dakika ara ile 2 kez ölçülerek ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri bulundu.

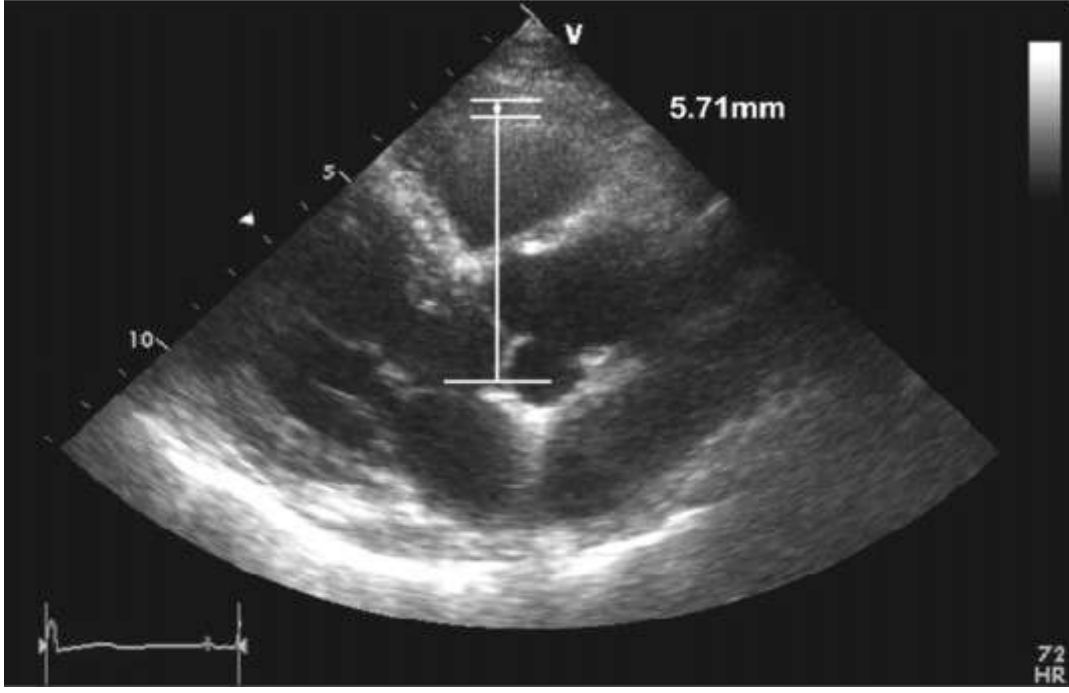
### **10.1.3 Biyokimyasal Parametreler**

Kanda inflamatuvar sürecin belirteçlerinden olan ESH ve CRP ile LDL, HDL, TK, TG den oluşan lipit profiline bakıldı. LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülü (  $LDL = TKHDL - [TG/5]$  ) kullanılarak hesaplandı. Laboratuvar normal değerleri; TK için 0–200 mg/dl, HDL kolesterol için 40–60 mg/dl, LDL kolesterol için 0–130 mg/dl, TG için 0-200 mg/dl, CRP için 0,2-5mg/dl, ESH içinse 0-20mm/saat olarak kabul edildi.

#### 10.1.4 Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme transtorasik olarak yapıldı. İki boyutlu, renkli akım, spektral, pulsed dalga Doppler ekokardiyografi incelemeleri ve ayrıca doku Doppler ekokardiyografi incelemeleri çalışma içerisine dahil edildi. Tüm ekokardiyografik incelemeler Philips HP HD 211 Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile gerçekleştirildi. İncelemeler yan yatış pozisyonunda iken yapıldı. M-mod traseler 50 mm/sn hızında, Doppler traseleri ise 100 mm/sn hızında kaydedildi. Her bir değişken için 3 kardiyak döngüye ait ölçümlerin ortalaması alındı. Kalp boşluklarının çapları ve duvar kalınlıkları parasternal uzun aks görüntüleme ile elde edilen M-mod kayıtlarından ölçülerek elde edildi. Sol ventrikül(LV) sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için M-mod kayıtları kullanılarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüleri kullanılarak sağ ventrikül serbest duvarından end diyastolde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüldü. Aynı bölgeden yapılan maksimum 4 değerlerin ortalaması alınarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı belirlendi. Ek olarak parasternal uzun aks tan sol atriyum çapı ve apikal dört boşluk görüntüsünden sistolik pulmoner arter basıncı değerlendirildi. Renkli Doppler aracılı kapaklar değerlendirildi ve triküspit yetmezlik akımı aracılı pulmoner arter basıncı(PAB) hesaplandı(  $Sistolik\ PAB = [4 \times (triküspit\ yetersizlik\ akımı\ hızı)^2] + sağ\ atriyal\ basınç$  ).

Ekokardiyografik değerlendirme sırasında EYD sol lateral pozisyonunda parasternal uzun aks görünümünden sağ ventrikülün serbest duvarının üstünden ölçüldü. Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması (97); ikincisi, tüm acılardan uygun ışık göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir. Ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri epikardiyal yağ dokusunun MRI ölçümleri ile de yüksek güvenilirlik göstermiştir. EYD iki boyutlu ekokardiyografi ile viseral perikart ile myokard arasındaki ekosuz alan (veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görülebilir) olarak görülür. Epikardiyal yağ kalınlığı 3-4 kalp döngüsü boyunca diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden aortik anulusa dik olan bir noktadan ölçüldü.



**Şekil-18.** Transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü

#### 10.1.5 Arteriyel Sertlik Ölçümü

Arteriyel sertlik non invaziv olarak SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia ) cihazı ile değerlendirildi. Aortik nabız dalga hızı(PWV), karotis ve radyal dalgaları ardışık olarak sphygmocor cihazında bulunan prob yardımıyla kayıt edildi. Basınç kayıtları arasındaki mesafeyi ölçerken hata payını en aza indirmek için vücut kontürlerinin düz bir alandaki izdüşümleri alındı. Hastalarda basınç kayıt noktaları olarak sağ karotid arter ve sağ femoral arter kullanıldı. Sternal çukur ile karotis arter kayıt noktası arasındaki mesafe (birinci ölçüm) ve sternal çukur ile femoral arter kayıt noktası arasındaki mesafe (ikinci ölçüm) ayrı ayrı olarak ölçüldü. İki ölçüm değeri arasındaki fark NDH(PWV) mesafesi olarak belirlendi. Dalga geçiş zamanı cihazdaki bir program ile otomatik olarak hesaplandı. Hastaların boy, kilo ve tansiyonları ölçülüp SphygmoCor cihazındaki veri yerlerine girildi. Cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve nabız dalga hızı(PWV) kaydı yapıldı. Nabız dalga hızı(PWV) ölçümleri cihazın yazılım programı tarafından analiz edilerek, sonuçlar  $m / sn \pm$  standart sapma şeklinde sunuldu



Şekil-19:SphygmoCor® cihazı



Şekil-20: SphygmoCor cihazı ile yapılan örnek ölçüm

### 10.1.6 Biyoelektriksel empedans değerlendirilmesi

Hastaların başvuru sırasındaki yaşları, boy, ağırlık ölçümleri kaydedildi. Biyoelektrik impedans analizi (BİA) ile vücut kompozisyonu tayini için Tanita TBF-300M "Body Composition Analyzer" cihazı kullanıldı. Ağırlık ölçümleri için hastalara hafif elbiseler giydirildi. Boy ölçümü  $\pm 1$ mm duyarlılıkla duvara monte edilmiş stadiometre (Holtain Ltd. UK) kullanılarak yapılmıştır. Boylar çıplak ayaklı olarak ayağın yere bastığı nokta ile verteks arasındaki nokta ölçülerek alındı. Vücut kütle

indeksi (BMI) = [ağırlık (kg) / boy (m<sup>2</sup>)] formülü ile hesaplandı. VKİ(BMI), 18.5 kg/m<sup>2</sup> altında olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar normal kilolu, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar fazla kilolu, 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar obez ve 40 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlar morbid obez kabul edildi.

Aç karnına, boş mesane ve en az 8 saatlik gece istirahati sonrası çalışmaya alınan hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı.. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları (kemer, cep telefonu gibi) çıkartıldı. Ölçülecek birey elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış vaziyette Tanita TBF-300M “Body Composition Analyzer” cihazı üzerine çıkması sağlandıktan sonra alet açılarak istenen bilgiler girildi Bu cihaz yardımıyla elde edilen Rezistans ve Reaktans değerleri cihazın yazılım programında yaş, boy, kilo ve cinsiyet parametreleri ile birlikte girilerek ölçülen vücut kompozisyonları (FFM, VYY, TBW, Bazal metabolik hız) her üç grup arasında karşılaştırıldı.

## **11.BULGULAR**

Çalışmaya alınan hastaların verileri bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS v21.0 (SPSS inc. Chicago IL.) paket programına yüklendi. Çalışmada, elde edilen

verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, oran, güven aralıkları) kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenleri test etmede "Student T" testi kullanıldı. Çoklu grup (>2) karşılaştırmalarında tek yönlü "ANOVA" testi kullanıldı. Nominal ve ordinal veri karşılaştırmaları ki-kare testiyle yapıldı. Değişkenler arası ilişkiyi test etmede Pearson korelasyon analizi kullanıldı. gözlemci içi ve gözlemci arası uyum istatistiği intraclass correlation kullanılarak yapıldı ve Cronbach's alpha katsayısı kullanıldı. Tüm testler için çift yönlü P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

#### 11.1.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uygun olarak seçilen toplam 121 hasta katıldı. Çalışmaya RA kolunda 9 (%33,3) erkek, 18 (%66,4) kadın olarak 27 hasta, Aksial Spa kolunda 42(%63,6) erkek, 24 (%36,4) kadın olmak üzere 66 hasta ve kontrol kolunda 15 (%53,6) erkek, 13 (%46,4) kadın olmak üzere 28 sağlıklı erişkin dahil edildi. Çalışmaya katılan gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı. Çalışmaya katılan kişilerin 66'sı(%54,5) erkek cinsiyette olup buna karşın 55'i (%45,5) kadındı. Yaş ortalaması  $41.2 \pm 10.7$  du. Ra ve AxSpA arasında ( $p < 0,0001$ ) ve RA grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkı ( $p < 0,0001$ ) mevcutken, AxSpA ile kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkı mevcut değildi ( $p = 0,08$ ). AxSpA grubu alt gruplarından AS ve non radyografik Spa arasında da anlamlı yaş farkı mevcut değildi ( $p = 0,11$ ).

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir

**Tablo16 :** Demografik ve Klinik veriler

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Yaş, yıl          | $41,2 \pm 10,7$   |
| Cinsiyet , K/E, % | 66/55 (54,5/44,5) |

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| VKI, kg/m <sup>2</sup>       | 25,2±4,6   |
| Bel çevresi, cm              | 87,3±11,7  |
| Kalça çevresi, cm            | 101,5±8,7  |
| Sigara içme oranı, %         | 51 (42,1)  |
| Menapoz, %                   | 16 (13,2)  |
| Sistolik kan basıncı, mmHg   | 122±12     |
| Diyastolik kan basıncı, mmHg | 72±9       |
| Glukoz, mg/dL                | 86,5±9,4   |
| Total kolesterol, mg/dL      | 186,5±37,9 |
| HDL kolesterol, mg/dL        | 51,3±15,8  |
| LDL kolesterol, mg/dL        | 110,3±31,7 |
| Aterojenik indeks            | 4±1,9      |
| CRP, mg/L                    | 6,9±13,1   |
| ESR, mm/h                    | 18,9±16,2  |
| Hemoglobin, g/dL             | 13,3±1,6   |
| MPV                          | 8,9±1,05   |
| PWV, m/s                     | 6,3±2,2    |
| Aix, %                       | 22,2±16,5  |
| AP, mmHg                     | 10,5±9,8   |
| LVEF, %                      | 60         |
| EYD, cm                      | 0,54±0,1   |
| Toplam vücut yağ yüzdesi, %  | 23,6±9,8   |
| Metabolik sendrom, %         | 16 (13,2)  |
|                              |            |

VKI;Vücut –kitle indeksi, LDL;Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, MPV;ortalama trombosit volümü, NDH;Nabız dalga hızı, ESH;Eritrosit sedimentasyon oranı, CRP;Serum C reaktif proteini, AP;Augmentasyon basıncı, LVEF;Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, EYD:Epikardiyal yağ doku, TG: Trigliserid.

Vücut-kitle indeksi(BMI) kg/m<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı. Diğer değerlerden kan basınçları mm hg olarak , bel ve kalça çevresi çapları ve epikardiyal yağ doku kalınlığı cm olarak hesaplandı. Kadın /erkek oranı ,sigara içme oranı ,menapoza girmiş olma, Aix(Augmentation indexı), LV EF ( sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu), total vücut yağ yüzdesi ve metabolik sendromu oranı % cinsinden hesaplandı. Eritrosit sedimentasyon hızı mm /h ve CRP(C-reaktif protein) mg/ l olarak hesaplandı. NDH(Nabız dalga hızı, PWV) m/sn cinsinden hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan RA hastalarının yaşları 28 ile 63 arasında değişmekte olup yaş ortalaması (yıl) 49,6(±9,8) olarak saptandı. Aksial SpA grubunun yaşları 20 ile 62

arasında değişmekte olup yaş ortalaması (yıl)  $40,1(\pm 10,7)$  olarak hesaplandı. Kontrol grubunun yaşları 25 ile 45 arasında değişmekte olup yaş ortalaması (yıl)  $35,5(\pm 5,7)$  olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak yaş grupları açısından RA ile Aksiyal SpA arasında ve RA ile kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkı ( $p<0,0001$ ) saptanırken ve Aksiyal SpA ile kontrol grubu arasında anlamlı yaş farklılığı olmadığı saptandı. ( $p=0,08$ ). AxSpA alt gruplarından AS ve non radyografik SpA arasında da anlamlı yaş farkı mevcut değildi ( $p=0,11$ ).

RA, AxSpA ve sağlıklı erişkin grupları arasında sigara içme oranları açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ( $p=0,07$ ). AxSpA alt grup analizlerinde AS ve nonradyografik aksiyal SpA grupları arasında sigara içme oranları açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ( $p=0,62$ ).

RA, Aksiyal SpA ve sağlıklı erişkin gruplar arasında VKI (vücut-kitle indeksi) açısından anlamlı fark mevcut değildi ( $p=0,28$ ). AxSpA alt grupları arasında yapılan subgrup analizlerinde AS ve nonradyografik Aksiyal SpA arasında da VKI açısından anlamlı fark mevcut değildi. ( $p=0,66$ )

Çalışmaya dahil olan hastalardan RA kolunda 10 kadın hasta, AxSpA kolunda 5 kadın hasta ve sağlıklı erişkinlerde 1 kadın hasta menapoza girmişti. Bu durum RA kolu ile AxSpa arasında ( $p<0,0001$ ) ve RA ile kontrol grubu arasında ( $p<0,0001$ ) anlamlı istatistiksel farklılık oluştururken AxSpa ile kontrol grubu arasında ( $p=0,23$ ) anlamlı fark oluşturmadığı saptandı.

**Tablo 17:** Demografik özelliklere göre grupların karşılaştırılması

|  | RA<br>(n=27) | Aksial<br>SpA | Kontrol<br>(n=28) | p | P1 | P2 | P3 |
|--|--------------|---------------|-------------------|---|----|----|----|
|--|--------------|---------------|-------------------|---|----|----|----|

|                        |          | (n=66)    |           |         |         |         |      |
|------------------------|----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|------|
| Yaş,yıl                | 49,6±9,8 | 40,1±10,7 | 35,5±5,7  | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,08 |
| Cinsiyet ,erkek, %     | 9 (33,3) | 42 (63,6) | 15 (53,6) | 0,03    | 0,01    | 0,18    | 0,37 |
| Menapoz, %             | 10 (37)  | 5 (7,6)   | 1 (3,6)   | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,23 |
| VKI, kg/m <sup>2</sup> | 26,4±4,5 | 24,7±5    | 25,1±3,3  | 0,28    |         |         |      |
| Sigara içme oranı, %   | 9 (33,3) | 34 (51,5) | 8 (28,6)  | 0,07    |         |         |      |
| Hastalık süresi, yıl   | 11,9±7,8 | 12,6±9    | ---       | ---     | <0,0001 |         |      |

(p<0,05 anlamlı değer), P; tüm grupların karşılaştırılması, P1; RA ve AxSpA karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması

|                        | AS (n=36) | Nr-axSpA (n=30) | P değeri |
|------------------------|-----------|-----------------|----------|
| Yaş,yıl                | 42,1±11,4 | 37,9±9,5        | 0,11     |
| Cinsiyet ,erkek, %     | 24 (66,7) | 18 (60)         | 0,62     |
| Hastalık süresi, yıl   | 16,5±10,1 | 7,9±4,3         | <0,0001  |
| Sigara içme oranı, %   | 20 (55,6) | 14 (46,7)       | 0,62     |
| VKI, kg/m <sup>2</sup> | 25±5,7    | 24,4±4          | 0,66     |

P<0,05; anlamlı değer VKI; Vücut –kitle indeksi, RA; Romatoid Artrit, AS; Ankilozan Spondilit ,Nr-axSpA; Non-radyografik aksiyel Spondilartroz

Hastalık aktivite indeksleri hesaplanırken kullanılan bel ve kalça çevresi ölçümlerine göre hastalık grupları anlamlı bel(p=0,23) ve kalça(p=0,27) ölçümleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. AxSpa subgrup analizlerinde de AS hastaları ile Nonradyografik aksiyel SpA grupları arasında bel çevresi ölçümleri arasında anlamlı fark mevcut değildi (p=0,16). Benzer şekilde kalça çevresi ölçümleri arasında anlamlı fark mevcut değildi (p=0,69).

Hastalık aktivite indeksleri ve laboratuvar parametreleri kullanılarak hesaplanan hastalığı aktif evrede olan hasta sayısı RA kolunda 9 (%33,3), AxSpA kolunda 15 hasta (%22,7) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında aktif hastalık süreci yaşayan kişi sayısı bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,31). AxSpa subgrup analizlerinde hastalığı aktif süreçte olan 15 hastanın 7 'si AS, 8 tanesi ise Non-radyografik AxSpA grubunda olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü(p=0,56)

**Tablo 18 :** Fiziksel ölçümler ve indekslere göre aktif hastalık tablosu

|                      | RA<br>(n=27) | Axial SpA<br>(n=66) | Controls<br>(n=28) | P    |
|----------------------|--------------|---------------------|--------------------|------|
| Bel çevresi,<br>cm   | 87,3±11,1    | 88,7±13             | 84,1±7,8           | 0,23 |
| Kalça çevresi,<br>cm | 103,7±9,1    | 101,2±9,1           | 100±6,9            | 0,27 |
| Aktif hastalık,<br>% | 9 (33,3)     | 15 (22,7)           |                    | 0,31 |

|                   | AS (n=36)  | Nr-axSpA (n=30) | P<br>değeri |
|-------------------|------------|-----------------|-------------|
| Bel çevresi, cm   | 90,7±14,2  | 86,2±11,2       | 0,16        |
| Kalça çevresi, cm | 100,9±10,6 | 101,8±7,2       | 0,69        |
| Aktif hastalık, % | 7 (19,4)   | 8 (26,7)        | 0,56        |

P<0,05;anlamli değer, RA; Romatoid Artrit, AS;Ankilozan Spondilit ,Nr-axSpA; Non-radyografik aksiyel Spondilartrit

Hastalık grupları arasında sistolik kan basınçları açısından anlamlı fark mevcut değildi (p=0,22). Diyastolik kan basınçları açısından RA ve Aksial SpA arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcut değildi (p=0,06). Benzer şekilde Aksial SpA ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlılık oluşturmeyan kan basıncı farkı mevcuttu(p=0,6). Buna karşın kontrol grubu ile RA grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık oluşturan diyastolik kan basıncı farkı mevcut olduğu saptandı (p=0,02). AxSpA subgrup analizlerinde AS ve Nonradyografik aksiyel spondilartrit grupları sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubundaki sağlıklı erişkinlerin tamamı sinüs ritminde idi.(p<0,0001).

**Tablo19:**Hastaların Nabız ve Kan Basıncı Değerleri karşılaştırılması

|                                 | RA<br>(n=27) | Axial<br>SpA<br>(n=66) | Controls<br>(n=28) | p    | P1   | P2   | P3  |
|---------------------------------|--------------|------------------------|--------------------|------|------|------|-----|
| Sistolik kan<br>basıncı, mmHg   | 125±11       | 121±13                 | 122±11             | 0,22 |      |      |     |
| Diyastolik kan<br>basıncı, mmHg | 76±8         | 71±9                   | 69±10              | 0,02 | 0,06 | 0,02 | 0,6 |

(p<0,05 anlamlı değer),P;tüm grupların karşılaştırılması,P1; RA ve AxSpA

karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması

|                              | AS (n=36) | Nr-axSpA (n=30) | P değeri |
|------------------------------|-----------|-----------------|----------|
| Sistolik kan basıncı, mmHg   | 120±12    | 121±14          | 0,8      |
| Diyastolik kan basıncı, mmHg | 72±9      | 71±9            | 0,58     |

p<0,05 anlamlı değer, Nr-axSpA ; Non radyografik aksiyel spondilartrit

### 11.1.2 Biyokimyasal parametreler

#### 11.1.2.1 İnflamatuvar belirteçler

Eritrosit sedimentasyon hızı değerleri RA ve AxSpA arasında anlamlı farklılık oluşturmazken ( p=0,25) ,RA kolunda kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede yüksek saptandı.(p<0,0001). Öte yandan AxSpA kolunda da kontrol koluna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,004). AxSpA subgrup analizlerinde AS kolunda nonradyografik aksiyel spondilartrit koluna nazaran ESH anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,03).

CRP (C-reaktif protein) değerleri kıyaslandığında; RA ve Aksiyel SpA arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,64). Benzer şekilde RA ve kontrol grubu arasında da anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0,4). AxSpA ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı(p=0,04). AxSpA subgrup analizlerinde AS kolunda nonradyografik aksiyel spondilartrit koluna nazaran CRP anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,001).

**Tablo 20:** İnflamatuvar belirteçlerle ilgili bulgular

|            | RA (n=27) | Axial SpA (n=66) | Controls (n=28) | p       | P1   | P2      | P3    |
|------------|-----------|------------------|-----------------|---------|------|---------|-------|
| CRP( mg/L) | 6,5±7,7   | 9,2±16,6         | 2,1±2           | 0,04    | 0,64 | 0,4     | 0,04  |
| ESR        | 25,9±14,9 | 20,3±17,7        | 9,1±6,7         | <0,0001 | 0,25 | <0,0001 | 0,004 |

|        |  |  |  |  |  |  |  |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|
| (mm/h) |  |  |  |  |  |  |  |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|

|           | AS (n=36) | Nr-axSpA (n=30) | P value |
|-----------|-----------|-----------------|---------|
| CRP, mg/L | 14,7±20,9 | 2,5±2,4         | 0,001   |
| ESR, mm/h | 24,4±20,7 | 15,2±11,6       | 0,03    |

(p<0,05 anlamlı değer), P; tüm grupların karşılaştırılması, P1; RA ve AxSpA karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması  
ESH: Eritrosit Sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, RA; Romatoid Artrit, AS: Ankilozan Spondilit

### 11.1.2.2 Lipit Parametreleri

Bilinen hiperlipidemisi olan ve antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. RA grubu ve AxSpA arasında (p=0,007) ve RA grubu ile kontrol grubu arasında (p<0,0001) arasında total kolesterol değerleri RA kolu lehine anlamlı derecede yüksek saptandı. Öte yandan AxSpA ve kontrol grubu arasında (p=0,14) anlamlı farklılık saptanmadı. LDL kolesterol RA ve AxSpA arasında (p<0,007), RA ile kontrol grubu arasında (p<0,0001) RA grup lehine anlamlı derecede yüksek saptanırken AxSpA ve kontrol grupları arasında (p=0,22) anlamlı farklılık saptanmadı. HDL kolesterol ise RA ve AxSpA arasında kıyaslandığında (p=0,03) RA lehine anlamlı derecede yüksek saptanırken , RA ile kontrol grubu (p=0,26) ve AxSpA ile kontrol arasında (p=0,72) arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Aksiyal spondilartirit subgrup analizlerinde AS ile nonradyografik aksiyal spondilartirit subgrupları arasında total kolesterol (p=0,61), HDL kolesterol(p=0,14), LDL kolesterol(p=0,7) ve Trigliserid değerleri (p=0,95) arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

**Tablo 21** :Serum lipid değerlerinin Karşılaştırılması

|       | RA (n=27)  | Axial SpA (n=66) | Controls (n=28) | p       | P1    | P2      | P3   |
|-------|------------|------------------|-----------------|---------|-------|---------|------|
| Total | 209,6±31,1 | 184,5±37,2       | 169,1±36        | <0,0001 | 0,007 | <0,0001 | 0,14 |

|                       |            |            |            |         |       |         |      |
|-----------------------|------------|------------|------------|---------|-------|---------|------|
| Kolesterol, mg/dL     |            |            |            |         |       |         |      |
| HDL Kolesterol, mg/dL | 57,9±14,4  | 48,6±16,3  | 51,3±14,6  | 0,03    | 0,03  | 0,26    | 0,72 |
| LDL Kolesterol, mg/dL | 129,3±23,7 | 108,3±32,8 | 97±27,8    | <0,0001 | 0,007 | <0,0001 | 0,22 |
| Trigliserit, mg/dL    | 116,6±49,9 | 126,5±73,6 | 103,8±46,8 | 0,28    |       |         |      |

|                         | AS (n=36)  | Nr-axSpA (n=30) | P değeri |
|-------------------------|------------|-----------------|----------|
| Total Kolesterol, mg/dL | 182,3±37,1 | 187,1±37,7      | 0,61     |
| HDL Kolesterol, mg/dL   | 45,9±8,2   | 51,8±22,1       | 0,14     |
| LDL Kolesterol, mg/dL   | 109,7±28,4 | 106,6±37,8      | 0,7      |
| Trigliserit, mg/dL      | 126±77,2   | 127±70,2        | 0,95     |

(p<0,05 anlamlı değer), P; tüm grupların karşılaştırılması, P1; RA ve AxSpA karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, T.KOL: total kolesterol,

TG: Trigliserid. Ortanca değer (çeyrek değerler aralığı)

### 11.1.2.3 Metabolizma göstergesi diğer göstergeler

Çalışmaya diyabetes mellitus tedavisi alan ve ya kan şekeri ölçümlerinde diyabet tanısı konan hastalar alınmadı. Yapılan ölçümlerde RA ve AxSpA arasında anlamlı derecede kan şekeri farklılığı olmadığı saptandı.(p=0,87). RA grubunda sağlıklı erişkinlere nazaran kan şekeri anlamlı derecede yüksek saptandı(p=0,01). Benzer şekilde AxSpA grubunda da sağlıklı erişkinlere nazaran kan şekeri anlamlı derecede yüksek saptandı.(p=0,01). AxSpA subgroup analizlerinde AS ve nonradyografik aksiyal spondilartrit subgrupları arasında açlık kan şekerleri anlamlı farklılık göstermedi (p=0,74).

Çalışmaya grupları arasında aterojenik indeks (total kolesterol/HDLkolesterol) bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,07). Çalışmaya katılan aksiyal SpA hastalarının sub grup analizlerinde AS ve non radyografik aksiyal spondilartrit grupları arasında aterojenik indeksler bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,2).

RA grubunda 4 kişi (%14,8) , AxSpA grubunda 10 kişi (%15,2), sağlıklı erişkinlerde ise 2 kişide (%7,1) metabolik sendrom saptanmıştır. Çalışma grupları arasında metabolik sendrom açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,56). Çalışmada

metabolik sendrom tanısı konan 10 aksiyal SpA hastasının 6' sı (%16,7) AS, 4'ü(%13,3) nonradyografik aksiyal spondilartit olarak saptanmış aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ( $p=0,74$ ).

**Tablo 22:** Metabolizma göstergesi bulgular

|                         | RA<br>(n=27) | Axial<br>SpA<br>(n=66) | Controls<br>(n=28) | p     | P1   | P2   | P3   |
|-------------------------|--------------|------------------------|--------------------|-------|------|------|------|
| Glukoz,<br>mg/dL        | 88,7±8,7     | 87,7±9,2               | 81,6±9,3           | 0,006 | 0,87 | 0,01 | 0,01 |
| Aterojenik<br>indeks    | 3,8±0,9      | 4,3±2,4                | 3,4±0,8            | 0,07  |      |      |      |
| Metabolik<br>sendrom, % | 4 (14,8)     | 10<br>(15,2)           | 2 (7,1)            | 0,56  |      |      |      |

( $p<0,05$  anlamlı değer), P; tüm grupların karşılaştırılması, P1; RA ve AxSpA karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması

|                      | AS (n=36) | Nr-axSpA (n=30) | P<br>değeri |
|----------------------|-----------|-----------------|-------------|
| Glukoz, mg/dL        | 87,3±9,4  | 88,1±9,1        | 0,74        |
| Aterojenik indeks    | 4±0,9     | 4,7±3,3         | 0,2         |
| Metabolic sendrom, % | 6 (16,7)  | 4 (13,3)        | 0,74        |

$P<0,05$ ; anlamlı değer, RA; Romatoid Artrit, AS; Ankilozan Spondilit, Nr-axSpA; Non-radyografik aksiyel Spondilartit

### 11.1.3 Arteriyel Sertlik Parametreleri

Aix (Augmentation indeksi) açısından hastalık grupları ve sağlıklı erişkinler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmadı. ( $p=0,06$ ). Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde, Augmentation indeksi açısından AxSpA subgrup analizlerinde AS ve non-radyografik aksiyal SpA arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,06$ ).

Nabız dalga hızı (NDH, PWV) RA kolunda  $7,3\pm3,4$ , Aksiyal SpA kolunda  $6,2\pm1,7$ , sağlıklı erişkinlerde ise  $5,8\pm1,3$  saptanmıştır. RA ve AxSpA arasında anlamlı derecede farklılık olduğu saptanmıştır ( $p=0,04$ ). RA ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu saptandı. ( $p=0,02$ ). AxSpA ve sağlıklı erişkinler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmadığı görüldü ( $p=0,7$ ). AxSpA subgrup analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı saptandı ( $p=0,64$ ).

Augmentation pressure (augmentasyon basıncı) RA kolunda  $15,1 \pm (14,7)$ , Aksiyal SpA da  $9,9 (\pm 7,8)$ , sağlıklı erişkinlerden oluşan grupta ise  $7,5 (\pm 6)$  saptandı. RA ve AxSpA arasında RA lehine anlamlı farklılık oluşturacak derecede yüksek saptandı ( $p=0,04$ ). RA ve sağlıklı erişkinler arasındaki kıyaslamada ise RA lehine anlamlı derecede yükseklik saptandı ( $p=0,01$ ). Aksiyal SpA ve sağlıklı erişkinler arasındaki kıyaslamada ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,5$ ). AxSpA sub grup analizlerinde AS ve nonradyografik Aksiyel spondilartrit arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı görüldü ( $p=0,09$ ).

**Tablo 23:** Arteriyel sertlik ile ilgili bulgular

|               | RA<br>(n=27)    | Axial SpA<br>(n=66) | Controls<br>(n=28) | p    | P1   | P2   | P3  |
|---------------|-----------------|---------------------|--------------------|------|------|------|-----|
| NDH(PWV), m/s | $7,3 \pm 3,4$   | $6,2 \pm 1,7$       | $5,8 \pm 1,3$      | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,7 |
| Alx, %        | $28,9 \pm 8,7$  | $20,7 \pm 14,5$     | $19,3 \pm 24$      | 0,06 | 0,09 | 0,01 | 0,3 |
| AP, mmHg      | $15,1 \pm 14,7$ | $9,9 \pm 7,8$       | $7,5 \pm 6$        | 0,01 | 0,04 | 0,01 | 0,5 |

|               | AS (n=36)       | Nr-axSpA (n=30) | P değeri |
|---------------|-----------------|-----------------|----------|
| NDH(PWV), m/s | $6,3 \pm 1,9$   | $6,1 \pm 1,3$   | 0,64     |
| Alx, %        | $23,8 \pm 14,8$ | $17,1 \pm 13,4$ | 0,06     |
| AP, mmHg      | $11,4 \pm 7,9$  | $8,1 \pm 7,5$   | 0,09     |

( $p < 0,05$  anlamlı değer), P; tüm grupların karşılaştırılması, P1; RA ve AxSpA karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması

AP; Augmentasyon basıncı, Al :Augmentasyon indeksi, NDH: Nabız dalga hızı. Ortanca değer (çeyrek değerler aralığı), Nr-axSpA;Non radyografik aksiyel Spondilartrit

İlk arteriyel stiffness değerlendirmesinde bir hafta sonra ilk değerlendirmeyi yapan hekim tarafından tekrar arteriyel stiffness değerlendirilmesi yapıldı. Sonuçlar ilk değerlendirmeye benzerlik göstermekte olup istatistiki olarak anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 24).

**Tablo 24:**İntraobserver arteriyel stiffness değerlendirilme bulguları

|  | Cronbach alfa | ICC<br>Interclass<br>correlation | %95 alt<br>limit | %95 üst<br>limit | p değeri |
|--|---------------|----------------------------------|------------------|------------------|----------|
|  |               |                                  |                  |                  |          |

|    |      |      |      |     |        |
|----|------|------|------|-----|--------|
| AP | 0.99 | 0.99 | 0.96 | 1.0 | <0.001 |
| AI | 0.99 | 0.99 | 0.98 | 1.0 | <0.001 |

p<0,05 anlamlı değer AP;Augmentasyon basıncı, AI;Augmentasyon İndeksi

Bir hafta sonraki kontrol arteriyel stiffness değerlendirmesinde başka bir hekim tarafında ölçülen arteriyel sertlik değerlendirmesi , ilk hekim tarafından ölçümler ile istatistiki olarak benzerlik göstermekte olup anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 25).

**Tablo 25:**İnterobserver arteriyel stiffness değerlendirilme bulguları

|    | Cronbach alfa | ICC<br>Interclass<br>correlation | %95 alt<br>limit | %95 üst<br>limit | p değeri |
|----|---------------|----------------------------------|------------------|------------------|----------|
| AP | 0.98          | 0.98                             | 0.94             | 0.99             | <0.001   |
| AI | 0.99          | 0.99                             | 0.98             | 1.0              | <0.001   |

p<0,05 anlamlı değer

#### 11.1.4 Biyoelektriksel empedans Parametreleri

Biyoelektriksel empedans değerlendirilmesi esnasında yapılan TANİTA ölçümlerinden edinilen verilere göre; toplam vücut yağ yüzdesi, RA ve AxSpA grupları arasında RA lehine anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,002). Benzer şekilde RA kolu ile sağlıklı erişkin grup kıyaslandığında da RA lehine anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,007). AxSpA ile sağlıklı erişkinler kıyaslandığında ise toplam vücut yağ yüzdesi bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0,98). Biyoelektriksel empedans değerlendirmenin, Aksiyal spondilartirit subgrup analizlerinde AS ve nonradyografik aksiyal SpA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmeyen toplam vücut yağ yüzdesine sahip oldukları gösterildi.

**Tablo 26:**Biyoelektriksel Empedans Parametreleri

|  | RA<br>(n=27) | Axial<br>SpA | Controls<br>(n=28) | p | P1 | P2 | P3 |
|--|--------------|--------------|--------------------|---|----|----|----|
|--|--------------|--------------|--------------------|---|----|----|----|

|                             |          |         |        |       |       |       |      |
|-----------------------------|----------|---------|--------|-------|-------|-------|------|
|                             |          | (n=66)  |        |       |       |       |      |
| Toplam vücut yağ yüzdesi, % | 29,4±8,6 | 22±10,1 | 21,6±8 | 0,002 | 0,002 | 0,007 | 0,98 |

|                             |           |                 |          |
|-----------------------------|-----------|-----------------|----------|
|                             | AS (n=36) | Nr-axSpA (n=30) | P değeri |
| Toplam vücut yağ yüzdesi, % | 22,1±10,4 | 21,9±9,9        | 0,96     |

( $p < 0,05$  anlamlı değer), P; tüm grupların karşılaştırılması, P1; RA ve AxSpA karşılaştırılması, P2; RA ve kontrol grubu karşılaştırılması, P3; AxSpA ve kontrol grubu karşılaştırılması, AS: Ankilozan Spondilit, RA: Romatoid Artrit

#### 11.1.5 Ekokardiyografik Parametreler

Ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ doku kalınlığı RA grubunda 0.57(±0.12) cm, Aksial SpA grubunda 0.53(±0.09) cm ve sağlıklı erişkinlerde 0.53(±0.11) cm olup gruplar arasında anlamlı fark oluşmamıştır ( $p=0,31$ ).

AxSpA subgrup analizinde AS ve non radyografik aksiyal spondilartrit grupları arasında istatistiksel olarak AS de daha fazla miktarda epikardiyal yağ doku bulunduğu saptanmıştır ( $p=0,02$ ).

Hastalara ilk ekokardiyografik tetkik yapıldıktan bir hafta sonra aynı klinik gözlemci tarafından ve farklı bir kardiyoloji hekimi tarafından olmak üzere iki defa daha kontrol ekokardiyografi yapıldı. İlk ekokardiyografiyi yapan hekim tarafından her iki ölçümde epikardiyal yağ doku oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 27).

|     |               |                            |               |               |          |
|-----|---------------|----------------------------|---------------|---------------|----------|
|     | Cronbach alfa | ICC Interclass correlation | %95 alt limit | %95 üst limit | p değeri |
| EYD | 0.98          | 0.98                       | 0.94          | 0.99          | <0.001   |

( $p < 0,05$  anlamlı değer), EYD: Epikardiyal yağ doku kalınlığı

**Tablo 27:**İntraobserver EYD ölçümleri değerlendirilmesi

İlk değerlendirmeden bir hafta başka bir klinik gözlemci tarafında ölçülen ekokardiyografik yağ doku kalınlığı ilk gözlemcini ölçümleri ile istatistiki olarak benzerlik göstermekte olup anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 28).

**Tablo 28:**İnterobserver EYD ölçümlerinin değerlendirilmesi

|     | Cronbach alfa | ICC Interclass correlation | %95 alt limit | %95 üst limit | p değeri |
|-----|---------------|----------------------------|---------------|---------------|----------|
| EYD | 0.99          | 0.99                       | 0.98          | 1.0           | <0.001   |

( $p<0,05$  anlamlı değer),EYD:Epikardiyal yağ doku kalınlığı

Çalışmaya Koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği olan hastalar dahil edilmemiş olup ekokardiyografik olarak tüm hastaların Ejeksiyon Fraksiyonu % 60 olduğu görsel olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark mevcut değildir ( $p<0,0001$ ).

Çalışmaya katılan hastaların hiçbirisinde ciddi kapak hastalığı (darlık / yetmezlik) mevcut değildi.( $p<0,0001$ )

RA kolunda ki bir hastada biküspit aort kapak tespit edilmiş olup hastanın cerrahi endikasyonları karşılamıyor olması itibariyle yakın klinik izlem programına dahil edilmiş olup çalışmadan çıkarılmıştır (1/122).

**Tablo 29:** İki boyutlu ekokardiyografik bulgular

|         | RA (n=27) | Axial SpA (n=66) | Kontrol (n=28) | p    |
|---------|-----------|------------------|----------------|------|
| EYD, cm | 0,57±0,12 | 0,53±0,09        | 0,53±0,11      | 0,31 |

|         | AS (n=36) | Nr-axSpA (n=30) | p    |
|---------|-----------|-----------------|------|
| EYD, cm | 0,6±0,1   | 0,5±0,08        | 0,02 |

( $P<0,05$  anlamlı değer)EYD; Epikardiyal yağ doku kalınlığı, AS: Ankilozan Spondilit, Nr-axSpA; Nonradyografik aksiyel spondilartit

## 11.2 Korelasyon Analizleri

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile cinsiyet ve yaş arasında da anlamlı istatistiki korelasyon izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ayrıca epikardiyal yağ doku kalınlığı ile aterosklerotik indeks ve açlık kan glukozu arasında da anlamlı istatistiki korelasyon izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile hastalık süreleri arasında anlamlı istatistiki korelasyon izlenmiştir( $p=0,01$ ,  $r=0,22$ ).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile bel çevresi ve kalça çevresi arasında anlamlı istatistiki korelasyon izlenmiştir.( $p=0,01$ ,  $r=0,21$  ve  $p=0,04$ ,  $r=0,18$ ). Epikardiyal yağ doku kalınlığı VKİ(BMI) arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p=0,01$ ,  $r=0,21$ ).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile hastalık aktivite parametreleri ile (BASDAI,DAS 28) ve fonksiyonel parametreler (BASFI,HAQ) arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile toplam vücut yağ yüzdesi arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p=0,03$ ,  $r=0,19$ ).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile serum LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0,48$ ,  $p=0,91$ ,  $p=0,74$ ).

Ayrıca; epikardiyal yağ doku kalınlığı ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında da istatistiki olarak anlamlı korelasyon mevcut olduğu saptanmıştır ( $p<0,01$ ,  $r=0,23$  ve  $p=0,03$ ,  $r=0,19$ ).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile Eritrosit sedimentasyon hızı arasında istatistiki anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p=0,07$ ,  $r=0,24$ ). Buna karşın epikardiyal yağ doku kalınlığı ile serum CRP düzeyi arasında anlamlı istatistiki korelasyon olmadığı saptanmıştır ( $p=0,6$ ).

Arteriyel sertlik belirteci parametrelerden NDH(PWV) ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanmıştır.( $p=0,03$ , $r=0,19$ ).Buna karşın Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile arteriyel sertlik belirteçlerinden Augmentasyon indeksi ve Augmentasyon basıncı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır( $p=0,63$ ,  $p=0,76$ ).

NDH(PWV) ile cinsiyet, hastalık süresi, açlık kan glukozu, aterosjenik indeks, toplam vücut yağ yüzdesi, bel ve kalça çevresi, hastalık aktivite parametreleri ile (BASDAİ, DAS 28) ve fonksiyonel parametreler (BASFI, HAQ, DAS 28 ), HDL kolesterol, trigliserid, arasında da anlamlı istatistiki korelasyon saptanmamıştır. ( $p>0,05$ ). NDH(PWV) ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,25$ ,  $p=0,005$ ). Ayrıca NDH(PWV) ile LDL kolesterol arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,27$ ,  $p=0,03$ ).

NDH(PWV) ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,29$ ,  $p=0,001$  ve  $r=0,27$ ,  $p=0,003$ ).

Augmentasyon basıncı ile serum eritrosit sedimentasyon hızı arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon mevcuttur ( $p=0,01$ ,  $r=0,30$ ). Benzer şekilde augmentasyon basıncı ile serum CRP düzeyleri arasında da istatistiki olarak anlamlı korelasyon mevcut olduğu saptanmıştır ( $p=0,04$ ,  $r=0,25$ ).

Augmentasyon basıncı ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,52$ ,  $p=0,00$ ).

Augmentasyon basıncı ile sistolik kan basıncı arasında da anlamlı istatistiki korelasyon olduğu saptandı ( $r=0,005$ ,  $p=0,25$ ). Augmentasyon basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,22$   $r=0,01$ ).

Augmentasyon basıncı ile hastalık süresi arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,28$ ,  $p=0,002$ ).

Augmentasyon basıncı ile vücut yağ yüzdesi arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,38$ ,  $p=0,01$ ).

Augmentasyon basıncı ile LDL kolesterol arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanmıştır ( $r=0,27$ ,  $p=0,004$ ).

Augmentasyon indeksi ile ESH arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. ( $p=0,02$   $r=0,28$ ). Augmentasyon indeksi ile CRP değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı korelasyon mevcuttur ( $p=0,00$ ,  $r=0,32$ ).

Augmentasyon indeksi ile hastalık aktivite indeksleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Augmentasyon indeksi ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,39$ ,  $p=0,00$ ).

Augmentasyon indeksi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanmıştır ( $r=0,20$ ,  $p=0,02$  ve  $r=0,35$ ,  $p=0,001$ ).

Augmentasyon indeksi ile hastalık süresi arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanmıştır ( $r=0,26$ ,  $p=0,003$ ).

Augmentasyon indeksi ile VKİ, toplam vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanmıştır ( $r=0,29$ ,  $p=0,001$  ve  $r=0,39$ ,  $p=0,00$  ve  $r=0,22$ ,  $p=0,01$ ).

Augmentasyon indeksi HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid, açlık kan şekeri, hastalık süresi, Epikardiyal yağ doku arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Gerek gözlemciler arası, gerekse ölçüm yöntemlerinin birbirleri ile olan uyumlarını değerlendirmede sınıf içi (intraclass) korelasyon (ICC) katsayısı kullanıldı. Bu amaçla 15 hasta 2 hafta arayla tekrara değerlendirildi. ICC değerinin  $> 0.7$  olması iyi derecede uyumu tanımlamada kullanıldı (ICC can be interpreted as follows: 0-0.2 indicates poor agreement; 0.3-0.4 indicates fair agreement; 0.5-0.6 indicates moderate agreement; 0.7-0.8 indicates strong agreement; and  $>0.8$  indicates almost perfect agreement.).

**Tablo 30:** Gözlemci içi (intra-observer) ve gözlemciler arası (inter-observer) uyum (reliability) sonuçları.

| <b>Gözlemcilerin kendi aralarındaki uyumları (inter-observer reliability)</b> |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| EYD                                                                           | 0.99 (0.96-0.99) |
| NDH                                                                           | 0.67 (0.03-0.89) |
| Augmentation indeks                                                           | 0.99 (0.99-0.99) |
| Augmentation pressure                                                         | 0.98 (0.94-0.99) |
| <b>Gözlemcinin kendi içindeki uyumu (intra-observer reliability)</b>          |                  |
| EYD                                                                           | 0.98 (0.94-0.99) |
| NDH                                                                           | 0.98 (0.97-0.89) |
| Augmentation index                                                            | 0.99 (0.99-0.99) |
| Augmentation pressure                                                         | 0.99 (0.96-0.99) |

Değerler %95 güven aralıklarıyla verilmiştir

EYD; Epikardiyal yağ doku, NDH; Nabız dalga hızı,

## 12. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, Romatoid artrit ve diğer inflamatuvar romatolojik hastalıkların kardiyovasküler sistem ile ilişkisini gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinin temelinde yatan aterosklerozun indirekt ve non invaziv göstergelerinden birisi olan arteryel sertlik parametrelerinde artış ile RA, AS, PsA arasındaki korele ilişki bilinmektedir. Ayrıca bu hastalık grupları ile kardiyovasküler hastalıklar için belirleyici risk faktörü olduğu bilinen epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yukarıda bahsedilen parametrelerin artışı ile metabolik problemler, hipertansiyon, hastaların bozulmuş yaşam konforu ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki literatürdeki yayınlarda dile getirilmiştir. Ancak, non-radyografik Aksiyel spondilartritli hastalarda EYD kalınlığı, arteryel sertlik ve ateroskleroz ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktaydı. Biz de RA, AS, non –radyografik aksiyel spondilartrit hasta gruplarında ve sağlıklı erişkinlere nazaran kardiyovasküler etkilenim derecesini EYD ölçümü, arteryel sertlik değerlendirilmesi ve biyoelektriksel empedans analizi ile araştırdık.

EYD'nin biyokimyasal, bölgesel ve sistemik etkileri ile kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar arasındaki ilişki güncel bir araştırma konusudur. Bununla birlikte EYD'nin tedaviye katkısından çok, belirli kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların bir belirleyicisi olup olamayacağı kanıtlanmaya çalışılmaktadır. EYD subkutanöz yağ dokusu ile doğru orantılıdır ve kadınlarda 1.65 kat daha kalın bulunmuştur. Duflou ve ark. yaptığı otopsi çalışmalarında, BMİ ile EYD kalınlığının korele olmadığını göstermiştir (226). Erdem ve arkadaşlarının RA hastaları üzerinden yaptığı çalışma da VKİ(BMI) açısından gruplar arasında anlamlı fark olmamasına karşın EYD kalınlığı RA kolunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (331). Bizim çalışmamıza dahil edilen RA, AxSpA ve sağlıklı erişkin grupları arasında BMİ değerleri açısından anlamlı fark olmadığı gibi EYD kalınlığı açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza katılan hastalar üzerinde yapılan korelasyon analizlerinde VKİ(BMI) ve EYD arasında orta dereceli anlamlı korelasyon mevcut olduğu saptadık.

AxSpA alt grupları olan AS ve nonradyografik aksiyel spondilartrit grupları arasında BMİ açısından anlamlı fark olmamakla birlikte, EYD kalınlığı AS lehine olacak şekilde anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,02$ ). Bu anlamlı

istatistiki farkın sebebi hastalık süresinin belirgin uzun olması olabilir. Resorlu ve arkadaşları da Ankilozan spondilitli hastalarla sağlıklı kontrol grup üzerinde yaptıkları çalışmada VKI(BMI) anlamlı farklılık göstermemesine karşın AS grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (334).

Artmış epikardiyal yağ dokusu ile metabolik sendromun bazı özellikleri olan, LDL kolesterol seviyesi, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncı arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (230). Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan RA, AxSpA ve sağlıklı erişkin gruplar arasında metabolik sendrom tanısı olan hasta oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığını saptadık( $p=0,56$ ). Yaptığımız korelasyon analizlerinde HDL kolesterol, trigliserid seviyesi, açlık kan glukozu, aterosklerotik indeks ile EYD kalınlığı arasında anlamlı korelasyon olmadığını saptadık. Hastaların EYD oranları arasında da istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı saptandı( $p=0,31$ ). AxSpA alt kolları olan AS ve nonradyografik aksiyel SpA arasında da istatistiki açıdan anlamlı farklılık oluşturmayan sayıda metabolik sendromlu hasta bulunduğunu saptadık ( $p=0,74$ ). Buna karşın AxSpA alt grupları olan AS ve nonradyografik aksiyel spondilartroz arasında EYD kalınlığı AS lehine istatistiki olarak anlamlı derecede fazla miktarda olduğu saptandı ( $p=0,02$ ). Resorlu ve ark. yaptıkları çalışmada AS kolunda EYD kalınlığı anlamlı olarak yüksek saptanmış olmasına karşın gruplar arasında LDL kolesterol, HDL kolesterol, ve glukoz açısından anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Buna karşın yaptıkları korelasyon analizlerinde EYD kalınlığı ile trigliserid seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptamışlar (334). Bizim çalışmamızda serum kolesterol seviyeleri ile EYD kalınlığı arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanamadı. Iacobellis ve ark. çalışmasında ise EYD kalınlığı ile serum LDL kolesterol seviyesi, hipertansiyon, adiponektin arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptamışlardır (335). Benzer şekilde Gastaldelli ve arkadaşları EYD kalınlığı ile hipertansiyon, ateroskleroz, ve koroner arter hastalığı arasında ki ilişkiyi göstermişlerdir (336). Çalışmamızda serum kolesterol seviyeleri ile EYD kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olmasının sebebi çalışmaya hiperlipidemik hastaların dahil edilmemiş olması olabilir. EYD kalınlığının artmış olmasının sebebi hastalık süresinin uzun olması olabilir. Veya tüm bu nedenlerden bağımsız olarak EYD daha kalın saptanmış olabilir.

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı istatistiki korelasyon saptanmıştır ( $p<0,01$ ,  $r=0,23$  ve  $p=0,037$   $r=0,19$ ). Çalışmaya hipertansif hastaların dahil edilmemiş olması EYD ile kan basıncı

ölçümleri arasındaki ciddi korelasyonu gölgelemiş olabilir. Ormseth ve ark yaptıkları çalışma da EYD kalınlığı ile hipertansiyon arasındaki anlamlı istatistiki korelasyonu göstermişlerdir(337).

Önemli olan ve beklenen bulgulardan birisi de ESH ile EYD arasında anlamlı korelasyon olmasıydı ( $p=0,007$ ,  $r=0,24$ ). Hem RA grubu, hem de AxSpA grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derece de yüksek saptandı ( $p=0,0001$  ve  $p=0,004$ ). AxSpA alt grup analizlerinde AS kolunda non radyografik AxSpA koluna göre anlamlı yüksek saptanmış olması kronik inflamatuvar hastalıkların seyrinde beklenen bir laboratuvar bulgusudur. Resorlu ve ark. çalışmalarında ESH ile EYD kalınlığı arasında anlamlı ilişki olmasına karşın anlamlı korelasyon göstermediğini göstermişleridir(334).

Eritrosit sedimentasyon hızı aksine; serum CRP seviyesi ile EYD kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,06$   $r=0,17$ ). İnflamasyon akut faz reaktanlarından olan serum CRP, İL-6, leptin ,TNF alfa ile EYD arasındaki anlamlı ilişkiyi destekleyen yayınlar olmasına karşın aksi yönde bulgular veren yayınlar da mevcuttur. Ormseth ve ark. RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada EYD kalınlığı CRP arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon saptamamışlardır (337). Bunun la birlikte Marcos M. Ve ark. RA lı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada high sensitive CRP değerleri ile EYD arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yükseklik ve korelasyon saptanamamış olmasının sebebi aktif hastalık sürecinde olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması olabilir. Çalışmamızda hs CRP kiti kullanılmamış olması da EYD ile CRP değerleri arasında ki olası anlamlı ilişkiyi gölgelemiş olabilir.

Çalışmadan elde edilen önemli sonuçlardan birisi de beklendiği üzere, EYD kalınlığı hastalık süresi arasında ki anlamlı korelasyondur ( $p=0,14$ ,  $r=0,22$ ). Resorlu ve arkadaşlarının AS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada EYD kalınlığı ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştı (334). Benzer şekilde literatürdeki yayınlarda da kronik inflamatuvar hastalıklardan AS 'de karotis intima-media kalınlığı ile hastalık süresi arasındaki anlamlı korele ilişki dile getirilmiştir (338,339). Bu durum EYD' nun kronik enflamatuvar sürecin sonucu olarak arttığını ve aynı zamanda subklinik aterosklerozun indirek göstergesi olduğunun bir kanıtıdır.

Biyoelektriksel empedans analiz cihazı ile elde ettiğimiz "toplam vücut yağ yüzdesi" ile EYD arasında da anlamlı korelasyon mevcuttu ( $p=0,31$ ,  $r =0,19$ ). Literatürde EYD ile biyoelektriksel empedans ölçüm cihazı aracılığıyla elde edilen

toplam vücut yağ yüzdesi arasında ki ilişkiyi inceleyen herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Korelasyon analizlerinde toplam vücut yağ yüzdesi ile serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid seviyesi arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon mevcuttur ( $p=0,00$ ,  $r=0,33$ , ve  $p=0,50$   $r=0,17$  ve  $p=0,27$ ,  $r=0,20$ ). Benzer şekilde toplam vücut yağ yüzdesi bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri ile de anlamlı korelasyon göstermekte olup aterosklerozun indirekt göstergelerinden biri olarak kullanılabilir. Visseral yağ dokunun bir komponenti olan epikardiyal yağ doku özellikle antropometrik ölçümlerden olan bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri periton dışındaki ve ya subkutan dokudaki adipoz doku sebebiyle korelasyon göstermeyebilir. Dolayısıyla ateroskleroz indirekt göstergesi olarak yanlış pozitiflik oranlarını yüksek olabileceği literatürde dile getirilmektedir. Toplam vücut yağ yüzdesi ölçümleri visseral yağ dokunun değerlendirilmesinde daha doğru ve korele sonuçlar verebilir. Bununla birlikte çalışmamızda EYD oranları bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir ( $p=0,017$   $r=0,21$  ve  $p=0,048$   $r=0,18$ ). Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması EYD miktarı ile bel ve kalça çevresi ölçümleri arasında oluşabilecek yüksek anlamlı korelasyonu gölgelemiş olabilir. İacobellis ve ark yaptıkları çalışma da EYD kalınlığının antropometrik bel ve kalça çevresi ölçümleri ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir(335). Bu ölçüm kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olarak kabul edilmektedir (232). Yapılan çalışmalarda obezite ile abdomen içi yağ arasındaki ilişki değerlendirilmiş olmasına rağmen, bel çevresi dokusu nedeniyle yanlış ölçümler yapılabilir (233,234). Bu çalışmalardan bazılarında, özellikle şişman erkeklerde bel çevresi uzunluğu ve abdomen içi yağ arasında zayıf ya da anlamsız ilişkiler bulunmuştur. Bel çevresi uzunluğu yaşlılarda genç bireylerden daha az güvenilir bir ölçüt olabilir (235,236). Visseral obeziteyi daha güvenilir şekilde değerlendirebilecek ölçütler geliştirmek için konuya oldukça fazla ilgi gösterilmiştir (237,238). Bel çevresi ölçümlerinin visseral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü gerçek visseral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlamaktadır (229)

EYD ile hastalık fonksiyonel indeksleri ve hastalık aktivite indeksleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Cece ve ark. AS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada hastalık aktivite indeksleri ile EYD arasında anlamlı ilişki saptamamışlar(348). Benzer şekilde Resorlu ve ark. da EYD kalınlığı ile hastalık aktivite indeksleri arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (334). Marcos m.ve ark.

RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada hastalık aktivite indeksleri ile EYD kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptayamamışlardır(340). EYD kalınlığı hastalık aktivite indeksleri arasında anlamlı korelasyon saptanamamasının nedeni, hastalığın aktif evresinde olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması olabilir. RA hasta grubunda hastalığın ileri evrelerinde steroid tedavi uygulanmaktadır. Çalışmaya steroid tedavisine ihtiyaç duymayan hastaların dahil edilmiş olması da başka bir sebep olabilir. Hastaların efektif tedavi alıyor olması ve buna bağlı semptomatik olmamaları da başka bir neden olarak sıralanabilir.

Ateroskleroz, hayatın erken döneminden itibaren başlayan, esas olarak arterlerin intima tabakasında patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada reaktif değişikliklerin görüldüğü multifaktöryel ve ilerleyici bir hastalıktır. Ateroskleroz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar günümüzde gelişmiş ülkelerde ölümün en sık nedenlerindendir. Aterosklerozun, klinik seyri ve risk faktörleri ile etkileşimi subklinik dönemden başlayarak hastadan hastaya oldukça farklılıklar göstermektedir. Endotel işlev bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusu olduğu ve prognozunda da önemli olduğu düşünülmektedir. Büyük arterlerin kardiyovasküler olaylara önemli bir katkısı olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Arterlerde görülen patolojik değişikliklerin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilgili araştırmalar hızla devam etmektedir. Büyük arterlerin noninvaziv olarak değerlendirilmesi, elastik ve anatomik özellikleri ile ilgili bilgilerin çoğalması bu konuda ışık tutacak bilgiler sağlayacaktır. Arteriyel sertlik damar elastisitesi ile ilişkilidir. Elastisitenin varlığı: mikro dolaşımın yüksek basınca bağlı hasar görmesini engeller, diyastol esnasında yeterli koroner kan akımı oluşması ve kan basıncının oto regülasyonunu sağlar. Arteriyel stiffness, arterin elastikiyetini kaybederek duvarında meydana gelen sertleşme olarak tanımlanır. Meydana gelen bu elastisite kaybı sonucunda sistolik kan basıncındaki artış sol ventrikül hipertrofisine, nabız basıncındaki artış aterosklerotik plak rüptürüne ve diyastolik basınçta azalma koroner perfüzyonu etkileyerek subendokardiyal iskemiye neden olabilir. Bu nedenle arteriyel sertlik kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteçlerinden biridir. Yine nabız dalga hızı (NDH,PWV) 2013 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti(ESC) hipertansiyon kılavuzunda asemptomatik organ hasarı belirteçlerinden biri olarak yer almış olup bu değer 2007 ESC hipertansiyon kılavuzuna göre 12 m/sn den 10m/sn' ye çekilmiştir (341). Arteriyel sertlik başta yaş olmak üzere hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara gibi birçok kardiyovasküler risk

faktöründen etkilenmektedir. 2012 senesinde yayınlanan bir meta-analizde NDH(PWV) da 1 birimlik artış %12 total kardiyovasküler olay, %13 kardiyovasküler mortalite, %6 tüm nedenlere bağlı ölümden artışla ilişkili bulunmuştur (343). Çalışmamızda arteriyel sertlik değerlendirilmesinde aplanasyon tonometresi kullanıldı (343). Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile Aortik sertlik parametreleri korelasyon analizinde sadece NDH(PWV) ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. RA kolunda arteriyel sertlik parametreleri AxSpA ve sağlıklı erişkinlere nazaran istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış olmasına karşın AxSpA ve sağlıklı erişkinler arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Arteriyel sertlik parametreleri ile hastalık yaşı arasında pozitif korelasyon mevcut olup, RA kolunda diğer gruplara nazaran hastalık süresi istatistiki olarak anlamlı olarak daha uzun olması olabilir. Serum kolesterol değerlerinden özellikle LDL kolesterol değerinin RA kolunda anlamlı olarak yüksek saptanmış olması NDH(PWV) yüksek olmasının başka bir sebebi olabilir. EYD' un otokrin ve parakrin etkilerinden ötürü, EYD kalınlığı olan fazla olan hasta grubunda kana daha fazla miktarda mediyatör salınmasına bağlı olarak NDH(PWV) yüksek saptanmış olabilir.

Literatürde SLE, RA, sistemik skleroz gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak kronik inflamatuvar romatolojik hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin bire bir karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca non radyografik AxSpA ile EYD ve arteriyel stiffness arasındaki ilişkinin incelendiği çalışma sayısı sadece birdir. Romatolojik hastalıklardan olan, SLE hastalarında kardiyovasküler olay sıklığının araştırıldığı bir meta-analizde SLE hastalarında kronik inflamasyonun tetiklediği ateroskleroz sonucunda artmış kardiyovasküler risk dikkat çekmektedir(344). Benzer şekilde RA hastaları üzerinde yapılan çalışmalardan derlenen meta analizde kronik inflamatuvar sürecin aterosklerozun erken evresi olan arteriyel sertlik üzerine ilişkisini irdelenmiştir.

Çalışmamızda erken ateroskleroz göstergesi olarak incelediğimiz nabız dalga hızı(PWV) ve augmentasyon indeksi dışında başka testler aracılığıyla da erken ateroskleroz değerlendirilebilir. Non-invaziv vasküler fonksiyon testlerinden olan FMD (akım aracılı dilatasyon), ABPI (brakial arter akım aracılı dilatasyon) ve karotis intima-media kalınlığı endotel disfonksiyonunun diğer belirteçleri olup erken ateroskleroz göstergeleridir.

Gerek SLE gerekse RA'lı hasta gruplarında yapılan tüm çalışmalarda ortak sonuç kronik otoimmün zeminde meydana gelen inflamasyon sonucunda endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun kardiyovasküler olay sıklığını anlamlı olarak arttırdığıdır. 2012 senesinde Sungha Park ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede inflamasyonun arteriyel sertlikle ilişkisi incelenmiştir. Anjiyotensin-II, TNF alfa, interlökinler aracılı artmış arteriyel sertlik gözlenmiştir (345). Bizim çalışmamızda da inflamatuvar belirteçlerden olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) RA ve AxSpA kolunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır.

Augmentasyon indeksi ve augmentasyon basıncı ile serum CRP düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ( $r=0,32$ ,  $p=0,00$  ve  $r=0,25$ ,  $p=0,004$ ). Benzer şekilde ESH ile augmentasyon indeksi ve augmentasyon basıncı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur ( $r=0,28$   $p=0,002$  ve  $r=0,30$ ,  $p=0,001$ ). Araştırmacılar bu mekanizmadan yola çıkarak otoimmünite ve inflamasyonu baskılamaları durumunda arteriyel sertlikteki meydana gelecek değişiklikleri araştırmışlardır. 2014 yılında Vassilopoulos ve arkadaşlarının RA hastalarında yaptıkları bir çalışmada 12 haftalık TNF-alfa antagonisti adalimumab tedavisi sonrası NDH(PWV) de anlamlı azalma olduğu izlenmiştir(366). Başka bir çalışmada golimumab tedavisi verilen AS hastalarında 6, ve 12, aylarda arteriyel stiffness parametreleri, plasebo grubu ile kıyaslanmıştır. 6, ayda gruplar arasında anlamlı fark NDH(PWV), karotis intima-media kalınlığı açısından anlamlı fark yokken 12, ayda yapılan değerlendirmede kontrol edilemeyen inflamasyona bağlı ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon bulgusu olarak karotis intima media kalınlığının ve NDH(PWV) değerinin golimumab alan grupta daha düşük çıktığı saptandı (361). Tuutalomondo ve ark. seronegatif spondiloartritli hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubuna nazaran NDH(PWV) ve Aix değerleri anlamlı olarak yüksek saptamışlar. Ayrıca inflamasyon markerlarından olan IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  değerleri NDH(PWV) > 8m/sn olan hasta popülasyonunda daha yüksek saptanmıştır. Bazı büyük çalışmalarda serum TNF- $\alpha$  değerlerinin SPA hastalarında yüksek olduğunu göstermiştir(346-348). Gratacaos ve arkadaşları da IL-6, TNF- $\alpha$  değerlerinin SpA hastalarında yüksek olduğunu göstermiş olmasına karşın, serum pro inflamatuvar ve ya anti inflamatuvar sitokin seviyesinde artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.(346-349). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil ettiğimiz AxSpA ile kontrol grubu arasında arteriyel

stiffness parametreleri açısından anlamlı fark saptamadık. Dahası AS ile non-radyografik AxSpA arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun durum hastaların efektif tedavi alması ve sıkı takibinden kaynaklanmış olabilir. Akut faz reaktanlarında olan serum CRP düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması da aktif inflamasyon olmadığının kanıtı olduğundan gruplar arasında fark olmaması normal karşılanabilir. Inger Jorid Berg ve ark. AS hastaları üzerinde yaptıkları 5 yıllık takipleri neticesinde CRP ve AS hastalık aktivite skoru ile Aix arasında anlamlı ilişki saptamışlardır(350). CRP ve yüksek hastalık aktivite skoru ile NDH(PWV) arasında anlamlı ilişki olmasa da yüksek NDH(PWV) değerlerine eğilim olduğu saptanmıştır. NDH(PWV) değerlerinin anlamlı yüksek saptanamamasının nedeni tip 2 istatistiki hasta olabileceğini öne sürmüşlerdir. Hatta hastaların kifoza olmasına bağlı olarak ölçümlerin etkilenmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. NSAİD alan grupta almayan gruba göre arteriyel sertlik parametrelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde DMARDS alan grupta da arteriyel stiffness parametrelerini almayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar(350). Genel popülasyonda NSAİD kullanımı ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki bilinmektedir, fakat Bakland ve ark. yaptıkları çalışmada arteriyel sertliğe yol açan inflamatuvar romatolojik hastalıklarda yetersiz NSAİD kullanmanın artmış kardiyovasküler risk ile ilişkisini göstermişlerdir.(351). Bizim çalışmamızda arteriyel stiffness parametreleri ile hastalık aktivite skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu durum hastaların iyi tedavi almaları yanında, çalışmaya arteriyel sertlik sebebi olabilecek hipertansif hiperlipidemik, diyabetik hastaların dahil edilmemiş olması olabilir.

Aktif inflamasyondan kaynaklanan reaktif oksijen radikallerinin damar, kemik ve kıkırdak dokunun temelini oluşturan kollajen doku üzerine etkileri bilinmektedir. Özellikle damar yapısı üzerinde oluşturduğu etkilerin neticesinde inflamasyon daha şiddetli olarak arteriyel sertlik meydana getirebileceği düşünülmektedir(362). Hastalık sürecindeki aktif inflamatuvar sürecin tedavi edilmesi ve oluşan oksidatif radikallerin azaltılmasının Aortik stiffness'ı azaltacağı düşünülmektedir(363). Buradan yola çıkarak hastalığın erken evrelerden itibaren sıkı takip edilmesi ve erken evrelerde tedaviye başlanması önem arz etmektedir. Serum proinflamatuvar sitokin seviyeleri normal olsa bile belirli aralıklarla arteriyel stiffness takibi yapılması ve NDH(PWV)>8 m/sn üzerinde ki hastalarda tedaviye başlanması kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini azaltabilir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada TNF –Alfa verilen hastaların 24 aylık takipleri sonrasında serum CRP seviyesi, hastalık aktivite

indeksleri, semptomları gerilemiş olsa da, arteriyel sertlik parametrelerinde anlamlı gerileme olmadığı görülmüştür(361). Bu durumda arteriyel sertliğin sadece aktif inflamatuvar sürece bağlı oluşan reaktif oksijen radikallerinden değil, kan şekeri , trigliserid , LDL kolesterol yüksekliği gibi metabolik parametrelerden de etkilendiğine kanaat getirilmiştir(352). Bizim çalışmamızda NDH(PWV) ile LDL kolesterol değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,19$   $p=0,03$ ). Çalışmaya hiperlipidemik hastaların dahil edilmemiş olması LDL kolesterol ile NDH(PWV) arasındaki yüksek derecede korele anlamlı ilişkiyi gölgelemiş olabilir. Ayrıca, HDL ve trigliserid değerleri ile arteriyel sertlik parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Erik Idaho ve ark. romatolojik hastaları üzerinde rosuvastatin tedavisi ve arteriyel sertlik üzerine yaptıkları çalışmada statin tedavisi alan hastalarda stiffness parametrelerinin ve FMD, karotid plak miktarının azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu durumun statinlerin endoteli yeniden restore etmek suretiyle endotelial fonksiyonları düzeltmesine ve plaklar üzerindeki stabilizan etkisine bağlı olduğunu düşünmekteler. Hastalar hiperlipidemik olmasalar bile kardiyovasküler açıdan yüksek risk grubundaki hastalara statin tedavisi başlanması düşünülmesinde fayda vardır (353). Endotel disfonksiyonunun aterojenik proste erken aşamayı temsil ettiği ve aterosklerotik plakların gelişimine katkıda bulunduğu, ayrıca lipoproteinlerin aterosklerozun başlamasında ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar ile, LDL-K , okside LDL-K gibi aterojenik lipoproteinlerin endotel ile etkileşimi sonucunda adezyon molekülleri, selektinler, serbest oksijen radikalleri ve apoptoziste artış meydana geldiği ve endotel bağımlı relaksasyonda bozulma olduğu ortaya konmuştur (354).

Literatürde hipertansiyon ve arteriyel stiffness arasında ki anlamlı ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin Christen ve ark. (355), Resnick ve ark. (356), Dart ve ark. (357), Bouthier ve ark. (358) ve Asmar ve ark. (359) kan basıncı yüksekliği ile arteriyel stiffness arasındaki anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basıncı ile Aix arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,19$ ,  $p=0,03$  ve  $r=0,30$ ,  $p=0,001$ ). Çalışmaya hipertansif hasta dahil etmemiş olmamız arteriyel stiffness değerlerinin daha yüksek çıkmamasının sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Resnick ve ark.'nın (360) yaptığı diğer bir çalışmada ise antihipertansif tedavi sonucu elde edilen kan basıncı düşüşü ile orantılı olarak arteriyel kompliyansda belirgin düzelme sağlanırken, kan basıncı düşüşünden

bağımsız olarak kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ek katkı sağladıklarını gösterdiler.

Hastalığa ve dolayısıyla inflamasyon maruz kalma süreci uzadıkça arteriyel sertlik artışı beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda arteriyel stiffness parametreleri(Aix) ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon mevcuttur ( $r=0,21$   $p=0,01$ ). Aix ile korele ilişki gösteren diğer bulgular ise bel çevresi ve VKİ(BMI) 'dir. Bel çevresi erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını gösterir (252). Birçok kardiyovasküler risk etmeni ve hastalıkları arteriyel sertliği etkilemektedir. Bunlardan başlıcaları hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendromdur. Bel çevresi artışı arteriyel sertlik için risk oluşturmaktadır. Nitekim çalışmamızda augmentasyon indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

### **13.KISITLILIKLAR**

1-Çalışmaya yeterli sayıda hasta dahil edilmemiş olması en önemli kısıtlılıktır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması istatistiki anlamlılığın daha düşük güçte olmasına yada yanlış negatif sonuçlara sebep olmuş olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile çalışma yapılması durumunda EYD ve arteriyel sertlik parametreleri ile hastalıklar arasındaki ilişki daha net izlenebilir.

2-Özellikle NDH(PWV)' inin periferik vasküler sistemden ziyade, santral arteriyel etkilenimi göstermesi önemli bir kısıtlılıktır. Birçok metabolik ve inflamatuvar hastalığın periferik , küçük damarları büyük damarlardan önce etkilediklerini bilmekteyiz. Analizlerin düşük anlamlı çıkması ya da etkilenim olmadığı yönünde saptanması gölgelenmiş bir sonuç olabilir.

3-Çalışmaya dahil edilen aktif hastalık sürecindeki hasta sayısı düşük tutulmuştur. Özellikle aktif hastalık döneminde arteriyel sertlik tetkiklerini tekrarlanması durumunda daha farklı ve anlamlı sonuçlar bulunabilir.

## 14. SONUÇLAR

1-Deneyimli ellerce yapıldığı zaman ekokardiyografik yöntem, epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçümü için kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir.

2- EYD kalınlığı Kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

3-Kronik inflamatuvar hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini incelemeye erken ateroskleroz göstergelerinden olan Nabız dalga hızı(PWV) ve Augmentasyon indeksi nin non-invaziv olarak aplanasyon tonometresi aracılığıyla ölçülmesi endotel disfonksiyonu zemininde aterosklerozu erken dönemde saptamamıza yardımcı olmaktadır. Bu hastalarda aterosklerozun erken dönemde tanınması gelecekte meydana gelebilecek olan kardiyovasküler olayları ön gördürmesi bakımından önemlidir.

4-Nonradyografik spondilartroz kolunda arteriyel stiffness parametrelerinin artmamış izlenmesi, hastalığın kardiyovasküler sistem üzerine yıkıcı etkilerinin henüz ortaya çıkmadığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

5-Kardiyovasküler mortalite nedeni olan aterosklerozun indirek göstergelerinden birisi olan epikardiyal yağ doku kalınlığı RA, AxSpA ve sağlıklı erişkin gruplar arasında anlamlı derecede farklılık oluşturmadığını saptadık. Bunun yanında AxSpA alt grupları olan AS ve non-radyografik aksiyel spondilartroz arasında AS lehine olacak şekilde istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşması nonradyografik AxSpA da kardiyovasküler etkilenimin diğer inflamatuvar hastalıklar kadar olmadığını kanıtı olarak değerlendirilebilir.

6-NDH(PWV) değerinin RA hastalarında diğer hastalardan daha yüksek saptanmış olmasına karşın, Aix değerleri arasında anlamlı fark saptanamamış olması da NDH(PWV) 'nin daha hassas bir ölçüm olmasından kaynaklanmaktadır. NDH(PWV), Aix 'inden daha değerli bir ölçümdür.

7-Biyoelektriksel yöntemle ölçülen toplam vücut yağ yüzdesinin RA kolunda daha yüksek saptanmış olması, bu hastaların kardiyovasküler etkilenim açısından daha sıkı takip edilmesi gerektiğinin bir göstergesidir.

Romatolojik inflamatuvar hastalıklarla, EYD kalınlığı ve arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki; söz konusu testlerin bir tarama testi olarak kullanılmasının faydalı olacağına ve aterosklerozun erken dönemde tanınmasına ve hastalıklara kardiyovasküler primer koruma tedavisi başlanması açısından önem arzedebilir.

## KAYNAKLAR

- (1) Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(Suppl. 2):3–12.
- (2) Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:88–95
- (3) Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 2001; 44:1467–9.
- (4) Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2010–9.
- (5) Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1690–7.
- (6) Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1524–9.
- (7) Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:673–9.
- (8) Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1309–13.
- (9) Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:8–17.
- (10) Sodergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundstrom E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R158.
- (11) Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1606–15.
- (12) del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737–45.
- (13) Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:435–42.
- (14) Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:e50–103.
- (15) Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–701.
- (16) Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak JF, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3216–25.
- (17) Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:8–14.
- (18) Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy

subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833–40.

(20) Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:217–24.

(21) McEwan P, Williams JE, Griffiths JD, Bagust A, Peters JR, Hopkinson P, et al. Evaluating the performance of the Framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 318–23.

(22) Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1860–5.

(23) Ruppert K, Roberts MS, Orchard TJ, Zgibor JC. Cardiovascular disease risk prediction in type 1 diabetes: accounting for the differences. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:234–7.

(24) Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ, et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;52:3039–44.

(25) Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012;110:420–4.

(26) Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.

(27) Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincon I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1211–20.

(28) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:366–71.

(29) Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1014–26.

(30) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012;60:556–62.

(31) Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111 [quiz 89–90].

(32) van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:389–97.

(33) Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013;72 (Suppl 3): A597–8 [Epub ahead of print].

(34) Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:349–58.

(35) Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8–17.

(36) Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.

(37) Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther* 2008;10:224.

(38) Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:99–106.

(39) Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy

- (40) Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaquero I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine* 2009;88:358-65.
- (41) Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:161-6.
- (42) Peters MJ, Visman I, Nielen MM, Van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69:579-81.
- (43) Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Yilmaz S, Gursay Y, Yildirim A, et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008;196:306-12.
- (44) Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
- (45) Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:710-4.
- (46) Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology* 2008;47:1203-7.
- (47) Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
- (48) Pieringer H. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:1319.
- (49) Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:283-6.
- (50) van Denderen JC, Peters MJ, van Halm VP, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:695-6.
- (51) van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH, Peters MJ, Huizer EE, Dijkmans BA, et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1324-30.
- (53) van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, Twisk JW, van der Paardt M, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473-7.
- (54) Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;5 Suppl 51:S80-4.
- (55) Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:358-62.
- (56) Baskan BM, Sivas F, Aktekin LA, Dogan YP, Ozoran K, Bodur H. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:1435-9.
- (57) Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008;35:398-406.
- (58) Soltesz P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko K, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009;28:655-62.
- (59) Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 2004;3:301-4.
- (60) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.

- (61) Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders, 2006.
- (62) Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9):1303-7.
- (63) Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(2):338-46.
- (64) Yasuaki S, Megumi U, Eiji Y, Naoko H. The relationship of gamma-glutamyltransferase to C-reactive protein and arterial stiffness. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2006: 345-350.
- (65) Wallberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N, Nyberg G, Rantapää Dahlqvist S. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008 Jan-Feb; 37(1):15.
- (66) Chin CW<sup>1</sup>, Tan RS, Thumboo J. Endothelial function and arterial stiffness assessment as early surrogate markers of vascular risk in patients with systemic lupus erythematosus. 2013 Mar-Apr;31(2):295-301. Epub 2012 Oct 30.
- (67) Pellerin D, Sharma R, Elliot P, Veyrat C. Tissue Doppler, Strain and strain rate echocardiography for the assessment of left and right ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89(3):9-17
- (68) Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 770-6.
- (69) Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 777-83.
- (70) Sampaio-Barros, P.D., et al., Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol*, 2001. 20(3): p. 201-6.
- (71) Sampaio-Barros, P.D., et al., Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol*. 37(6): p. 1195-9.
- (72) Schattenkirchner, M. and K. Kruger, Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol*, 1987. 6 Suppl 2: p. 83-6.
- (73) Poddubnyy, D., et al., Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 70(8): p. 1369-74
- (74) Wallis, D., et al., Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol*. 40(12): p. 2038-41.
- (75) Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218.
- (76) Struempell A. *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*. Leipzig, Vogel, 1884, Band 2, Teil 2. Pp 152-153.
- (77) Maksymowych WP. In: Özgöçmen S ed. *Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
- (78) Van Der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27:241-243.
- (79) Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; 24(3):496-499.
- (80) Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-2614
- (81) Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:909-912.
- (82) Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:641-649.
- (83) Strobel ES, Fristchka E. Case report and review of the literature: fatal pulmonary complications in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1997; 16:617-622.

- (84) Casserly JP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis-correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1997; 36:677-682.
- (85) Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008; 1109-1114.
- (86) Ramos-Remus G, Gomez-Vargas A, Henandez-Chavez A, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Russell AS. Two year follow up of anterior and vertical atlanto-axial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:507- 510.
- (87) Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: evidence for a non- HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis* 1998;57(4):263-264
- (88) Lai KN, Li PKT, Hawkins B, Lai FM. Ig A nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989;48:435-437.
- (89) Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23.
- (90) Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, deDios Canete J, Munoz-Gomez J. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic review of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24:912-915.
- (91) Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
- (92) Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-248.
- (93) Göksoy T. Ankilozan spondilit. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Dağıtım, 2002; 622-636.
- (94) Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 7:1039- 1045.
- (95) Braun J, Bollow M, Berlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalance of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58-67.
- (96) Khan MA, Skosey JL. Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In Samter M, eds.: *Immunological diseases*. Boston: Little Brown & Co, 1998;1509-1538.
- (97) Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2000; 1577-1591.
- (98) Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assesment of the efficacy of sacroiliac corticosteroids injections in spondyloarthropathies: adoubleblind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-770.
- (99) Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: established medical treatment, anti TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002;4:307-321.
- (100) Dougados M, van der Linden S, Juhlin R. Sulphasalazine in spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-627.
- (101) Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol* 1995;22:1104-1107.
- (102) Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Therapy of active ankylosing spondylitis with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2002;6(Supp 1):301-303.
- (103) Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-1356.
- (104) Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, Tzelepis GE. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(3):216-221.
- (105) O'Neill TW, Breshnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:705-706.
- (106) Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011; 78(5):451-455.

- (107) Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973;48:1014–1027.
- (108) Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997;127:621–629.
- (109) Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Möller E, Edhaq O. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med* 1988;85:12–18.
- (110) Qaiyumi S, Hassan ZU, Toone E. Seronegative spondyloarthropathies in lone aortic insufficiency. *Arch Intern Med* 1985;145:822–824.
- (111) Johnsen K, Mähönen M, Lunde P. Prevalence estimation and follow-up of aortic regurgitation subjects in a Norwegian Sami population. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:176–180.
- (112) Tucker CR, Fowles RE, Calin A, Poop RL. Aortitis in ankylosing spondylitis: early detection of aortic root abnormalities with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1982;49:680–686.
- (113) LaBresh KA, Lally EV, Sharma SC, Ho G JR. Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med* 1985;78:908–912.
- (114) Yıldırım A, Aksöyek S, Çalgüneri M, Oto A. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002; 21:129– 134.
- (115) Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1397–1404.
- (116) Alves MG, Espirito-Santo J, Querioz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alternations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1988; 39:567-571. 63
- (117) Hoppmann RA, Wise CM, Challa VR, Peacock JE. Subacute bacterial endocarditis in a patient with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(5):423-427.
- (118) Nitter-Hauge S, Otterstad JE. Characteristics of atrioventricular conduction disturbances in ankylosing spondylitis (Mb. Bechterew). *Acta Med Scand* 1981;210:197–200
- (119) Bergfeldt L, Edhag O, Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients. *Acta Med Scand* 1982;212:217–223.
- (120) Bergfeldt L, Möller E. Complete heart block. Another HLA-B27 associated disease manifestation. *Tissue Antigens* 1983; 21:385-390.
- (121) Bergfeldt L, Möller E. Pacemaker treated women with heart block have no increase in the frequency of HLA-B27 and associated rheumatic disorders in contrast to men. A sex linked difference in disease susceptibility. *J Rheumatol* 1986; 13:941-943.
- (122) Moller P. Atrioventricular conduction time in ankylosing spondylitis. Distribution of P-R intervals in patients and their relatives. *Acta Med Scand* 1985; 217:85-88.
- (123) Sahi SR, Winfield CR. Third degree heart block developing in an HLA-B27 positive individuals with a family history of ankylosing spondylitis. *Br J Pract* 1990; 44:794-795.
- (124) Bergfeldt L, Valin H, Edhag O. Complete heart block in HLA-B27 associated disease, electrophysiological and clinical characteristics. *Br Heart J*, 1984; 51:184-188
- (125) Toussiot E, Bahjaoui-Bouhaddi M, Poncet JC, Cappelle S, Henriët MT, Wendling D, Regnard J. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 1999; 58: 481–487.
- (126) Yıldırım A, Aksöyek S, Çalgüneri M, Aytemir K, Apras S, Kiraz S, Kabakçı G, Ovünc K, Oto A, Kes S. No evidence of cardiac autonomic involvement in ankylosing spondylitis, as assessed by heart rate variability. *Clinical Rheumatology*. 2001; 20:185–188.
- (127) Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol*, 2010; 99(12):803-808.
- (128) Borman P, Gökoğlu F, Kocaoğlu S, Yorgancıoğlu ZR. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. *Clin Rheumatol* 2008;10:1267-1273.
- (129) Lui NL, Thumboo J, Inman R. Cardiomyopathy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(4):564-569.
- (130) Pellerin D, Sharma R, Elliot P, Veyrat C. Tissue Doppler, Strain and strain rate

- echocardiography for the assesment of left and right ventricular systolic function. *Heart*2003;89(3):9-17.
- (131) Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams andWilkins,2005;1319-1333.
- (132) Reveille, J.D., J.P. Witter, and M.H. Weisman, Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64(6): p. 905-10.
- (133)Strand, V., et al., Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 65(8):p.1299-306.
- (134) Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1823-1828.
- (135) Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*2007;3(25):1-12.
- (136) Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H, Binder A, Ebringer A. Antibodies to Klebsiella pneumoniae lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*1998;37:1330-1333.
- (137) Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000; 1577-1591.
- (138) Davis JC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW,eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Philadelphia: Lippincott Williams andWilkins,2005:1319-1333.
- (139)Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:499-501.
- (140)Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2006.
- (141) Maksymowych WP. In: Özgöçmen S ed. *Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008
- (142) Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*1984;27(4):361-368
- (143) Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*,2005.52(4):p.1000-8.
- (144)Bodur, H., et al., Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatol Int*. 32(1): p. 169-76.
- (145) Ozgocmen, S., et al., Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 2009. 36(12):p.2830-3.
- (146) Aggarwal, R. and A.N. Malaviya, Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: factors and outcomes--an Indian perspective. *Clin Rheumatol*, 2009. 28(3):p.327-31.
- (147) Dincer, U., et al., Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol*, 2008. 27(4):p.457-62.
- (148) Feldtkeller, E. and J. Erlandsson, Definition of disease duration in ankylosing spondylitis.*RheumatolInt*,2008.28(7):p.693-6.
- (149) Khan, M.A., Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61 Suppl 3: p. iii3-7.
- (150) Feldtkeller, E., et al., Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2003. 23(2): p.61-6.
- (151) Çalgüneri, M., Ankilozan Spondilit. *T Klin İmmünol Romatol*, 2004. 4(1): p. 29-37.
- (152) Mau, W., et al., Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*, 1988. 15(7): p. 1109-14.
- (153) Said-Nahal, R., et al., The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies.ArthritisRheum*,2000.43(6):p.1356-65.

- (154) Sieper, J., et al., Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006;20(3):p.401-17.
- (155) Bennett, A.N., et al., Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(11):p.3413-8.
- (156) Rudwaleit, M., et al., The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*, 2009. 60(3): p. 717-2
- (157) Bennett, A.N., et al., Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 765-7
- (158) Braun, J., et al., Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(4): p. 1126-36.
- (159) Rudwaleit, M., et al., Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(6): p. 665-70.
- (160) Rudwaleit, M., et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 770-6.
- (161) Garrett, S., et al., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 1994. 21(12): p. 2286-91.
- (162) Calin, A., et al., A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*, 1994. 21(12): p. 2281-5.
- (163) Jenkinson, T.R., et al., Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*, 1994. 21(9): p. 1694-8.
- (164) Lukas, C., et al., Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(1): p. 18-24.
- (165) Fagerli, K.M., et al., Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 51(8): p. 1479-83.
- (166) Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998;supply1: 18-24
- (167) Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and scleroderma in Robins and Cotran Patologic Basis of Disease by Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2010;3121-5
- (168) Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin* 2002;18(4) :841-54
- (169) Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1821-3
- (170) Vogt T. Rheumatoid arthritis: clinical picture and important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005;62(5): 265-8
- (171) Derk CT. Rheumatoid arthritis: an update. *Del Med J* 2005;77(2): 59-63
- (172) Kelley WN; Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, 1997;851-951
- (173) Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 1: S31-8
- (174) Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130-6
- (175) Bendixen M, Frisch M. Risk factors of rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 2003;165(10):1020-3
- (176) Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(8):995- 1000
- (177) Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3:2497-2505.
- (178) O'Dell J.R.: Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011;341-7:2003-2014
- (179) Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5) :707-22

- (180) Dilşen N. Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzengin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları 2007;581-7:2709-2724.
- (181) Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, Tirpan K, Demir T, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22(4): 416-20.002;60(6):465-73
- (182) Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4 Suppl 3: 265-72
- (183) Harney S, Wordsworth BP. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. Tissue Antigens 2002;60(6):465-73
- (184) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(2): 269-
- (185) Cutolo M, Villaggio B, Cravioito C, Pizzorni C ve ark. Sex hormones and rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2002;1(5):284-981
- (186) Gümüşdiş G. Romatoid artrit. Editör: Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji El kitabı. İzmir: Güven Kitabevi; 2003: 214-21.
- (187) Harris ED Jr. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Farstein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. Kelly's Textbook of Rheumatology 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:967-1000
- (188) Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. Semin Cutan Med Surg 2007;26:100-107.
- (189) Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin immünol 1999;92:153-160.
- (190) Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow up report of tolerability and efficacy. Arthritis Rheum 2003; 48: 2019-2024.
- (191) Matteson EL, Turesson C. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology 4th ed. Philadelphia: Mosby- Elsevier, 2008:773-783.
- (192) Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. Scand J Rheumatol 2004;33:221-227.
- (193) Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, et I. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. Cardiology 1993;83:234-239
- (194) Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. Rheumatol Int 2004;24:141-146.
- (195) Mandell BF, Hoffman GS. Rheumatic Diseases and the Cardiovascular System. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds.). Braunwald's Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:2101-2116.
- (196) Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2008;58:667-677.
- (197) Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2009 ;8 :663-667.
- (198) Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "highgrade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003;108:2957-2963.
- (199) Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31:867-874.
- (200) Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;359:1173-1177.
- (201) Takkunen J, Vuopala U, Isomaki H. Cardiomyopathy in ankylosing spondylitis. Medical history and results of clinical examination in a series of 55 patients. Ann Clin Res 1970;2:106-112.
- (202) Ribeiro P, Morley KD, Shapiro LM, Garnett RA, Hughes GR, Goodwin JF. Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiter's disease. Eur Heart J 1984; 5:419-422.
- (203) Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, Revell PA, Shapiro

- LM, Swettenham KV. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet* 1987; 1:995-998
- (204) Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:227-232.
- (205) Çalışkan M, Erdoğan D, Güllü H, Yılmaz S, Gürsoy Y, Yıldırım A, Yücel E, Müderrisoğlu H. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008; 196:306- 312.
- (206) Okan T, Sarı I, Akar S, Cece H, Göldeli O, Güneri S, Akkoç N. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography*, 2008; 25(1):47-56
- (207) Ha SJ, Kim WS, Hwang SJ, Woo JS, Shon IS, Bae JH, Kim KS. A case of systemic amyloidosis following ankylosing spondylitis associated with congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:542-547.
- (208) Fujito T, Inoue T, Hoshi K, Hatano H, Kamishirado H, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S, Takabatake Y, Uehara Y. Systemic amyloidosis following ankylosing spondylitis associated with congestive heart failure: a case report. *Jpn Heart J* 1995; 36:681-688.
- (209) Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17:524-530.
- (210) Chau EM, Chow WH, Wang E, Kwong YL. Cardiac amyloidosis: experience in a tertiary cardiac referral centre. *Int J Cardiol* 2008; 124:264-266.
- (211) Child JS, Levisman JA, Abbasi AS, MacAlpin R. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy: a report of seven cases due to amyloid. *Chest* 1976; 70:726-731.
- (212) Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenzieri A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:155-164.
- (213) Shah A, Askari AD. Pericardial changes and left ventricular function in ankylosing spondylitis. *Am Heart J* 1987;113(6):1529-1531.
- (214) Erkan L, Uzun O, Findik S, Atıcı AG, Özkaya S. Isolated pleural and pericardial effusion in a patient with ankylosing spondylitis. *Respir Med* 2007; 101(2):356-8
- (215) Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol* 2011; 27(2):174-182.
- (216) Bergfeldt L, Edhag O, Holm G, Norberg R. Platelet aggregating activity in serum from patients with HLA-B27 associated rheumatic and cardiac disorders. A possible link to the proliferative vascular changes. *Br Heart J* 1991; 65:184-187.
- (217) Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33:2167-2172.
- (218) Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1131- 1135.
- (219) Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85
- (220) Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice. Cardiovas Med* 2005;2:536-43
- (221) Taguchi R, Takasu J, Itani I, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157:203 -9.
- (222) Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol* 1989;94B:225- 32
- (223) Nelson RH, Prasad A, Lerman A, et al. Myocardial uptake of circulating triglycerides in non-diabetic patients with heart disease. *Diabetes* 2007;56:527 - 30.
- (224) Gollasch M, Dubrovskaya G. Paracrine role for periaortic adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:647 - 53.
- (225) Schejbal V. Epicardial fat on the right ventricle-morphology, morphometry and functional

significance. *Pneumologie* 1989;43:490 -9.

(226) Duflo J, Virmani R, Rabin I, et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J* 1995;130:306 - 13.

(227) Iacobellis G, Ribando MC, Assal F, et al. Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.

(228) Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2006 [in press].

(229) Iacobellis G et al. (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310

(230) Iacobellis G et al. (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168

(231) Schejbal V (1989) Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 43: 490–499

(232) Wei M et al. (1997) Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study. *Obes Res* 5: 16–23

(233) Ross R et al. (1994) Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr* 59: 1277– 1285

(234) Kamel EG et al. (2000) Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intraabdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 8: 36–42

(235) Bonora E et al. (1995) Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 44: 1617–1625

(236) Iwao S et al. (2001) Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? *Obes Res* 9: 685–695

(237) Ribeiro-Filho RR et al. (2003) Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 11: 1488–1494

(238) Pontiroli AE et al. (2002) Ultrasound measurement of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese patients before and after laparoscopic adjustable gastric banding: comparison with computerized tomography and with anthropometric measurements. *Obes Surg* 12: 648–651

(239) *Hurt's The Heart*. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık. 1. Basım. S: 2002; 1065- 109.

(240) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.

(241) Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5.

(242) *Mayo clinic Cardiology Concise Textbook*, Joseph G. Murphy, MD; Margarer A. Lloyd, MD. Üçüncü baskı, 2005 sayfa 687-781.

(243) Cotran R. S, Stanley L. Robbins, Kumar V. MD, *Basic pathology* fifth edition, Türkçesi Prof. Dr. Uğur Çevikbaş; Nobel Tıp Kitabevi, 1995; sayfa 277-304.

(244) *Mayo clinic Cardiology review* Joseph G. Murphy, MD second edition, the Endothelium sayfa: 99-106

(245) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.

(246) Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999; (supp T): T19-T26

(247) *Mayo clinic Cardiology review* Joseph G. Murphy, MD second edition, the Endothelium sayfa: 100-101

(248) WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. (Geneva: World Health Organisation, 1998; WHO/NUT/NCD/98:1.

(249) Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 7-14.

- (250) Garrow JS, Webster J. Qutelet's index ( $W/H^2$ ) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-53.
- (251) Tagliaferi M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001 ;9: 196-201.
- (252) Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul; 2003.
- (253) Lapidus L, Bengtson C, Larsson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1261-63.
- (254) Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 83-109.
- (255) Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: The Mechanics of the Circulation. New York, Oxford University Press, 1978 ,pp243-349.
- (256) Nichols WW, O'Rourke M: Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, ed 4. London, Arnold, 1998, pp54-401.
- (257) Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107: 2864-2869.
- (258) Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281: 634– 639;1999.48
- (259) Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, and Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103: 1245–1249;2001.
- (260) Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 96: 4254-4260;1997.
- (261) Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986;2001.
- (262) Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803;2001.
- (263) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434 –2439;1999.
- (264) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremadura B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352: 1347–1351;1998.
- (265) Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415;1997.
- (266) Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262;2002.47
- (267) Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ: Microcirculation in Hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001;104: 735-740.
- (268) Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh H: Non-invasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26: 503-508.
- (269) Langille BL: Remodelling of developing and mature arteries: endothelium, smooth muscles and matrix. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21: 11-17.
- (270) Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107: 490–497.
- (271) Li Z, Froehlich J, and Galis ZS. Increased expression of matrix metalloproteinase–2 in the

- thickened intima of aged rats. *Hypertension* 33: 116;1999.
- (272) Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170 – 175;1998.
- (273) Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 275:39027–52 39031;2000.
- (274) Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54;2000.
- (275) Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen I attice. *Diabetologia* 44: 433– 436;2001.
- (276) Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 4: 228 –237; 2002.
- (277) Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2: 430–436;2000.48
- (278) Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxidemediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 93: 519 –525;1997.
- (279) Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141–1146;1999.
- (280) Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 124:249 –260;1996.
- (281) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Savletti A. Agerelated reduction of NO availability and oxidative stres in humans. *Hypertension* 38: 274 – 279 2001.
- (282) Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavra H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension* 2000;36: 477– 483.
- (283) Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, Hanon O, LabatC, Cambien F, Benetos A. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in nevertreated hypertensives. *Am J Hypertens* 14: 755–760;2001.54
- (284) Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, Ralston SH, Montgomery HE, Gallagher AM, McGuigan FE, Davey SG, Savage M, Humphries SE, Young IS. Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension* 38: 444–448; 2001.
- (285) Schut AF, Janssen JA, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, Witteman JC, van Duijn CM. Polymorphism in the promoter region of the insulin like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 34: 1623–1627;2003.
- (286) O'Rourke MF. *Arteryel Function in Health and Disease*. Edinburgh:Churchill 1982.
- (287) Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity inthe proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 10:327–335,1972.
- (288) Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al: A. Aortic stiffness is an independent predictor of allcause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37:1236-1241,2001.
- (289) Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
- (290) Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH*. 2003;16: 356-362.
- (291) Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier; 1999. p. 17-19.
- (292) Lemogoum D, Flores G, Van den AbeeleW, 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.
- (293) Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
- (294) Chen C-H, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.
- (295) Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
- (296) Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461–1466.
- (297) Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
- (298) Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and artery stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–3
- (299) Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age- related changes in the human artery pulse. *Circulation* 1989;80:1652- 1659
- (300) Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4:405-417,1970.
- (301) Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central artery pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270,2000.
- (302) Levy BI Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ:Microcirculation in Hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001;104:735-740
- (303) Stefanidis C, Wooley CF, Dush CA et al. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation *J. Cardiol* 1988; 18:78-82
- (304) Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central artery pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270,2000.
- (305) C Vlachopoulos K Aznaouridis, C Stefanadis Clinical appraisal of artery stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006;92:1544–1550. doi: 10.1136/hrt.2005.067025
- (306) Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Impedance for body composition. Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224
- (307) Jebb SA, Elia M. Techniques for the measurement of body composition: A practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 611-621.
- (308) Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann Nutr Metab* 2000; 44: 243-248.
- (309) Özçelik O, Çolak R, Ayan V, Aslan M. Adolesanların vücut bileşimlerinin değerlendirilmesinde vücut kütle indeksi ve biyoelektrik impedans analizinin karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2002; 7: 865-870.
- (310) Salinari S, Bertuzzi A, Mingrone G, Capristo E, Scarfone A, Greco AV, Heymsfield SB. Bioimpedance analysis: a useful technique for assessing appendicular lean soft tissue mass and distribution. *J Appl Physiol.* 2003; 94(4): 1552-6.
- (311) Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG, Stock MJ, editörler. *Klinik Obezite*. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2000: 18-49.
- (312) Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 436-448.
- (313) Gündoğ M. Şişmanlığın Tedavisinde Kullanılan Bilimsel Diyetler. Şişmanlık Çeşitli Hastalıklarla Etkileşimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar, Arslan, P(ed.), Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını:4, Ankara, 1993.
- (314) Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical Impedance and body composition: Present status and future directions. *Nutr Rev* 1994; 52: 123-131.
- (315) Ellis KJ. Selected Body Composition Methods Can Be Used in Field Studies. *J Nutr.* 2001

May;131(5):1589-95.

(316) Atar A. (2005). Obezlerde Plazma Lipid Düzeyleri ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, İstanbul.

(317) Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson. R.N. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(2): 403-4.

(318) Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(3): 524-532.

(319) Nuñez C, Gallagher D, Visser M, Pi-Sunyer FX, Wang Z, Heymsfield SB. Biopedance analysis: Evaluation of leg to leg system based on pressure contact food-pad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 524-53

(320) Tan YX, Nuñez C, Sun Y, Zhang K, Wang Z, Heymsfield SB. New electrode system for rapid whole-body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 1269-1273.

(321) Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 423-427.

(322) Küçükerdönmez Ö. (4–6 Mayıs 2007). Şişmanlığı Saptamada Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi Sertifika Programı, Abant –Bolu

(323) Norgan NG. Laboratory and field measurements of body composition, *Public Health Nutrition*, 2005; 8(7A): 1108-1122.

(324) Ellis KJ. Human Body Composition: In Vivo Methods, *Physiological Reviews* 2000; 80(2): 650-671.

(325) Sifil A, Çavdar C, Yeniçerioğlu Y, Çömlekçi A, Çamsan. Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki uygulama alanları *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002; 3:162-165.

(326) Guo SS, Chumlea WC, Cookram DB. Use of statical methods to estimate body.

(327) Uysal, A. (2005). Obez Olgularda Obezite İle Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, T.C., Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul.

(328) Erselcan T. Vücut bileşen analizi ve klinik uygulamalar. *Türk J Nucl Med.* 2001; 10: 149-167.

(329) Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct; 23(5): 1226-43.

(330) Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003 Jul; 6(4): 387-93.

(331) Erdem Fatma, Koç Bünyamin et al. Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis. *African Health Sciences Vol 15 Issue 2, June 2015*

(334) Hatice Resorlu et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with ankylosing spondylitis. Received: 21 January 2014 /Revised: 26 February 2014 /Accepted: 28 February 2014 /Published online: 21 March 2014 # Clinical Rheumatology 2014

(335) Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F et al (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168

(336) Gastaldelli A, Basta G (2010) Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:481–490

(337) Ormseth ve ark. Epicardial Adipose Tissue is Associated with Cardiometabolic Risk and the Metabolic Syndrome in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 September ; 65(9): 1410–1415. doi:10.1002/acr.22027

(338) Cece H, Yazgan P, Karakas E et al (2011) Carotid intima–media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med* 34:225–231

(339) Bodnar N, Kerekes G, Seres I et al (2011) Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 38:723–729

(340) Marcos M.ve ark. Epicardial Fat Thickness as Cardiovascular Risk Factor and Therapeutic Target in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biological and Nonbiological Therapies

- (341) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357
- (342) Charalambos Vlachopoulos, Konstantinos Aznaouridis, Dimitrios Terentes-Printzios : Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. (*Hypertension*. 2012;60:556-562.)
- (343) Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for nical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:224-34.
- (344) SaraR.Schoenfeld,MDa,ShanthiniKasturi:Theepidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE:Asystematic review *Arthritis and Rheumatism* 43 (2013) 77–95
- (345) Sungha Park and Edward G. Lakatta : Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. *Yonsei Med J* 53(2):258-261, 2012
- (346) Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1beta, TNFalpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002;69:463–7.
- (347) Toussirot E, Lafforgue P, Boucraut J, Despieds P, Schiano A, Bernard D, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factoralpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 1994;13:175–80.
- (348) Claudepierre P, Rymer J-C, Authier F-J, Allanore Y, Larget-Piet B, Gherardi R, et al. A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997;36:400–6.
- (349) Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1beta and IFNgamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–31.
- (350) Inger Jorid Berg ve ark. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up . Berg IJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1562–1566. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206773
- (351) Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921–5.
- (352) Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology* 2012;51:910–14
- (353) Eirik Ikdah Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. Ikdahl et al. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:279 DOI 10.1186/s13075-015-0795-y
- (354) Rader DJ, Dugi KA. The endothelium and lipoproteins: insights from recent cell biology and animal studies. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(5):521-8.
- (355) Christen AI, Sanchez RA, Baglivo HP. Non-invasive assessment of systemic elastic behaviour in hypertensive patients: analysis of possible determinants. *Med Prog Technol*. 1997; 21(Suppl): 5-11.61
- (356) Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997; 30: 654-659.
- (357) Dart A, Silagy C, Dewar E. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J*. 1993; 14: 1465-1470.
- (358) Bouthier JD, De Luca N, Safar ME. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J*. 1985; 109: 1345-1352.
- (359) Asmar R, Topouchian J, Pannier B. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens*. 2001; 19: 813 818.
- (360) Resnick LM, Lester MH. Differential Effects of Antihypertensive Drug Therapy on Arterial Compliance. *AJH*. 2002; 15: 1096-1100.
- (361) Lai-Shan Tam ve ark. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial *Rheumatology*

2014;53:1065\_1074 doi:10.1093/rheumatology/ket469 Advance Access publication 5 February 2014

(362) Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004;109:520–5.

(363) Tsuji T, Mizushige K, Noma T, Murakami K, Miyatake A, Kohno M. Improvement of aortic wall distensibility and reduction of oxidative stress by pioglitazone in prediabetic stage of Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:429–34.

(364) Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, Voon WC, Sheu SH, Lai WT. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Feb;32(2):268–74.

(365) Black D, James WPI, Besser GM. *Obesity* J R Coll Physicians London. 1983; 17: 5–65.

**TEZ REFERANS NO: 10106101**