



T. C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA ENDOTELYAL  
DİSFONKSİYON VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN KAROTİS  
İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (CİMT) VE AKIM ARACILI  
DİLATASYON (FMD) ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ONUR ŞAHİN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MERYEM CAN

İSTANBUL – 2024

## **I. BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Onur ŞAHİN



## II. ÖNSÖZ

Kendisini eğitime ve asistanlarına adanmış, bizlere her zaman baba şefkatiyle yaklaşan, bilgisiyle ve hala bitmeyen öğrenme azmiyle örnek olan bölüm başkanımız Prof.Dr. Ali MERT hocama,

Her zaman öğretme çabasıyla dolu, iş yükümüz içerisinde motivasyonumuzu kaybetmememiz için bize ilham olan, tezimin her aşamasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Meryem CAN hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca bildikleriyle ve nosyonlarıyla bizi şekillendiren, tecrübelerini paylaşarak iyi uzmanlar olarak yetişmemize vesile olan tüm bölüm hocalarıma,

Tez sürecinde hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, her zaman pozitif ve çalışkan arkadaşım Nesli KIRMIZIDEMİR’e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, hem zor ve yorucu zamanlarda hem de iyi günlerde yanımda bulduğum, dahiliyeye gönül vermiş tüm asistan arkadaşlarıma,

Çocukluğumdan beri her kararımın arkasında olup bana yol gösteren, yanımda olduklarını ve sevgilerinin sıcaklığını her daim hissettiğim, her başarımda gururlanan canım annem ve babam Emine ve Şeref’e,

İlkokul sıralarından arkadaşım, liseden sevgilim, beni olduğum kişi yapan ve varlığı için sonsuz şükran duyduğum, hayatımdaki her iyi şeyde katkısı olan güzel eşim Zehra’ya,

Onunla geçireceğim değerli vakitten almama rağmen “ders çalışıyorum” dediğimde bana anlayış gösteren, hayatımın neşesi ve mutluluk kaynağı oğlum Kıvanç’a,

En içten ve samimi teşekkürlerimi sunarım.

### III. İÇİNDEKİLER

|                                     | Sayfa No. |
|-------------------------------------|-----------|
| I. BEYAN .....                      | i         |
| II. ÖNSÖZ .....                     | ii        |
| III. İÇİNDEKİLER .....              | iii       |
| IV. KISALTMALAR .....               | v         |
| V. TABLOLAR LİSTESİ .....           | vii       |
| VI. ŞEKİLLER LİSTESİ .....          | viii      |
| VII. EKLER LİSTESİ .....            | ix        |
| VIII. ÖZET .....                    | x         |
| IX. ABSTRACT .....                  | xii       |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....              | 1         |
| 2. GENEL BİLGİLER .....             | 2         |
| 2.1 Aksiyel Spondiloartropati ..... | 2         |
| 2.1.1 Tanım .....                   | 2         |
| 2.1.2 Epidemiyoloji .....           | 2         |
| 2.1.3 Patogenez .....               | 3         |
| 2.1.4 Klinik .....                  | 7         |
| 2.1.5 Komorbiditeler .....          | 8         |
| 2.1.6 Tanı .....                    | 9         |
| 2.1.7 Laboratuvar .....             | 11        |
| 2.1.8 Görüntüleme .....             | 12        |
| 2.1.9 Tedavi .....                  | 13        |
| 2.1.10 Biyolojik Ajanlar .....      | 14        |

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.11 Diğer Biyolojik Ajanlar .....                                       | 15        |
| 2.1.12 Diğer DMARD'lar.....                                                | 15        |
| 2.2 AS Hastalarında Kullanılan Hasta Temelli Değerlendirme Ölçekleri.....  | 16        |
| 2.2.1 BASDAI .....                                                         | 16        |
| 2.2.2 BASFI .....                                                          | 17        |
| 2.2.3 ASQoL .....                                                          | 17        |
| 2.2.4 ASDAS-CRP .....                                                      | 18        |
| 2.3 Endotelial Disfonksiyon ve Subklinik Ateroskleroz ile AS ilişkisi..... | 18        |
| 2.3.1 CIMT .....                                                           | 20        |
| 2.3.2 FMD.....                                                             | 20        |
| <b>3. MATERYAL METOD.....</b>                                              | <b>22</b> |
| 3.1 Çalışma ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi, Verilerin Toplanması.....    | 22        |
| 3.2 CIMT ve FMD Ölçümlerinin Yapılması .....                               | 22        |
| 3.3 İstatistiksel Analiz.....                                              | 23        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                   | <b>25</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                   | <b>31</b> |
| <b>6. SONUÇ .....</b>                                                      | <b>37</b> |
| <b>7. KAYNAKÇA .....</b>                                                   | <b>38</b> |
| <b>8. EKLER .....</b>                                                      | <b>43</b> |

## IV. KISALTMALAR

**CIMT:** Karotis İntima Media Kalınlığı (Carotid Intima Media Thickness)

**FMD:** Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation)

**AS:** Ankilozan Spondilit

**CRP:** C-reaktif protein.

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık

**NO:** Nitrik Oksit

**SpA:** Spondiloartrit

**ReA:** Reaktif Artrit

**PsA:** Psöriyatik Artrit

**IBD:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı (Inflammatory Bowel Disease)

**axSpA:** Aksiyal Spondiloartrit

**r-axSpA:** Radyografik Aksiyal Spondiloartrit

**nr-axSpA:** Non-radyografik Aksiyal Spondiloartrit

**ASAS:** Assesment of Spondyloarthritis, International Society

**HLA-B27:** Human Leukocyte Antigen - İnsan Lökosit Antijeni 27

**RA:** Romatoid Artrit

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**TNFi:** Tümör nekroz faktör inhibitörleri

**IL:** İnterlökin

**CD:** Cluster of Differentiation

**MHC:** Major Histocompatibility Complex

**NK:** Natural Killer

**SI:** Sakroiliak

**TME:** Temporomandibular Eklem

**BMD:** Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)

**AKS:** Akut Koroner Sendrom

**NSAID:** Non-Steroid Anti Inflatuar Drugs

**DMARD:** Drug Modifying Antirheumatismal Drugs

**ESR:** Eritrocyte Sedimentation Rate (eritrosit sedimentasyon hızı)

**MR:** Manyetik Rezonans

**ACR:** American Collage of Rheumatology

**JAK:** Janus Kinaz

**BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi

**BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Functional Index

**ASQoL:** Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği

**ASDAS-CRP:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skorlaması

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**DM:** Diyabetes Mellitus

**HT:** Hipertansiyon

**CCA:** Common Carotid Artery

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences

**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri

**HDL:** High Density Lipoprotein

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**TK:** Total Kolesterol

**TG:** Trigliserit

## V. TABLOLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                                  | Sayfa No. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1:</b> Ankilozan spondilit hastalarının sosyodemografik özelliklerinin dağılımı.....                                                                    | 26        |
| <b>Tablo 2:</b> Biyokimyasal ve hastalık aktivitesi değerlendirme ölçeklerinin sonuçları .....                                                                   | 28        |
| <b>Tablo 3:</b> AS hastaları ve kontrol gruplarında yapılan FMD ve CIMT ölçümlerinin karşılaştırmaları.....                                                      | 29        |
| <b>Tablo 4:</b> AS hastaları grubunda olup kardiyovasküler risk faktörü olan/olmayan hastaların FMD, CIMT (sağ), CIMT (sol) ölçümlerinin karşılaştırılması ..... | 29        |
| <b>Tablo 5:</b> Ultrason ölçümleri, hasta ilişkili parametreler ve hastalık karakteristiklerinin korelasyon analizleri.....                                      | 30        |



## VI. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No.

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: AS patogeneğinde rol oynayan faktörler.....                                                      | 6  |
| Şekil 2: AS için ASAS Klasifikasyon Kriterleri.....                                                       | 11 |
| Şekil 3: A.Grade 0 sakroileit, B. Grade 1-2 sakroileit, C. Grade 3 sakroileit, D. Grade 4 sakroileit..... | 13 |



## VII. EKLER LİSTESİ

Sayfa No.

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Ek 1:</b> Hasta Değerlendirme Formu.....                                       | 43 |
| <b>Ek 2:</b> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).....     | 46 |
| <b>Ek 3:</b> Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).....            | 47 |
| <b>Ek 4:</b> The Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL).....              | 48 |
| <b>Ek 5:</b> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – CRP (ASDAS-CRP)..... | 49 |



## VIII. ÖZET

### **Ankilozan Spondilit Hastalarında Endotelyal Disfonksiyon ve Subklinik Aterosklerozun Karotis İntima Media Kalınlığı (CİMT) ve Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü ile Değerlendirilmesi**

Ankilozan spondilit (AS), esas olarak aksiyel iskeleti etkileyen, periferik ve ekstra-artiküler tutulumun da olduğu kronik sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. AS hastalarının genel nüfusa kıyasla artmış bir mortalite riski bulunmakta olup, yapılan çalışmalarda yaklaşık %60'lık bir oranla akut koroner olay riskinde ve %50'lik bir oranla inme riskinde artış saptanmıştır. Kronik romatizmal hastalıkların aterosklerotik süreci hızlandığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ateroskleroz ve inflamasyon arasındaki bağlantı, büyük hasta serileri üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmalar, özellikle C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının serum seviyeleri ve hastalık aktivitesi ile akut miyokard enfarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalık riskinin arttığını göstermiştir.

Subklinik aterosklerozun varlığı, karotis intima-media kalınlığı (CİMT) ve akım aracılı dilatasyon (FMD) gibi non-invaziv ultrasonografik araçlar kullanılarak tespit edilebilir. Bu yöntemler, aterosklerozun erken belirteçleri olan endotel hasarı ve disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Prospektif ve retrospektif çalışmalar, endotel fonksiyonunun ve arter duvarı morfolojisini değerlendirmenin, ateroskleroz riski yüksek olan hastaları belirlemede ve kardiyovasküler olayların gelişim riskini tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, romatoid artrit ve psoriatik artrit hastalarının karotis duvarının artmış CİMT ve FMD anormalliklerine sahip olduğunu göstermiştir. AS'de artmış subklinik ateroskleroz prevalansının CİMT ve FMD değerlendirmesi ile korele olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak AS hastalarında segmental karotis İMT ve brakial arter FMD'nin araştırılması ve bunların hastalık aktivitesi ve engellilik indeksleri ile olası korelasyonlarının incelenmesidir. Çalışma AS'nin tipik kronik inflamatuvar sürecinin varlığında, kardiyovasküler risk faktörlerinin olmamasına rağmen subklinik aterosklerozun gelişebileceğini ve bunun CİMT ve FMD ölçümleriyle erken saptanabileceğini öngörmektedir. Bu bağlamda geliştirilecek yeni takip modaliteleri ile AS'li hastaların komorbiditelerini azaltmak ve mevcut çalışmalara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit (AS), Endotel Disfonksiyonu, Subklinik Ateroskleroz, Karotis İntima-Medya Kalınlığı (CIMT), Akım Aracılı Dilatasyon (FMD), Kardiyovasküler Risk



## **IX. ABSTRACT**

### **Evaluation of Endothelial Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis Patients through Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) and Flow-Mediated Dilation (FMD) Measurements**

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic inflammatory disease that primarily affects the axial skeleton, with possible peripheral and extra-articular involvement. AS patients have an increased mortality risk compared to the general population, with studies indicating approximately a 60% increase in the risk of acute coronary events and a 50% increase in the risk of stroke. It has been demonstrated that chronic rheumatic diseases accelerate the atherosclerotic process and increase cardiovascular morbidity and mortality. The link between atherosclerosis and inflammation has been supported by observational studies on large patient cohorts. These studies have shown that serum levels of acute phase reactants, such as C-reactive protein (CRP), and disease activity are associated with an increased risk of acute myocardial infarction, stroke, and peripheral vascular disease.

The presence of subclinical atherosclerosis can be detected using non-invasive ultrasonographic tools, such as carotid intima-media thickness (CIMT) and flow-mediated dilation (FMD). These methods are closely related to endothelial damage and dysfunction, which are early markers of atherosclerosis. Prospective and retrospective studies have shown that evaluating endothelial function and arterial wall morphology can be useful in identifying patients at high risk of atherosclerosis and predicting the likelihood of cardiovascular events. Recent studies have demonstrated that patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis exhibit increased carotid wall CIMT and FMD abnormalities. Other studies have also shown that the prevalence of increased subclinical atherosclerosis in AS correlates with CIMT and FMD assessments.

The aim of this study is to investigate segmental carotid IMT and brachial artery FMD in AS patients, independent of cardiovascular risk factors, and to examine their potential correlations with disease activity and disability indices. The study hypothesizes that subclinical atherosclerosis can develop in AS patients despite the absence of cardiovascular risk factors, and this can be detected early through CIMT and FMD measurements. The study aims to reduce comorbidities in AS patients and contribute to existing research by developing new follow-up modalities in this context.

**Keywords:** Ankylosing Spondylitis (AS), Endothelial Dysfunction, Subclinical Atherosclerosis, Carotid Intima-Media Thickness (CIMT), Flow-Mediated Dilation (FMD), Cardiovascular Risk



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), primer olarak aksiyel iskelet sistemini tutan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin en bilinen semptomları spinal vertebranın inflamasyonu ve füzyonuna bağlı gelişen ağrı ve hareket katılığıdır. Ancak yapılan çalışmalar AS hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin de artmış olduğunu göstermektedir (1–3). Bu artmış risk AS hastalarının morbidite ve mortalitesine katkı sağladığı için endişe vericidir.

AS tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha sık gelişmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar kompleks ve tam olarak netleştirilememiştir. Ancak AS'nin karakteristik özelliği olan kronik sistemik inflamasyonun aterosklerotik süreçleri hızlandığı bilinmektedir (4). Bu da KVH'ların beklenenden erken gözükmesine sebep olmaktadır. Endotelial disfonksiyon da hem ateroskleroz gelişiminde hem de erken KVH gelişiminde benzer bir rol oynamaktadır(5). AS'de görülen devamlı inflamasyonun damar endotelinde yol açtığı hasarın disfonksiyonu tetiklediği düşünülmektedir.

Ateroskleroz sinsi gelişen ama uzun dönem sonuçları itibariyle ciddi olumsuz etkilere sebep olabilen bir süreçtir. Bu yüzden AS hastalarında erken ateroskleroza ve dolayısıyla KVH gelişim riskini gösterecek güvenilir, non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesi kritik önem arz etmektedir. Bu konuda gelecek vaat eden iki yöntem karotis intima media kalınlığı (CIMT) ölçümü ve akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümüdür (6) (7). CIMT karotis arter duvarı kalınlığının yüksek çözünürlüklü ultrason cihazlarıyla ölçülmesiyle elde edilir ve subklinik aterosklerozun direkt bir göstergesidir (8,9) FMD ise brakial arterin shear strese karşı gösterdiği NO aracılı dilatasyonu ultrason cihazlarıyla ölçerek endotel fonksiyonunu değerlendirir (10,11)

Bu çalışmanın temel amacı CIMT ve FMD ölçümlerinin AS hastalarındaki KVH riskini erken tespit etmekte kullanılıp kullanılamayacağını göstermektir. KVH açısından yüksek risk taşıyan hastalar bu yöntemlerin kullanılmasıyla erken tespit edilebilirse zamanında ve hedefe yönelik müdahaleler ile hastaların KVH yükünü ve dolayısıyla buna bağlı mortalite ve morbiditesini azaltmak mümkün olacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Aksiyal Spondiloartropati**

#### **2.1.1 Tanım**

Spondiloartrit (SpA), klinik özellikler, genetik ilişkiler ve patojenik mekanizmalar açısından birbiriyle örtüşen bir dizi hastalığı ifade eder. Klasik tanımlamalar ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ile ilişkili artrit, juvenil spondiloartrit (JSpA) ve tanımlanamayan SpA'yı içerir. Bu bozukluklar genel olarak spondiloartrit olarak sınıflandırılır.

Aksiyal spondiloartrit (axSpA), esas olarak aksiyel iskeleti etkileyen, periferik eklemleri ve ekstraartiküler yapıları değişken derecede içerebilen yaygın inflamatuvar bozuklukları tanımlamak için kullanılan güncel terimdir. AxSpA terimi, klasik olarak ankilozan spondilit (AS) olarak adlandırılan ve şimdi radyografik aksiyal spondiloartrit (r-axSpA) olarak kabul edilen hastalar ile radyografik bulgu görülmeyen ancak benzer kliniğe sahip nonradyografik axSpA (nr-axSpA) hastalarını kapsar. AxSpA'nın tanısı ve radyografik / non-radyografik ayrımı 2009'da formülize edilen ASAS sınıflama kriterleriyle netleştirilmiştir (12)

#### **2.1.2 Epidemiyoloji**

Son 20 yılda yetişkin AS prevalansı yaklaşık %0.17'dir (%0.02–%0.5). Spesifik olarak aksiyel spondiloartriti (ax-SpA) ele alan az sayıda çalışmada, prevalans AS'nin yaklaşık 1.3 ila 2 katı daha yüksektir. AS, histokompatibilite antijeni HLA-B27 ile dikkat çekici bir korelasyon gösterir ve dünya çapında HLA-B27'nin prevalansı ile orantılı bir şekilde görülür. Kuzey Amerika beyazlarında HLA-B27 prevalansı %6 iken, AS hastalarında %80–%90 arasındadır. Demografik anketlerinde, HLA-B27 pozitif olan yetişkinlerde AS %1–%6 oranında bulunurken, AS hastalarının HLA-B27 (+) yetişkin birinci derece akrabaları arasında prevalans %10–%30 arasındadır. Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı yaklaşık %65'tir. AS'ye yatkınlık büyük ölçüde genetik faktörler tarafından belirlenir ve HLA-B27 genetik bileşenin yaklaşık %20'sini oluşturur. Nr-axSpA'da HLA-B27 prevalansı r-axSpA'ya kıyasla daha düşüktür ve kadınlarda görülme oranı daha yüksektir. Nr-axSpA gelişimine katkı sağlayan non-HLA gen



lokusları hakkında az bilgi mevcuttur ve bu hasta grubu genetik olarak r-AxSpA'dan daha heterojendir (13).

### 2.1.3 Patoloji ve patogenezi

Sakroileit, AS'nin en tipik erken belirtisidir. Sakroiliak eklemlerin biyopsi ve otopsi çalışmalarında en erken değişiklikler olarak sinovit ve mikroid kemik iliği, ardından pannus ve subkondral granülasyon dokusu görülmüştür. Kemik iliği ödemi, entezit ve kondroid farklılaşma da saptanmıştır. Makrofajlar, T hücreleri, plazma hücreleri ve osteoklastlar yaygındır. Hastalık progresyonunda aşınmış eklem kenarlarında önce fibrokartilaj rejenerasyonu, daha sonra ossifikasyon gözlenir. İnflamatuar granülasyon dokusu, annulus fibrosus ve vertebral kemik bağlantısında hatta dış annulusun tamamı boyunca paravertebral bağ dokusunda görülür. Dış annüler lifler aşınır ve sonunda kemikle yer değiştirerek erken bir sindesmofit oluşur; sindesmofitler endokondral ossifikasyon yoluyla büyüyerek bitişik vertebraları birbirine köprüler. Bu sürecin ilerlemesi "bambu kamışı" görünümüne yol açabilir. Diğer omurga lezyonları arasında osteoporoz (periostal kemiğin artmasına rağmen trabeküler keminin kaybı), disk kenarındaki vertebra gövdelerinin erozyonu ve disk-kemik sınırındaki inflamasyon ve yıkım bulunur. Faset eklemlerinin inflamatuar artriti yaygındır, pannus tarafından eklem kıkırdığının erozyonu genellikle ankilozla sonuçlanır. Bu bitişik vertebraları birbirine bağlayan sindesmofitlerin oluşumundan önce gerçekleşebilir. Hastalığın erken döneminde omurga ve proksimal femurda kemik mineral yoğunluğu azalır. AS'deki periferik sinovit, artroskopide belirgin vaskülarite artışı olarak görülür. Subkondral granülasyon dokusunun proliferasyonundan kaynaklanan merkezi kıkırdak erozyonları yaygındır. AS'deki periferik artritin özellikleri diğer SpA'lar ile aynı özellikte olup RA'dan farklıdır. AS ve diğer SpA'larda, hem aksiyal hem de periferik hastalıkta temel tutulum entezislerde gözlenir. Entezisler, kaslardan kemiklere mekanik kuvvetleri ileten yapılar olduğundan anatomik olarak geniş bir dağılıma sahiptirler. Entezit, tutunduğu kemikte gelişen kemik iliği ödemi ile ilişkilidir ve sıklıkla sonunda ossifikasyona uğrayan eroziv lezyonlarla karakterize edilir. Çoğu SpA hastasında, kolon veya distal ileumda subklinik bağırsak inflamasyonu bulunmuştur.

AS'de yapılan yeni çalışmalar antijen spesifik otoimmün patogenezi den ziyade, otoinflamatuar bir patogenezi işaret etmektedir. Hastalığın başlangıç noktası konusunda hala belirsizlikler bulunmaktadır. Hastalığın tümör nekroz faktörü (TNF) veya IL-

17A'nın terapötik blokajına dramatik yanıtı, bu sitokinlerin merkezi bir immünopatogenik rol oynadığını göstermektedir. TNF yolları ile ilişkili genler, TNFRSF1A, TNFAIP3, LTBR ve TBKBP1'i içerir. IL-23/IL-17 yolu ile ilişkili genler arasında ise IL23R, PTER4, IL12B, CARD9, IL6R, TYK2, JAK2 ve STAT3 bulunur. Bu 12 genden 11'i aynı zamanda İBD ile ve 6'sı psoriasis ile ilişkilidir. AS hastalarında IL-23 ve IL-17 serum seviyeleri yüksektir. Farelerde,  $\gamma/\delta$  T-hücre reseptörleri ve IL-23 reseptörleri eksprese eden T hücreleri, entezislerde, aort kökünde ve gözdeki siliyer cisim yakınında gözlenir. Bu hücreler, sistemik IL-23'e maruz kaldıklarında bol miktarda IL-17 ve IL-22 eksprese ederler. Bu bulgu, bölgedeki doğal bağışıklık hücrelerinin bu bölgeye özel lezyonların gelişmesinde kritik bir rol oynadığını öne sürmektedir. IL-23, Janus kinaz (Jak) TYK2 aracılığıyla sinyal verir. TYK2'nin fonksiyon kaybı AS'ye karşı koruyucudur ve TYK2 inhibisyonu, fare modelinde IL-23 bağımlı immünogenezi ve SpA ilerlemesini bloke eder.

AS hastalarında kan dolaşımında yüksek seviyede IL-23 reseptörleri eksprese eden ve IL-17 üreten  $\gamma/\delta$  T hücreleri bulunmuştur. İnsanlarda bulunun spinal entezisler üzerine yapılan son incelemelerde IL-23 üreten CD14+ miyeloid hücreler ve IL-17A üreten  $\gamma/\delta$  T hücreleri tanımlanmıştır. Bu  $\gamma/\delta$  T hücrelerinin bir alt grubu IL-23 reseptörlerinden yoksundur. Bu popülasyon, IL-23'ten bağımsız olarak IL-17A üretir. Bu durum, IL-23'ü hedef alan ajanların aksiyel SpA'da terapötik olarak başarısızken periferik SpA'da pozitif yanıt vermesini ve IL-17A'yı hedef alan tedavilerde hem aksiyel hem periferik SpA'da dramatik yanıt görülmesini açıklar.

Patogeneizde rol alan diğer sitokinler veya sitokin reseptörlerini (IL1R1, IL1R2, IL7R, IL27), bağışıklık hücrelerinin diferansiyasyonunda rol alan transkripsiyon faktörlerini (RUNX3, EOMES, BACH2, NKX2-3, TBX21) veya bağışıklık veya inflamatuvar yanıtların aktivasyonunu veya düzenlenmesini içeren molekülleri (FCGR2A, ZMIZ1, NOS2, ICOSLG) diğer ilişkili genler kodlar.

Özellikle hastalığın erken dönemlerinde inflame sakroiliak eklem, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve makrofajlarla infiltre olmuştur ve yüksek düzeyde TNF seviyeleri izlenir. Daha ileri lezyonlarda bol TGF- $\beta$  bulunur. SpA'da periferik sinovit; nötrofiller, CD68 ve CD163 ifade eden makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve B hücreleri ile karakterizedir. Hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3) ve miyeloid ilişkili proteinler 8 ve 14 (MRP-8 ve MRP-14) belirgin boyanır.

SpA hastaları ve hayvan modellerinde tutarlı olarak gut mikrobiyotası disbiyozisi bulunmuştur ve her ikisi de HLA genotipi dahil olmak üzere HLA-B27 tarafından etkilenebilir. Mukolitik özelliklere sahip bakteri türleri hastalarda artmıştır ve bu intestinal mukozal bariyerin bozulmasının patogeneze önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. ReA ve İBD ile örtüşen özelliklerin bulunması ve hastalık gelişiminde aynı zamanda mukozal immün cevap ile ilişkili olan IL-23/IL-17 yolunun dahil olması, mikrobiyomun SpA patogeneziindeki önemini ek olarak desteklemektedir. Sistemik inflamasyon, disbiyozis ve artan bağırsak geçirgenliğinin, SpA'da süregelen inflamasyonu amplifiye eden bir döngü oluşturduğu hipotezine yer verilmiştir.

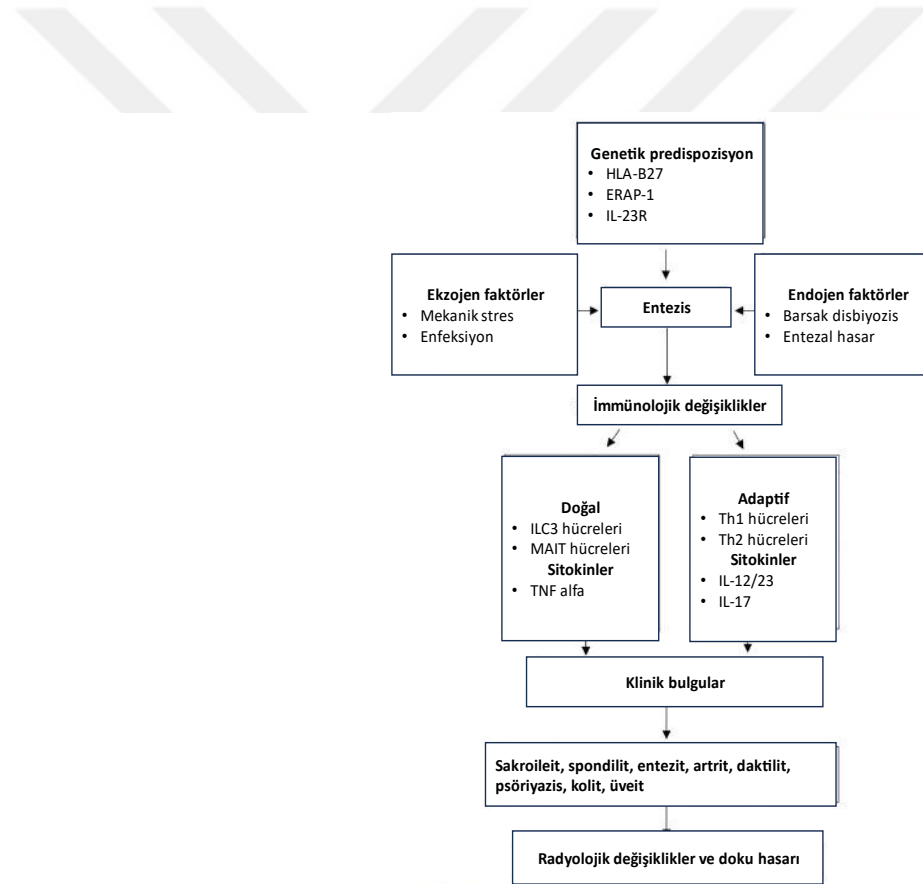
HLA-B27'nin AS patogenezi üzerinde doğrudan bir rol oynadığı ancak kesin moleküler rolünün hala çözülmediği bilinmektedir. HLA-B27+ sıçanlar artrit ve spondilit geliştirir ve bu CD8'in yokluğundan etkilenmez. Böylece klasik peptit antijen sunumunun, birincil hastalık mekanizması olmayabileceği görünmektedir. Ancak, AS'nin MHC sınıf I peptit repertuarını güçlü bir şekilde etkileyen ERAP1 ve ERAP2 ile ilişkilendirilmesi, B27'ye peptit bağlamanın yine de önemli olduğunu öne sürmektedir. CD8+ T hücreleri, AS hastalarında periferik kanda azalmış ve sinovyal sıvıda artmıştır, ancak AS patogeneziindeki rolleri belirsiz kalmaktadır. B27 ağır zinciri, proinflamatuvar olabilen anormal katlanma eğilimine sahiptir. İnsanlardaki genetik ve fonksiyonel çalışmalar, NK hücrelerinin AS'de, muhtemelen B27 ağır zinciri homodimerleri ile etkileşim yoluyla bir rol oynadığını öne sürmüştür. SpA'ya yatkın B27 sıçanları defektif dendritik hücre işlevi gösterir ve AS hastaları ile antijen sunan hücrelerde karakteristik bir "ters interferon" gen ekspresyonu imzasını paylaşır.

Entezit, belirli bir anatomik bölgede tekrarlayan mekanik gerilim sonucunda sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabilir. SpA'da, genetik faktörler ve/veya mikrobiyal ürünler tarafından indüklenen gerilimin entezal inflamasyon eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir, sonuç olarak normal kullanıma maruz kalan entezal sitelerde yaygın, kronik lezyonlar ortaya çıkar. Bu kavramı destekleyen bir olgu, sürekli TNF üretimi yapmak üzere genetik olarak kodlanmış farelerde izlenir. Bu farelerde doğal bağışıklık tarafından aracılık edilen mekanizmalarla periferik entezit ve artrit gelişir. Ağırılık taşımayan farelerde ise bu bölgelerde inflamasyon ve yeni kemik oluşumunu azaltır.

AS'de yeni kemik oluşumu, büyük ölçüde endokondral kemik oluşumuna dayanır ve yalnızca periosteal bölümde meydana gelir. Bu, mezankimal hücrelerin osteofitlere farklılaşmasını kontrol eden Wnt sinyal yolu inhibitörleri DKK-1 ve sklerostin tarafından

düzenlemenin eksikliği ile korelasyon gösterir. Dolaylı kanıtlar ve hayvan modellerinden elde edilen veriler, ayrıca kemik morfogenetik proteinleri, hedgehog proteinleri ve prostaglandin E2'yi suçlamaktadır.

Erken ve uzun süreli anti-TNF tedavisinin spinal füzyonu azaltılabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Metaplazi sonucunda yağa dönüşen vertebral inflamatuvar lezyonlar (artmış T1-ağırlıklı sinyal), anti-TNF tedavisine rağmen sindesmofite dönüşme konusunda yüksek potansiyel taşır, ancak erken akut inflamatuvar lezyonlar tedavi altında geriler, bu da inflamasyonu çözmek için erken tedavinin önemini pekiştirir (13).



Şekil 1: AS patogenezinde rol oynayan faktörler

#### 2.1.4 Klinik

Aksiyal spondiloartrit (axSpA), omurga ve sakroiliyak (SI) eklemlerin yanı sıra, periferik eklemleri de tutabilir. Eklem dışı organlar da etkilenebilir. Hastalıkla ilgili başlıca kas-iskelet sistemi bulguları; SI eklemler ve omurga tutulumu, kalça ve omuz tutulumu, periferik artrit (kalça ve omuz dışındaki eklemlerde), kostovertebral, manubriosternal, sternoklavikular ve kostokondral inflamasyon, entezit ve daktilittir.

AxSpA hastaların neredeyse tamamı bel ağrısı bildirir ve bu bel ağrısı sıklıkla inflamatuvar özelliktedir. İnflamatuvar sırt ağrısını tanımlayan ASAS (Spondiloartritlerin Uluslararası Değerlendirme Derneği) kriterlerine göre, "inflamatuvar sırt ağrısı" tipik olarak aşağıdaki beş özelliğin en az dördünü sergiler (14):

- 1- Başlangıç yaşı <40 yıl
- 2- Sinsi başlangıç
- 3- Egzersizle iyileşme
- 4- Dinlenmeyle iyileşme olmaması
- 5- Gece ağrısı (hareketle iyileşme)

AxSpA hastalarının yaklaşık %30'unda periferik artrit görülür. Etkilenebilecek eklemler arasında ayak bilekleri, kalçalar, dizler, omuzlar ve sternoklaviküler eklemler bulunmaktadır. Çok az sayıda ankilozan spondilit (AS) hastası, temporomandibular eklem (TME)'de de ağrı bildirir. Özellikle değerlendirildiğinde AS hastalarının yarısında en az bir TME semptomu bulunur ve bazı tomografik değişiklikler saptanabilir. Entezis, tendonların ve bağların kemiğe bağlandığı bölgedir; entezit, axSpA'nın klasik bir özelliği olan entezisin inflamasyonudur. Entezit, genellikle Achilles tendonu tutulumu dışında belirgin şişlik olmadan ağrı, sertlik ve hassasiyet olarak kendini gösterir. Sekiz çalışmanın meta-analizinde, nr-axSpA'da entezit prevalansı yüzde 35 ve AS'de yüzde 29 olarak bulunmuştur. Daktilit, parmakların veya ayak parmaklarının yaygın şekilde şişmesi ile karakterize edilir. Daktilit öyküsü, yaklaşık olarak AS hastalarının %6'sında bulunur (15,16).

AS hastalarında yaygın olarak görülen eklem dışı bulgulardan biri tek taraflı üveittir. AxSpA hastalarında üveit sıklığı yaklaşık olarak %25 ile %35 arasındadır. Üveitin görülme sıklığı hastalığın süresi ve HLA-B27'nin varlığı ile ilişkilidir. İnsidans

oranı, nüfus bazlı kontrollere kıyasla hastalarda sağlıklılara göre 20 kat daha fazladır. Üveit tipik olarak gözde akut tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı şeklinde kendini gösterir. Üveit, hastaları hastaneye getiren ilk problem olabilir ve klinisyenleri AxSpA ihtimaline karşı uyabilir. Akut tekrarlayan tek taraflı anterior üveite sahip hastaların yaklaşık %50'sinde SpA'nın bir formu bulunmaktadır. Göz hastalığının aktivitesi ve şiddeti, eklem hastalığının aktivitesi ve şiddeti ile korele değildir (17,18).

Yapılan çalışmalar, aksiyel spondiloartrit (axSpA) kadınlar ile erkeklerde farklı bir hastalık seyri izlediğini göstermiştir. Kadınlarda daha fazla servikal omurga tutulumu ve daha fazla periferik tutulum (artrit, entezit, daktilit) görülmekle birlikte inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) ve psoriasis de daha yüksek prevalansa sahiptir. Erkeklerle kıyasla, kadınlarda sakroiliak (SI) eklem ve omurgada daha az yapısal hasar görülmektedir. Ayrıca, radyografik anormalliklerin ilerlemesi erkeklerde daha fazladır. Göğüs genişlemesi ve torasik kifoz daha çok erkeklerde görülmektedir. İnflamatuvar sırt ağrısı, axSpA'nın ilk semptomu olarak daha sık erkekler tarafından bildirilmektedir (19).

### **2.1.5 Komorbiditeler**

Osteoporoz ve azalmış kemik yoğunluğu genç erkeklerde ve kısa hastalık süresine sahip bireylerde bile yaygın olarak gözükabilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve kemik kaybı, hastalığın ilk 10 yılı içinde belirgindir. Uzun süreli ve hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların yarısından fazlasında hem omurgada hem de kalçada BMD azalmıştır. SpA'lı 3984 hastayı içeren çok uluslu bir çalışmada, osteoporoz en yaygın görülen komorbidite olarak tespit edilmiştir (%13) (20).

Aksiyel spondiloartrit (AxSpA), ağrı ve engelliliğe ek olarak, psikolojik sağlık ve sosyoekonomik durumu da olumsuz etkileyebilir. Bu faktörler hastanın genel yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Hastalıkla aktif bir şekilde başa çıkma yeteneğinin olmaması hissi (çaresizlik hissi), sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve fonksiyonel ölçümleri etkileyen önemli bir bağlamsal faktör olarak çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir. 2020 yılında yapılan dört çalışmanın meta-analizi, axSpA hastalarında depresyon oranının, kontrollere kıyasla neredeyse iki kat daha fazla olabileceğini göstermektedir (21)

Ankilozan spondilit (AS), hipertansiyon, kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar (AKS), inme, venöz tromboembolizm, iletim anormallikleri ve nadiren aort kökü ile aort kapağı hastalığı dahil olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Aort yetmezliği ve iletim bozukluklarının sıklıkları artmıştır ancak artış oranı

çalışmadan çalışmaya değişkenlik göstermektedir. Aort yetmezliği için %6 ile %10, iletim bozuklukları için %3 ile %33 arasında artış saptanmıştır. AS hastalarında kalp hastalığına dair klinik kanıt olmaksızın bile, aort kökü sağlıklı kontrollere göre daha az elastiktir (22). Bu, muhtemelen aort kökünü (aortit), aort kapağını ve interventriküler septumu içeren sklerozan inflamatuvar bir süreci yansıtır. Buna bağlı olarak aortik regürjitasyon, aort yetmezliği ve iletim anormallikleri gelişebilmektedir.

Çoğu çalışma, genel nüfusa kıyasla AS hastalarında iskemik kalp hastalığında ve serebrovasküler hastalık görülme sıklığında artış göstermektedir. Artan risk, sistemik inflamasyon ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin artmış prevalansına atfedilmiştir (23–25).

Ankilozan spondilit (AS) hastalarının az bir kısmında, uzun hastalık süresiyle ilişkili olarak pulmoner komorbiditeler görülebilir. Komorbiditelerin gelişmesi muskuloskeletal hastalığa ve akciğerlerdeki interstisyel, nodüler ve parankimal anormalliklere bağlanabilmektedir (26).

## **2.1.6 Tanı**

Aksiyel spondiloartrit (axSpA), tipik olarak 45 yaşından önce, genellikle kronik bel ağrısı olarak ortaya çıkan ve omurgayı etkileyerek potansiyel engelliliğe yol açan inflamatuvar bir artritir. Sıklıkla sinovit, entezit ve daktilit gibi bir veya daha fazla eklem tutulumu ile ilişkilidir. Ayrıca üveit, psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birkaç eklem dışı özellikle de ilişkilendirilebilir. Hastalar sıklıkla HLA-B27 genini taşır ve aktif hastalığı olanlarda akut faz reaktanlarında (örn.CRP) artış görülür.

2009 yılında ASAS tarafından SpA üzerine yapılan çok uluslu bir çalışmaya dayanarak, aksiyel spondiloartrit (axSpA) terimi standart nomenklatür haline gelmiştir. ASAS, SpA'yı genel olarak iki gruba ayırmaktadır (12):

Ağırlıklı olarak aksiyel tutulumu olan SpA, "aksiyel SpA" (axSpA) olarak adlandırılır. Aksiyel SpA, radyografik axSpA (r-axSpA veya AS) ve sakroileit bulgularının düz radyografide tespit edilemediği radyografik olmayan axSpA (nr-axSpA) olmak üzere iki kısma ayrılır. Her ikisi de aynı hastalığın parçasıdır. Nr-axSpA'lı hastaların yaklaşık %10 ila %40'ında 2 ile 10 yıl içerisinde radyografik sakroileit gelişebilmektedir (27). Klinik anlamda r-axSpA ile nr-axSpA arasındaki ayrımın tedavi

yönetimindeki etkisi sınırlıdır, ancak epidemiyolojik çalışmalar açısından önem arz edebilmektedir.

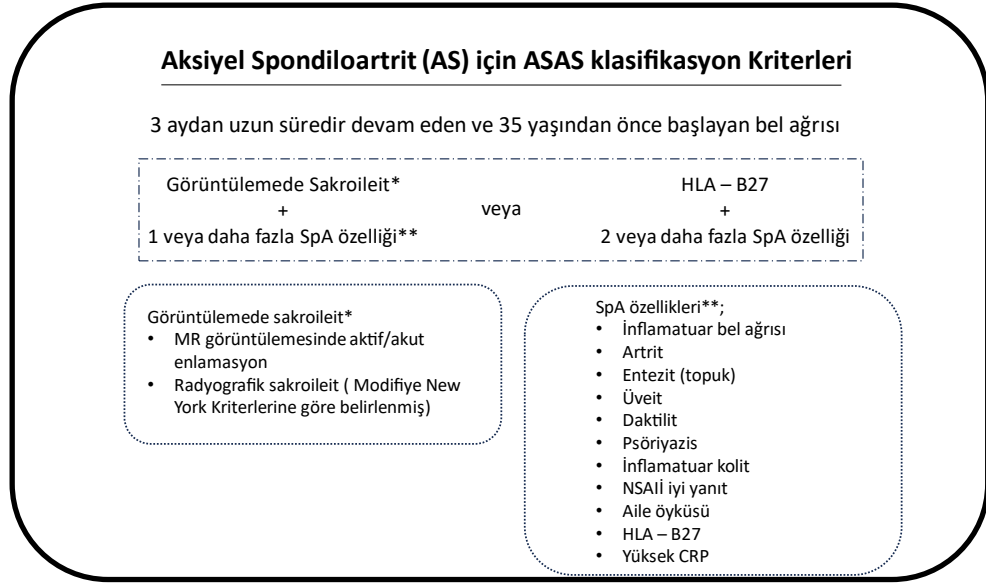
Ağırlıklı olarak periferik tutulumun olduğu SpA, "periferik SpA" olarak adlandırılır, semptomları esas olarak periferik artrit, periferik entezit ve/veya daktilit olan hastaları kapsar.

Anamnezde bel ağrısının süresi ve özellikleri, artrit, tendinit, entezit ve daktilit gibi diğer kas-iskelet sistemi tutulumları, konjonktivit veya uveit gibi göz hastalıkları, psoriasis dahil cilt hastalığı öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu gastrointestinal semptomlar, bel yaralanması, radikülopati veya cerrahi geçmişi, bel ağrısına NSAID yanıtı ile birlikte HLA-B27 ile ilişkili bozuklukların aile öyküsü hakkında bilgi alınmalıdır.

AxSpA şüphesi olan hastaların fizik muayene bulguları çok özgül değildir ve axSpA tanısı için değil, hastalığın izlenmesi için daha faydalıdır. Bunlar, hareket aralıkları için omurga muayenesi (örn. Schober testi), artrit, entezit ve daktilit için eklem, parmak, topuk muayenesi ve eklem dışı özellikler için cilt ve gözlerin, psoriasis ve uveit dahil olmak üzere muayenesini içerir.

Sonuç olarak, SpA tanısı koymak, tüm hastalık modellerini tanımak için mevcut veya eksik özelliklerin hesaba katılmasıyla mümkün olur. Özellikler, hastanın öyküsü (sırt ağrısı, psoriasis, kolit, üveit, AS), fizik muayenesi (periferik artrit, entezit, psoriasis varlığı), laboratuvar testleri (akut faz reaktanları, genetik) ve görüntülemeler sonucunda belirlenir (28).





Şekil 2: AS için ASAS klasifikasyon Kriterleri

### 2.1.7 Laboratuvar

AxSpA'nın tanısında tek başına tanısal olan laboratuvar testi bulunmamakla birlikte, tanıyı koymada katkıda bulunabilecek iki tür test bulunmaktadır. Bunlar HLA-B27 ve akut faz reaktanı olarak ESR ve CRP'dir. Diğer testler çoğunlukla ayırıcı tanıları dışlamak için kullanılır.

HLA-B27, beyaz ırktan axSpA hastalarının %85 - %95'inde bulunurken, birçok coğrafi bölgede genel nüfusta yalnızca yaklaşık %8 oranında bulunmaktadır (29). Nr-axSpA'daki tahmini prevalans ise biraz daha düşük olarak yaklaşık %75 - %85 aralığında bulunmuştur. Bu oranlar göz önüne alındığında HLA-B27 pozitifliğinin tek başına axSpA için tanısal olamayacağı ve HLA-B27 negatif sonuçlanmasının da axSpA tanısını dışlayamayacağı anlaşılmaktadır.

HLA-B27, axSpA açısından radyolojik veya klinik özellikleri kısmen taşıyan hastaların tanısına olan güveni artırmak için faydalı olabilir. Ya da klinik olarak müphem bulguları olan ama tamamen de dışlayamadığımız hastalarda axSpA tanısından uzaklaşmakta negatif HLA-B27 sonucunun faydası olabilir.

HLA-B27, kronik bel ağrısı ile başvuran ve ağrının inflamatuvar özellikte olduğu düşünülen hastalarda bir tarama aracı olarak da kullanılabilir. HLA-B27 pozitif

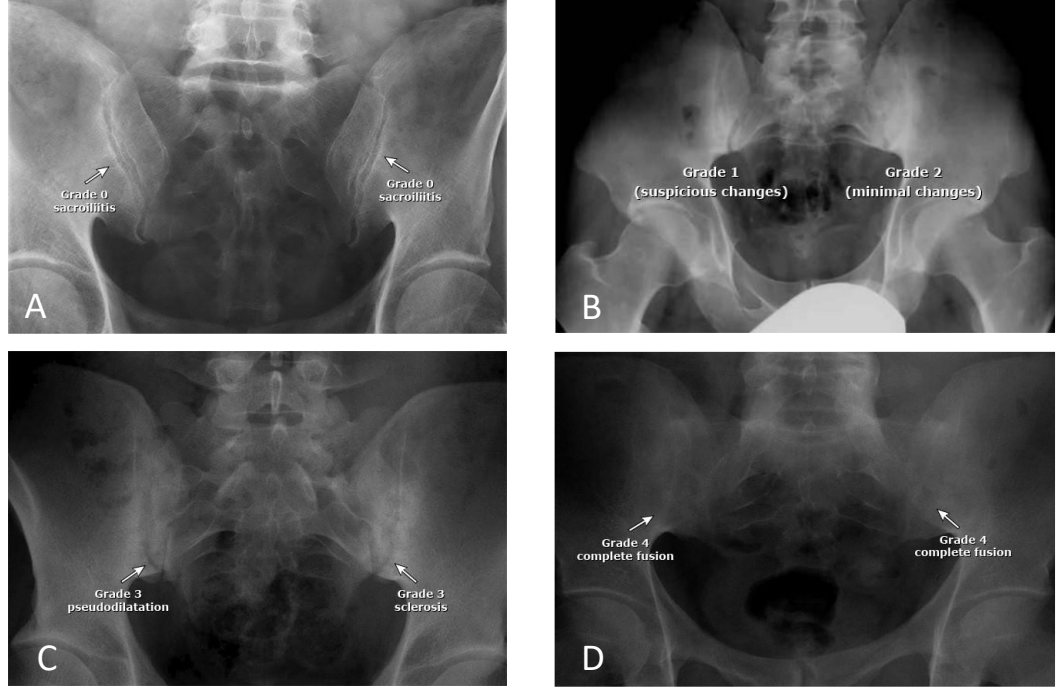
olduğunda kronik bel ağrısı olan hastalarda axSpA olasılığı %5'ten yaklaşık %30'a, inflamatuvar patternde olduğu düşünülen bel ağrılarında ise %14'ten yaklaşık %60'a çıkar (30). Bu da ileri tetkik için hekime yol gösterici olur.

AxSpA şüphesi olan hastalarda akut faz reaktanı olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü önerilir. Eğer sadece bir test yapılma imkanı varsa CRP diğer akut faz reaktanlarına göre önceliklidir. CRP seviyelerindeki yükselme, axSpA hastalarının neredeyse %40'ında gözlemlenir, yüksek seviyelerdeki hasta yüzdesi r-axSpA alt grubunda nr-axSpA alt popülasyonuna göre daha yüksektir. Ancak, normal bir CRP veya ESR, axSpA tanısını veya hastalığın aktif bir durumda olduğunu dışlamaz (13).

### **2.1.8 Görüntüleme**

Tipik olarak 45 yaşından önce başlayan, en az 3 aydır devam eden ve inflamatauar karakterde olan bel ağrısı ile SpA'ya özgü bulgulardan en az birine sahip olan kişilerde tanıyı kesinleştirmek için görüntüleme istenir. Spondiloartritler için iki ana görüntüleme yöntemi radyografiler ve sakroiliak eklem MR'dır. MR, erken tanı için daha yararlıdır çünkü spondiloartrit belirtilerini düz radyografilerde görünür hale gelmeden önce tespit edebilir.

Spondiloartritlerle ilişkili yaygın radyografik bulgular arasında sakroiliit ve entezit bulunur. Sakroiliit, eklemde gelişen erozyonlar, skleroz ve kemik köprüleşmesini ifade eder. Erozyonlar, eklem hatlarının belirsizleşmesiyle görülebilir, Skleroz sakroiliak eklem tûmünü kapsayabilir ve kemik köprüleşmesi radyografide eklem hatlarının belirsizleşmesiyle gözlemlenebilir. Sakroiliitle ilişkili MR bulguları arasında osteit (periartiküler ve subkondral kemik iliğı ödemi) ve sinovit bulunur. AS'nin diğer radyografik belirtileri arasında vertebral kemik çıkıntıları, diskitle ve düz filmlerde kare veya bambu şeklinde omurlar bulunabilir. MR belirtileri arasında kapsülit, entezit, erozyonlar ve skleroz yer alır (31).



**Şekil 3:** A. Grade 0 sakroileit, B. Grade 1-2 sakroileit, C. Grade 3 sakroileit, D. Grade 4 sakroileit

### 2.1.9 Tedavi

Ax-SpA tedavisi postürü korumak ve hareket aralığını sürdürmek amacıyla mutlaka bir egzersiz programı içermelidir. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) farmakolojik tedavinin ilk basamağıdır. Birçok hastada ağrı ve hassasiyeti azaltır ve hareketliliği artırır. Sürekli yüksek doz NSAID tedavisi, özellikle ilerleme riski daha yüksek olan hastalarda, radyografik ilerlemeyi yavaşlatabilir (13).

Bu bağlamda en sık incelenen NSAID indometasin olup, ikinci ve üçüncü en çok değerlendirilen NSAID'ler sırasıyla diklofenak ve naproksendir (32). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), önerilerinde NSAID'lerin birbirine üstünlüğü bulunmamakla birlikte, aktif SpA için sürekli NSAID kullanımını ve stabil SpA için ihtiyaç üzerine NSAID kullanımını önermektedir. Yaygın NSAID'ler için dozlar arasında günde iki kez 500 mg naproksen, günde üç kez 800 mg ibuprofen ve günde iki kez 200 mg selekoksib bulunmaktadır. Hastalar genellikle maksimum doza ihtiyaç duyar ve başlangıçta seçilen NSAID etkili olmadığında çeşitli NSAID'lerin denenmesinden fayda görürler. Her NSAID, tedavi başarısızlığını ilan etmeden önce 2 ila 4 hafta denenmelidir. NSAID kullanımı, eğitim, egzersiz ve fizik tedavi gibi farmakolojik olmayan tedavilerle birlikte yapılmalıdır (33).

Ancak birçok hasta NSAID tedavisine rağmen devam eden semptomlara sahiptir ve biyolojik tedaviden fayda görebilir.

### 2.1.10 Biyolojik Ajanlar

Anti-TNF ajanları infliksimab (kimerik insan/fare anti-TNF monoklonal antikoru), etanercept (çözünür p75 TNF reseptörü-IgG füzyon proteini), adalimumab veya golimumab (insan anti-TNF monoklonal antikoları) veya sertolizumab (insanlaştırılmış fare anti-TNF monoklonal antikoru) ile tedavi edilen AS hastaları, tüm klinik ve laboratuvar hastalık aktivitesi ölçümlerinde hızlı ve anlamlı iyileşme göstermiştir. İyi bir yanıtta, sabah sertliği, ağrı, omurga hareketliliği, periferik eklem şişliği, CRP, ESR ve kemik mineral yoğunluğu dahil olmak üzere hastalık aktivitesi ve fonksiyonun hem objektif hem de subjektif göstergelerinde önemli iyileşmeler vardır. MR çalışmaları, sakroiliak, faset ve periferik eklemlerdeki bulgulara önemli düzelmeler göstermektedir. Hastaların yaklaşık yarısı BASDAI'de  $\geq 50$  azalma elde etmektedir. Yanıt tedavi süresince devam eder ve hastaların bir kısmında semptomların remisyonu mümkündür. En iyi yanıt göstermesi tahmin edilen hasta grubu genç yaş, kısa hastalık süresi, yüksek başlangıç inflamatuvar belirteçleri ve düşük başlangıç fonksiyonel engelliliği olan hasta grubudur. Bununla birlikte, uzun süreli hastalığı ve hatta omurga ankilozu olan bazı hastalar bile önemli fayda sağlamaktadır. Erken başlandığında özellikle sindesmoit oluşumunun yavaşlatılması daha olasıdır. Nr-axSpA hastalarının anti-TNF tedavisine yanıtı genellikle AS hastaları ile benzerdir.

Anti-TNF ajanlar nispeten güvenlidir, ancak hastalar milyen tüberküloz veya kronik hepatit enfeksiyonunun aktivasyonu da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar için artmış risk altındadır. Anti-TNF kaynaklı psoriasis vakaları giderek daha fazla tanınmaktadır. Nadir sistemik lupus eritematosus (SLE) ile ilişkili hastalık vakaları bildirilmiştir, aynı şekilde pansitopeni, demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği alevlenmesi ve şiddetli karaciğer hastalığı gibi hematolojik bozukluklar da bildirilmiştir. Anti-TNF tedavisi gören AS hastalarında genel kanser insidansı artmamıştır, ancak tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra hematolojik malignite vakaları meydana gelmiştir.

Bu ajanların maliyeti, potansiyel ciddi yan etkileri ve bilinmeyen uzun vadeli etkileri nedeniyle kullanımları, kesin tanısı olan ve en az iki farklı NSAID ile tedaviye yetersiz yanıt veren aktif hastalığı olan hastalarla sınırlı tutulmalıdır. Anti-TNF tedavisine

başlamadan önce, tüm hastaların latent tüberküloz (TB) ve hepatit B için test edilmesi ve herhangi biri bulunursa uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Hamilelik ve emzirme artık uygun önlemler alındığında kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. Sertolizumab etiketi, plasental veya anne sütü transferinin minimal olduğunu belirtir. Ancak, anti-TNF ile in utero maruz kalmış bebeklere 6 aydan önce canlı aşılar verilmemelidir. İlk yanıt sonrasında semptomlarda alevlenme söz konusu olursa ikinci bir anti-TNF ajanına geçmek etkili olabilir (13).

#### **2.1.11 Diğer Biyolojik Ajanlar**

Secukinumab, IL-17A'ya karşı insan monoklonal antikoru ve ixekizumab, IL-17A'ya karşı insanlaştırılmış monoklonal antikoru AS kullanımı için FDA onayı almıştır ve anti-TNF ile benzer etkinlik gösterir. Her ikisi de anti-TNF tedavisinde başarısız olan veya tolere edemeyen hastalarda veya biyolojik tedaviye yeni başlayacak hastalarda kullanılabilir. Aynı zamanda nr-axSpA'da da etkilidir. Enfeksiyonla ilgili önlemler anti-TNF ajanları için alınanlara benzerdir. Ek olarak önceden tanımlanmış veya altta yatan İnflamatuvar Barsak Hastalığının alevlenme potansiyeline karşı dikkatli izleme önerilir.

IL-23'ü hedef alan iki antikor, ustakinumab ve risankizumab'ın psöriyatik artritte etkinliği kanıtlanmışken ankilozan spondilitte kullanımı yoktur (13).

#### **2.1.12 Diğer DMARD'lar**

Sulfasalazin, periferik artrit için günde 2-3 g dozlarında kullanılır. Metotreksat, yaygın olarak kullanılmasına rağmen, AS'de faydalı olduğu gösterilememiştir, aynı şekilde oral glukokortikoidler için de terapötik bir rol belgelenmemiştir.

Oral Janus kinaz (JAK) inhibitörleri tofacitinib, upadacitinib ve filgotinib, klinik denemelerde AS'de etkinlik göstermiştir, MR'da inflamasyon bulgularının azalması gözlenmiştir ve klinik deneme devam etmektedir. Enfeksiyonla ilgili önlemler anti-TNF ajanları için olanlara benzerdir, ek olarak herpes zoster için bir endişe bulunmaktadır.

AS hastalarında cerrahi için en yaygın endikasyon, genellikle total kalça artroplastisi ile dramatik bir şekilde hafifletilen şiddetli kalça eklemi artritidir.

Üveit atakları, genellikle yerel glukokortikoidler ve midriyatik ajanlar ile etkili bir şekilde yönetilir, ancak yetersiz kaldığı durumda sistemik glukokortikoidler, immünsüpresif ilaçlar veya anti-TNF tedavisi gerekebilir. TNF inhibitörleri, ax-SpA hastalarında üveit ataklarının sıklığını azaltabilir

Anti-IL-17A ajanlarının SpA ile ilişkili üveit tedavisinde doğrudan çalışması yoktur ancak secukinumab ile tedavi edilen AS hastalarının klinik takiplerinde üveit insidansında artış gösterilmemiştir (13).

## **2.2. AS Hastalarında Kullanılan Hasta Temelli Değerlendirme Ölçekleri**

AS hastalarının bakımında en etkili yönetimi sağlamak için hastalığın ve tedavinin sağlık üzerindeki etkisini hastanın perspektifinden belirlemek de ciddi önem arz etmektedir. Hasta temelli değerlendirme ölçeklerinin uygulanması romatolojide giderek daha önemli hale gelmiştir.

Hastaları değerlendirmekte ASAS tek bir ölçek kullanılmasını önermektedir. Ancak bu öneri hastalığın veya tedavinin geniş etkisini uygun bir şekilde rapor etmek için hastalara izin vermeyebilir, sağlık durumu hakkında sınırlı bir geri bildirim sağlar. Hasta temelli değerlendirme ölçekleri genellikle sağlık durumunun, hastalığın veya yaralanmanın geniş doğasını yansıtmak için birden fazla madde veya soru içeren anketler şeklinde yapılır. Bu ölçekler, hastanın perspektifinden sağlık veya hastalık durumunun doğru bir değerlendirmesini sağlamayı amaçlar.

İlerleyen başlıklarda hastalarımızı değerlendirmekte kullandığımız ölçekler olan BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index), ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) ve ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP) hakkında bilgi verilecektir.

### **2.2.1 BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)**

Ankilozan Spondilitin hastalık aktivitesini ölçme ve değerlendirme konusunda altın standart, BASDAI veya Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi'dir. BASDAI, AS'ye özel ilgi duyan romatologlar, fizyoterapistler ve araştırma görevlilerinden oluşan bir araştırma ekibinin İngiltere, Bath'ta geliştirdiği indeksin sonucudur. BASDAI, AS'nin 5 ana semptomuna ilişkin 6 soruyu yanıtlamak için kullanılan ve 10 üzerinden değerlendirilen bir ölçekten oluşur (34):

1. Yorgunluk
2. Omurga ağrısı
3. Eklem ağrısı / şişliği

4. Yerel hassasiyet alanları (entezit olarak da adlandırılır, yani tendonlar ve bağların iltihabı)
5. Sabah sertliğinin süresi
6. Sabah sertliğinin şiddeti

Her semptomu eşit ağırlık vermek için, sabah sertliğine ilişkin iki puanın ortalaması (ortalama) alınır. Elde edilen 0'dan 50'ye skor, nihai 0 – 10 BASDAI puanı elde etmek için 5'e bölünür. 4 veya daha yüksek puanlar hastalığın yetersiz kontrolünü önerir ve genellikle tıbbi tedavilerinde bir değişiklik yapılması önerilir. BASDAI, tamamlanması 30 saniye ile 2 dakika arasında değişen hızlı ve basit bir indekstir.

İstatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) güvenilirlik göstermiştir. Kısa süre içindeki klinik değişikliklere duyarlıdır. 3 haftalık fizyoterapi kursunu takiben, BASDAI %16.4'lük önemli bir ( $p = 0.009$ ) skor iyileşmesi göstermiştir (34).

### **2.2.2 BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index)**

Ağrı ve sertlikten sonra, ankilozan spondilit (AS) hastalarının en önemli şikayetlerinden biri engelliliktir. Tedavinin temel amaçlarından biri ağrıyı kontrol etmek, aynı zamanda işlevi iyileştirmektir. İşlevi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur ancak bunlar ya hastalığa özgü değildir ya da yeterince doğrulanmamıştır. Bu eksiklik sonucunda, AS hastalarında işlevsel yeteneği tanımlamak ve izlemek için yeni bir yaklaşım olarak Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) geliştirilmiştir.

AS'de işlev ile ilgili 8 özgül soru ve günlük yaşamla başa çıkma yeteneğini yansıtan 2 soru içermektedir. Her soru, ortalama değeri BASFI skorunu veren analog ölçek üzerinde cevaplanır (0-10). BASFI, bir fonksiyonel indeksin gerektirdiği kriterleri karşılar: doldurması hızlı ve kolaydır, güvenilir ve hastalığın tüm spektrumu boyunca değişime duyarlıdır (35).

### **2.2.3 ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)**

Ankilozan Spondilitin (AS) yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir aracın ihtiyacına cevaben Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL)'ni geliştirilmiştir.

Kronik engellilik durumlarında, özellikle, yaşam kalitesinin (QoL) değerlendirilmesine yönelik artan bir ilgi bulunmaktadır. Şu anda AS hastalarında

kullanılmak üzere mevcut olan ölçekler, çoğunlukla semptomlara (bozulma) veya işlevselliğe (engellilik) ya da her ikisine odaklanır ve bu terimlerde hastalığın varlığını veya yokluğunu ve sonuçlarını değerlendirmek için kullanılır. Bu tür ölçümler, hastaların deneyimlediği bozulma ve engellilik derecesi hakkında önemli bilgiler sağlasa da, durumun QoL üzerindeki etkisini açıklamaz. Hastaların hastalıklarına bağlı olarak yaşam kalitelerinin bozulmasını, engellilik ve diğer etkiler tarafından nasıl etkilendiğini araştırarak hastalığın klinik yansımalarına ek ve tamamlayıcı bir sonuç sağlar (36).

#### **2.2.4 ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP)**

Spondiloartrit Uluslararası Değerlendirme Topluluğu (ASAS), AS'de hastalık değerlendirmesinin en önemli yönlerini kapsayan bir dizi temel alan ve araç tanımlamıştır. Hastalık aktivitesi kavramı bu kadar geniş bir ölçüm veya kavram yelpazesini kapsadığı için, alanındaki birçok uzman, AS'deki hastalık aktivitesi durumunu uygun bir şekilde yansıtan bir aracın olmadığını düşünmektedir. Şu anda kullanılan tek değişkenli parametreler (örn., ağrı, sertlik, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hasta genel değerlendirmesi) veya endeksler (örn., Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)) yetersizdir çünkü bunlar hastalık aktivitesinin sadece bir kısmını kapsar, değişime duyarlı değildir. Ayrıca ya tamamen doktora ya da tamamen hastaya oryantedir. Bu sebeple ASDAS-CRP indeksi geliştirilmiştir (35).

#### **2.3 Endotelial Disfonksiyon ve Subklinik Ateroskleroz ile AS ilişkisi**

Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan hücrelerin oluşturduğu tabakadır. Bu tabaka, kan damarı (vasküler) tonusunu korumaya, hemostazı düzenlemeye, potansiyel olarak toksik materyallere karşı bir bariyer görevi görmeye ve inflamasyonu düzenlemeye yardımcı olur. Endotel disfonksiyonu, endotelin bu işlevlerden bir veya daha fazlasını optimal bir şekilde yerine getirememesidir (37).

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişiminin hem erken hem geç aşamalarında rol oynar. Endotel disfonksiyonu sonucunda adezyon moleküllerinin up-regülasyonu, artmış kemokin ve sitokin salgısı ve lökosit adezyonu, artmış hücre geçirgenliği, düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunun artması, trombosit aktivasyonu, azalmış nitrik oksit üretimi/kullanılabilirliği, vasküler düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonu dahil olmak üzere birçok mekanizma tetiklenir (37).



Ateroskleroz, uzun bir asemptomatik faz ile karakterize kronik ve ilerleyici bir inflamatuvar durumdur. Sistemik inflamasyonu içeren mekanizmaların ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir; bu durum kronik inflamatuvar hastalıklardaki artmış kardiyovasküler riskin başlıca nedeni ve kardiyovasküler sistemdeki en önemli ölüm ve morbidite nedenlerinden biridir.

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişiminin erken ve başlangıçta geri dönüşümlü bir evresini temsil eder ve aterogenez, endotel hasarı bölgelerinde başlar. Ayrıca, bozulmuş endotel fonksiyonu ve inflamasyon, plak oluşumundan plak instabilitesine ve nihayetinde plak rüptürüne kadar aterosklerozun her aşamasında rol oynar (5).

AS kronik inflamatuvar bir süreç olduğu için, klasik risk faktörleri olmasa bile AS hastalarında subklinik ateroskleroz gelişebilir. Makrofajlar, pro- ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı, hem AS hem de aterosklerozun temel patojenetik süreçlerinin merkezinde yer alır (38).

AS hastalarının, kontrol gruplarına kıyasla erken ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu durum, AS hastalarındaki vasküler değişiklikler üzerine yapılan histolojik çalışmalarla desteklenmektedir; bu çalışmalar vasa vasorum kalınlaşması, intimal proliferasyon ve adventisyel skarlaşma gibi vasküler yapısal değişikliklerin önemli ölçüde vasküler duvar kalınlaşmasına yol açtığını gösterir. İmmün aracılı hastalıklarda gözlemlenen kronik inflamasyon ve immün dengesizliklerin aterosklerozun hızlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir (39).

Subklinik ateroskleroz, karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ve akım aracılı dilatasyon (FMD) yöntemi gibi non-invaziv ultrasonografik araçlarla tespit edilebilir. Her iki yöntem de endotel hasarı ve disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir ve aterosklerozun erken belirteçleridir. Prospektif ve retrospektif çalışmalar, endotel fonksiyonu ve arter duvarı morfolojisinin değerlendirilmesinin, yüksek ateroskleroz riski taşıyan hastaları belirlemek ve kardiyovasküler olayların gelişme riskini öngörmek için yararlı olduğunu göstermiştir. Son araştırmalar, romatoid artrit ve psoriatik artrit hastalarının artmış karotis IMT ve FMD anormalliklerine sahip olduğunu göstermiştir (40).

### 2.3.1 CIMT (Carotis Intima Media Thickness – Karotis İntima Media Kalınlığı)

CIMT, subklinik ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalık (KVH) ilerlemesini değerlendirmek için klinik pratikte yaygın olarak kullanılan uygun ve non-invaziv bir belirteçtir. Bu avantajlar nedeniyle CIMT, inme, miyokard enfarktüsü (MI) ve koroner kalp hastalıkları (KKH) dahil olmak üzere, çoğu kardiyovasküler olayın en öngörücü belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma, hızlanmış ateroskleroz ile AS hastalarında artmış mortalite ve morbidite arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir ve bu durum geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. İnflamasyon ve ateroskleroza yol açan potansiyel patogeneze önemli katkı sağlayıcılar olarak öne sürülmüştür. Ayrıca, bazı çalışmalar, tümör nekroz faktörü inhibitörleri (TNFi) ile tedavinin AS hastalarında subklinik aterosklerozun ilerlemesini iyileştirebileceğini veya yavaşlatabileceğini bildirmektedir. Genç AS hastalarında KVH'nin yüksek prevalansı ve yüksek çözünürlüklü ultrason ile karotis IMT ölçümünün avantajları göz önüne alındığında, birçok çalışma AS hastalarında karotis IMT'nin artıp artmadığını ve TNF inhibitörlerinin bu ilerlemeyi yavaşlatıp yavaşlatamayacağını araştırmıştır (41).

CIMT ölçümü için karotis arterlerin longitudinal kesitleri elde edilir; burada arter duvarının "çift çizgi deseni" olarak adlandırılan lümen-intima ve media-adventitia arayüzlerinin kenarları intima-media kompleksini temsil eder. Tipik olarak, normal ortalama karotis IMT 10 yaşında yaklaşık 0.4 ile 0.5 mm arasındadır, yaşamın beşinci dekadından itibaren bu 0.7 ile 0.8 mm veya daha fazla ilerler.  $IMT > 0,07$  cm anormal,  $> 0,15$  cm plak,  $<0,07$  cm normal kabul edilmiştir (42)(8).

### 2.3.2 FMD (Flow Mediated Dilatation – Akım Aracılı Dilatasyon)

Brakiyal arter ultrasonu ile ölçülen FMD (Flow-Mediated Dilatation / Akım Aracılı Dilatasyon), endotel fonksiyonunun noninvaziv bir şekilde ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Üst kolun 5 dakika boyunca oklüzyonu, manşonun serbest bırakılmasından sonra reaktif hiperemiye yol açar; shear stres artışı, endotele bağlı akım aracılı vazodilatasyona neden olur. Bu teknikle değerlendirilen endotel disfonksiyonu, koroner endotel disfonksiyonunun ölçümleriyle korelasyon gösterir (11).

FMD ölçümünün subklinik aterosklerozda saptanan biyobelirteçler ile korelasyonu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu korelasyonun gösterilemediği hatırı sayılır çalışma da mevcuttur. Bunun en muhtemel sebebi FMD'nin teknik anlamda

yapılması zor bir ölçüm olması ve bir çok değişkenden etkilenebilmesidir. Bu yüzden FMD ölçümleri merkezden merkeze ciddi değişimler gösterebilmektedir. Zorluklardan biri de bu konuda ölçümün iyi eğitilmiş bir uzman tarafından yapılması gerekliliğidir (10).

IMT ve FMD'nin aynı hastalarda analiz edildiği çalışmalar az sayıdadır ve bu subklinik ateroskleroz indekslerinin hastalık aktivitesi indeksleri ile olan korelasyonları daha iyi tanımlanmalıdır (40).

Bu çalışmanın amacı, AS hastalarındaki artmış endotelial disfonksiyon ve subklinik aterosklerozun erken safhada tanınmasında CIMT ve FMD ölçümlerinin diğer parametrelerle korelasyonunun incelenmesidir.



### **3.MATERYAL METOD**

#### **3.1 Çalışma Ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi, Verilerin Toplanması**

Bu çalışmadaki hastalar Medipol Mega Üniversite Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran AS hastalarından seçilmiştir. AS tanısı ASAS kriterleri ile konulmuştur (12,43).

Öncesinde bilinen gebelik, renal yetmezlik, otoimmün hastalık, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, ciddi kalp kapak hastalığı, malignite tanısı olan ve 18-65 yaş aralığında olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. AS hastaları arasındaki 50 yaş üstü, DM, HT, obezite (VKİ>30), dislipidemi, kronik böbrek yetmezliği tanıları olan, sigara veya alkol kullanan, hiperürisemisi veya gut tanısı olan AS hastaları geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu sağlıklı, kronik hastalığı olmayan 18-65 yaş arasındaki hastane personeli arasından seçilmiştir. Kontrol grubunun cinsiyet ve yaş açısından hasta grubuna benzer olmasına dikkat edilmiştir. Seçilen hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), hastalık ve semptom süreleri, AS tedavisi için kullandığı ilaçlar, ekstrapinal bulgular, ailede romatolojik hastalık öyküsü, kronik hastalıklar (DM, HT, obezite, hiperlipidemi), sigara kullanımı, vücut kitle endeksi (VKİ), kayıt altına alınmıştır. Sonrasında BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index), ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) ve ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP) ölçekleri hastalara sorulan sorular sonucunda hesaplanmıştır. Hastaların CRP, ESR, HDL, LDL, TK, TG, AKŞ, HLA-B27 değerleri hastane verilerinden edinilmiştir. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden alınmıştır. Tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Çalışma protokolü İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından oybirliğiyle 26 Ekim 2023'te E-10840098-772.02-6874 sayı ve 874 karar numarası ile onaylanmıştır.

#### **3.2 CIMT ve FMD Ölçümlerinin Yapılması**

Yukarda sayılan veriler kayıt altına alındıktan sonra hasta ve kontrol grubundaki katılımcılar sessiz, karanlık ve klimayla havalandırılan ortalama 22-24 C sıcaklığındaki bir odaya alınmıştır. Hastaların ölçümleri iki farklı uzman tarafından yapılmıştır.. Interobserver Cohen' kappa 0,4, intraobserver Cohen's kappa 0,4 olarak bulunmuştur.

Ultrason ölçümleri GE Logic P5 Premium cihazıyla yapılmıştır. Hastalar supin pozisyonunda dinlenmiş vaziyetteyken önce CIMT, sonra FMD ölçümleri yapılmıştır. FMD ölçümünü tolere edemeyen iki hastanın postiskemik ölçümü yapılamamıştır.

CIMT ölçümü için prob longitudinal olarak bifürkasyon seviyesinin yaklaşık 1 cm proksimalinde olacak şekilde CCA (common carotid artery) üzerine yerleştirilmiştir. Arterin posterior duvarında izlenen birinci ekojenik çizgiyle ikinci ekojenik çizgi arasındaki mesafe 3 farklı yerden ölçülüp ortalaması alınmıştır. Ölçümler sağ ve sol CCA üzerinde tekrarlanıp kaydedilmiştir.  $IMT > 0,07$  cm anormal,  $> 0,15$  cm plak,  $< 0,07$  cm normal kabul edilmiştir (42).

FMD ölçümü için sağ kol kullanılmıştır. Antekübital fossa üzerinden brakial arterin longitudinal kesitte ön-arka duvar çapı 3 farklı yerden ölçülüp ortalaması alınarak kaydedilmiştir. Bu esnada ultrason probunun yeri işaretlenmiştir. Sonrasında bir sfigmomanometre hastanın koluna probun proksimalinde olacak şekilde yerleştirilmiş ve sistolik arter basıncının 40-50 mmHg üzerine kadar şişirilmiştir. 5 dakika iskemik kaldıktan sonra sfigmomanometre indirilip 1.dakika da brakial arter çapı aynı yöntemle tekrar ölçülmüştür. Bazal ölçüm ve postiskemik ölçüm arasındaki çap farkının bazal ölçüme göre oranlaması bulunarak FMD% hesaplanmıştır (11). FMD ölçümü endotel fonksiyonunun bir göstergesidir. Bu bağlamda FMD yüzdesinin düşük olması vasküler dilatasyonda bir zayıflık, dolayısıyla endotelial disfonksiyon gelişimini göstermektedir. Ancak FMD ölçümleri henüz standardize edilemediğinden CIMT ölçümüne benzer şekilde eşik değerler oluşturulamamıştır.

Tüm veriler sonrasında SPSS'e aktarılacak üzere Microsoft Office 2016 Excel programına işlenmiştir.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS, Chicago, IL) Windows 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama $\pm$  standart sapma ("standart deviation" [SD]), normal dağılmayan değişkenler ise ortanca ve minimum-maksimum değer ("interquartile range", [IQR]) kullanılarak verildi. Endotelial disfonksiyon ile diğer klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. İki uzman arasındaki (interobserver) ve uzmanların kendi içindeki (intraobserver) uyumları

cohen's kappa analiziyle değerlendirmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi yapılmıştır. p- değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta ve 35 kontrol grubu dahil edildi. AS hastalarının ortanca yaşı 36 (16-54) olarak hesaplandı. Kontrol grubunun ortanca yaşı 33'tü (20-59) ve gruptakilerin 11'i (%31,4) kadındı. Hastaların ise 20'si (%42,5) kadındı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri birbirine yakın olacak şekilde seçildi. (p değerleri sırasıyla 0,9 ve 0,02) Hastaların eğitim durumuna bakıldığında 29'unun (%61,7) üniversite, 15'inin (%31,9) lise, 3'ünün (%6,4) ilkokul mezunu olduğu görüldü. AS hastaları arasındaki 50 yaş üstü, dislipidemi, obezite (VKİ>30), HT, DM, kronik böbrek yetmezliği tanıları olan, sigara veya alkol kullanan, hiperürisemisi veya gut tanısı olan AS hastaları geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olarak çalışmaya dahil edilmişti. KVH riskine sahip bireylerin sayısı 30 (%66,6) olarak saptandı. Bunlardan 14 kişide (%29,8) dislipidemi, 11 kişide (%23,4) obezite (VKİ>30), 3 kişide (%6,4) esansiyel hipertansiyon, 1 kişide (%2,1) diyabetes mellitus, 16 kişide (%34) sigara kullanımı görüldü. Kronik böbrek yetmezliği, alkol kullanımı, hiperürisemi ve gut tanısı tespit edilmedi. (Tablo 1)

NSAID kullanan 41 kişi (%87,2), SSZ kullanan 15 kişi (%31,9), biyolojik ajan kullanan 15 kişi (%31,9) vardı. Hastaların 19'unda (%40,4) ekstrapinal bulgular mevcuttu. Bunlardan 14 kişide (%29,8) periferik artrit, 6 kişide (%12,8) üveit, 3 kişide (%6,4) entezit saptanmıştır. Ailesinde romatolojik hastalık öyküsü olan 21 kişi (%44,7) vardı. HLA-B27 verilerine 3 hastada ulaşamadı. Kalan 44 hastadan 22'sinde (%50) HLA-B27 pozitifliği saptandı. Ortanca hastalık süresi 24 ay (1-216), ortanca semptom süresi ise 48 ay (2-264) bulundu. (Tablo 1)

Hastalar üzerinde yapılan hastalık skoru değerlendirmelerinde BASDAI ortanca skoru 4,4 (0-10), BASFI ortanca skoru 0,6 (0-8), ASQoL ortanca skoru 5,5 (0-18), ASDAS-CRP median skoru ise 2,6 (1-5,6) olarak saptandı. BASDAI skor sisteminde 2,1 üzerinde puanlanan hastalar yüksek, 1,1-2 arası puanlanan hastalar orta, 0-1 arası puanlanan hastalar ise düşük hastalık aktivitesi olarak kategorize edilmiştir. Buna göre hastaların 42'si (%91,3) yüksek, 3'ü (%6,5) orta, 1'i (%2,1) düşük hastalık aktivitesi göstermiştir.

Tablo 1: Ankilozan spondilit hastalarının sosyodemografik özelliklerinin dağılımı.

| Sosyodemografik özellikler           | AS<br>(n=47)     |
|--------------------------------------|------------------|
| Yaş (yıl) (min-maks)                 | 36 (16 - 54)     |
| Cinsiyet (E/K) (n)                   | 27/20            |
| Eğitim düzeyi, n (%)                 |                  |
| -İlkokul                             | 3 (%6,4)         |
| -Lise                                | 15 (%31,9)       |
| -Üniversite                          | 29 (%61,7)       |
| Semptom Süresi (ay) (min-maks)       | 48 (2 – 264)     |
| Hastalık Süresi (ay) (min-maks)      | 24 (1 – 216)     |
| Ekstraartiküler tutulum n, (%)       | 19 (%40,4)       |
| -Üveit n, (%)                        | 6 (%12,8)        |
| -Entezit n, (%)                      | 3 (%6,4)         |
| -Periferik artrit n, (%)             | 14 (%29,8)       |
| 1.derece yakınlarında tutulum n; (%) | 21 (%44,7)       |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (min-maks)  | 25,6 (17,8-36,8) |
| KVH riski n, (%)                     | 30 (%66,6)       |
| -Dislipidemi n, (%)                  | 14 (%37,8)       |
| -Sigara n, (%)                       | 16 (%34)         |
| -Obezite n, (%)                      | 11 (%23,4)       |
| -Hipertansiyon n, (%)                | 3 (%6,4)         |
| -DM n, (%)                           | 1 (%2,1)         |
| HLA-B27 n, (%)                       | 22 (%50)         |
| NSAİİ n, (%)                         | 41 (%87,2)       |
| Salazopyrin n, (%)                   | 15 (%31,9)       |
| TNFİ n, (%)                          | 15 (%31,9)       |

*Kısaltmalar: AS, Ankilozan Spondilit; VKİ, vücut kitle endeksi; NSAİİ, non-steroid antiinflatuar ilaçlar; TNFİ, tümör nekroz faktör inhibitörleri.*



ASDAS-CRP skor sisteminde 0-1,3 arası puanlanan hastalar inaktif, 1,3-2,1 arası orta, 2,1 ve üzeri ise çok yüksek hastalık aktivitesi olarak kategorize edilmiştir. Hastaların 2 tanesinde ASDAS-CRP verisi hesaplanmamıştır. 45 hasta üzerinden 2 hasta (%4,4) inaktif, 12 hasta (%26,6) orta, 31 hasta (%68,8) yüksek aktivite düzeyinde bulunmuştur. (Tablo 2)

Hastalardan alınan kan örneklerinde CRP 4,03 mg/dL (0,1-36), ESR 10 mm/sa (2-39), AKŞ 95 mg/dL (80-193), HDL 52 mg/dL (28-92), LDL 122 mg/dL (71-192), TK 190 mg/dL (131-281), TG 114 mg/dL (45-379) bulundu. (Tablo 2)

Hastalar ve kontrol grubu üzerinde yapılan sağ ve sol CCA intima media kalınlığı ile sağ brakial arter FMD% ölçümlerinin dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir. Ölçümler arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamamıştır ( $p < 0,05$ ). (Tablo 3)

AS hastaları grubunda olup kardiyovasküler hastalık riski olan ve olmayan hastaların karşılaştırmalı FMD% ve CIMA ölçümleri ise tablo 4'te gösterilmiştir. CIMA (sağ) ölçümü KVH riski olan grupta 0,06 (min: 0,04 - maks: 0,08) cm, olmayan grupta ise 0,06 (min: 0,04 – maks:0,07) cm olarak ölçüldü. KVH riski olan grupta subklinik ateroskleroz lehine anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p:0,01$ ). (Tablo 4)

FMD% ve CIMA ölçümü ortalamalarının diğer parametrelerle korelasyon analizi yapılmıştır. VKİ FMD% ile negatif, CIMA sağ ve sol ölçümleriyle pozitif korelasyon göstermiştir (P değerleri sırasıyla;  $p: 0,03$ ,  $p: 0,01$ ,  $p: 0,02$ ). CIMA sol ölçümü hastaların yaşı ve LDL değeriyle pozitif korelasyon göstermiştir. ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p:0,01$ ,  $p: 0,05$ ) KVH riski olan grupta CIMA sağ ölçümü olmayanlara göre yüksek ölçülmüştür. KVH riskiyle CIMA sağ ölçümü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 5)

Tablo 2: Biyokimyasal ve hastalık aktivitesi değerlendirme ölçeklerinin sonuçları.

| Biyokimya ve Hastalık Aktivitesi | AS hasta grubu  |
|----------------------------------|-----------------|
| Değerlendirme Ölçekleri          |                 |
| CRP (mg/dL) (min – maks)         | 4,03 (0,1 – 36) |
| ESR (mm/sa) (min – maks)         | 10 (2-39)       |
| AKŞ (mg/dL) (min – maks)         | 95 (80-193)     |
| HDL (mg/dL) (min – maks)         | 52 (28-92)      |
| LDL (mg/dL) (min – maks)         | 122 (71-192)    |
| TK (mg/dL) (min – maks)          | 190 (131-281)   |
| TG (mg/dL) (min – maks)          | 114 (45-379)    |
| BASDAI (median) (min – maks)     | 4,4 (0-10)      |
| BASFI (median) (min – maks)      | 0,6 (0-8)       |
| ASQoL (median) (min – maks)      | 5,5 (0-18)      |
| ASDAS-CRP (median) (min – maks)  | 2,6 (1-5,6)     |
| BASDAI (kategori) n, %           |                 |
| -düşük                           | 1 (%2,1)        |
| -orta                            | 3 (%6,5)        |
| -yüksek                          | 42 (%91,3)      |
| ASDAS-CRP (kategori) n, %        |                 |
| -inaktif                         | 2 (%4,4)        |
| -orta                            | 12 (%26,6)      |
| -yüksek                          | 31 (%68,8)      |

*Kısaltmalar: AS, Ankilozan Spondilit; CRP, C-reaktif protein; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; AKŞ, açlık kan şekeri; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TK, total kolesterol; TG, trigliserit; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP*

Tablo 3: AS hastaları ve kontrol gruplarında yapılan FMD ve CIMT ölçümlerinin karşılaştırmaları

|                                 | AS                | Kontrol           | P değeri |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| <b>Yaş (yıl), (min-maks)</b>    | 36 (16-54)        | 33 (20-59)        | 0,9      |
| <b>FMD (%) (min-maks)</b>       | 17,04 (1,69-27,5) | 13,9 (2,75-24,22) | 0,3      |
| <b>Brakial çap öncesi (cm)</b>  | 0,37 (0,21-0,82)  | 0,36 (0,28-0,50)  | 0,5      |
| <b>[ortanca (min-maks)]</b>     |                   |                   |          |
| <b>Brakial çap sonrası (cm)</b> | 0,41 (0,29-1,09)  | 0,42 (0,33-0,55)  | 0,8      |
| <b>[ortanca (min-maks)]</b>     |                   |                   |          |
| <b>CIMT sağ (cm) (min-maks)</b> | 0,05 (0,04-0,08)  | 0,05 (0,04-0,08)  | 0,40     |
| <b>CIMT sol (cm) (min-maks)</b> | 0,06 (0,04-0,08)  | 0,06 (0,04-0,08)  | 0,5      |

*Kısaltmalar: AS, Ankilozan Spondilit; FMD%, flow mediated dilatation, (bazal ölçüm ile 5 dk iskemi sonrası 1.dakikada ölçülen çap arasındaki oran); CIMT, karotis intima media kalınlığı.*

Tablo 4: AS hastaları grubunda olup kardiyovasküler risk faktörü olan/olmayan hastaların FMD, CIMT (sağ), CIMT (sol) ölçümlerinin karşılaştırılması

|                                  | KVH risk faktörü (+) | KVH risk faktörü (-) | P değeri |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| <b>Yaş</b>                       | 38,5 (19-54)         | 30 (16-49)           |          |
| <b>FMD% (min-maks)</b>           | 15,67 (1,7-35)       | 17,24 (5,98-37,5)    | 0,25     |
| <b>Brakial çap öncesi (cm)</b>   | 0,39 (0,29-0,82)     | 0,36 (0,21-0,44)     | 0,1      |
| <b>[ortanca (min-maks)]</b>      |                      |                      |          |
| <b>Brakial çap sonrası (cm)</b>  | 0,44 (0,34-1,09)     | 0,42 (0,29-0,49)     | 0,05     |
| <b>[ortanca (min-maks)]</b>      |                      |                      |          |
| <b>CIMT, sağ (cm) (min-maks)</b> | 0,06 (0,04-0,08)     | 0,06 (0,04-0,07)     | 0,01     |
| <b>CIMT, sol (cm) (min-maks)</b> | 0,06 (0,04-0,08)     | 0,06 (0,04-0,06)     | 0,08     |

*Kısaltmalar: FMD%, flow mediated dilatation, (bazal ölçüm ile 5 dk iskemi sonrası 1.dakikada ölçülen çap arasındaki oran); CIMT, karotis intima media kalınlığı*

Tablo 5: Ultrason ölçümleri, hasta ilişkili parametreler ve hastalık karakteristiklerinin korelasyon analizleri

|                    | FMD   |        |                | CIMT (sağ) |        |                | CIMT (sol) |        |                |
|--------------------|-------|--------|----------------|------------|--------|----------------|------------|--------|----------------|
|                    | p     | r      | R <sup>2</sup> | p          | r      | R <sup>2</sup> | p          | r      | R <sup>2</sup> |
| <b>yaş</b>         | 0,416 | 0,131  | 0,017          | 0,015      | 0,360  | 0,130          | 0,010      | 0,475  | 0,226          |
| <b>KVH riski</b>   | 0,200 | -0,200 | 0,040          | 0,020      | 0,350  | 0,123          | 0,190      | 0,200  | 0,040          |
| <b>vki</b>         | 0,027 | -0,365 | 0,133          | 0,007      | 0,415  | 0,172          | 0,016      | 0,376  | 0,141          |
| <b>dislipidemi</b> | 0,338 | -0,172 | 0,030          | 0,433      | 0,135  | 0,018          | 0,088      | 0,288  | 0,083          |
| <b>crp</b>         | 0,920 | 0,016  | 0,000          | 0,093      | 0,257  | 0,066          | 0,034      | 0,320  | 0,102          |
| <b>esr</b>         | 0,791 | 0,043  | 0,002          | 0,848      | -0,030 | 0,001          | 0,292      | 0,163  | 0,027          |
| <b>hdl</b>         | 0,759 | 0,057  | 0,003          | 0,449      | 0,132  | 0,017          | 0,517      | -0,113 | 0,013          |
| <b>ldl</b>         | 0,323 | 0,178  | 0,032          | 0,226      | 0,207  | 0,043          | 0,048      | 0,332  | 0,110          |
| <b>tk</b>          | 0,759 | 0,057  | 0,003          | 0,392      | 0,052  | 0,003          | 0,079      | 0,305  | 0,093          |
| <b>tg</b>          | 0,077 | -0,307 | 0,094          | 0,891      | -0,023 | 0,001          | 0,454      | 0,127  | 0,016          |
| <b>H.süresi</b>    | 0,162 | 0,223  | 0,050          | 0,683      | 0,063  | 0,004          | 0,294      | 0,160  | 0,026          |
| <b>ASDAS-CRP</b>   | 0,877 | 0,025  | 0,001          | 0,078      | 0,269  | 0,072          | 0,286      | 0,165  | 0,027          |
| <b>ASQoL</b>       | 0,070 | 0,662  | 0,438          | 0,684      | 0,062  | 0,004          | 0,935      | -0,012 | 0,000          |
| <b>BASFI</b>       | 0,309 | -0,165 | 0,027          | 0,374      | 0,137  | 0,019          | 0,230      | 0,185  | 0,034          |
| <b>BASDAI</b>      | 0,833 | 0,340  | 0,116          | 0,387      | 0,132  | 0,017          | 0,740      | 0,052  | 0,003          |

*Kısaltmalar: FMD%, flow mediated dilatation, (bazal ölçüm ile 5 dk iskemi sonrası 1.dakikada ölçülen çap arasındaki oran); CIMT, karotis intima media kalınlığı, KVH, kardiyovasküler hastalık, CRP, C-reaktif protein; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; TK, total kolesterol; TG, trigliserit; H.süresi, Hastalık süresi; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP*

## 5.TARTIŞMA

Endotel disfonksiyonu, aterogenez sürecinde yapısal aterosklerotik değişikliklerin oluşumundan çok önce ortaya çıkan önemli bir erken olaydır (44). Yüksek BMI, sigara içme ve bozulmuş lipid durumu gibi geleneksel risk faktörleri, endotel disfonksiyonunun gelişiminde kısmen sorumludur (45). Mevcut veriler, inflamasyonun endotel bozulmasının gelişiminde rol oynadığını önermektedir. Kronik inflamasyon, özellikle romatoid artrit hastalarında hızlanmış aterogeneze yol açar (46).

AS, popülasyonun %0.2 ile %0.9'unu etkileyen, omurganın kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalığıdır (47). Göz, gastrointestinal sistem, böbrekler, akciğerler ve kalp gibi organları içeren çeşitli karakteristik ekstra-artiküler belirtileri vardır. Kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalitenin arttığı bulunmuş olsa da, bunun aterosklerozdan kaynaklandığına dair bir kanıt yoktur (48).

Klinik olarak, endotelin vazodilatasyon yeteneğini kullanarak endotel fonksiyonunu ölçmek nispeten kolaydır. Çoğu araştırma, brakiyal arterde FMD'yi endotel fonksiyonunun bir indeksi olarak kullanmıştır. Diyabet, hipertansiyon ve yüksek kolesterol gibi neredeyse tüm majör kardiyovasküler risk faktörlerinde FMD'deki değişiklikler belgelenmiştir (44). Ultrason ile CCA'nın IMT ölçümü, erken aterosklerozun değerlendirilmesi için son derece tekrarlanabilir bir yöntemdir (49).

Bu çalışmada ankilozan spondilit hastalarındaki endotelial disfonksiyon ve subklinik aterosklerozun CIMT ve FMD ölçümleriyle korelasyonunu göstermeyi amaçladık. Hipotezimiz, kronik inflamatuvar bir hastalık olan AS hastalığının inflamasyona bağlı olarak endotelde oluşturacağı hasarın ateroskleroz gelişimini hızlandırması ve buna bağlı olarak CIMT ölçümlerinde artış, FMD ölçümlerinde ise azalma gözleneceğiydi. Yaş ve cinsiyet olarak benzer oluşturduğumuz sağlıklı kontrol grubuyla hasta grubu arasında CIMT ve FMD ölçümleriyle yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark tespit edilemedi. Konu hakkında yazılan diğer makalelerin çoğunda bu fark tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın benzer sonuçlara ulaşmasına engel olduğunu tahmin ettiğimiz faktörlerden bahsedeceğiz.

İlk olarak FMD ölçümü için kullandığımız yöntemin diğer çalışmalardan farklı olmasını öne sürebiliriz. FMD, genellikle brakiyal arter olmak üzere bir ana arterin artan kan akışına yanıt olarak genişlemesini ölçen ve endotel fonksiyonunu değerlendirmek

için yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir tekniktir. Ancak bu ölçümün teknik özelliklerindeki farklılıklar ölçüm sonuçlarını belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Bunlara örnek olarak manşonun pozisyonu, oklüzyonun süresi, oklüzyon sonrası en geniş arter çapını ölçmek için belirlenen süre, incelenen arter gibi özellikler verilebilir. Manşonun bilek yerine üst kolda kullanılması, shear stres ve endotelial fonksiyon üzerinde farklı etkileri olacağından sonuçlarda değişkenlik gözlenebilir (10,11).

Perrotta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMD ölçümü non-dominant koldan, manşon sistolik basıncın 50 mmHg üzerine kadar şişirildikten sonra 5 dakika bekleyerek yapılmıştır. Manşon basıncı düşürülüp hiperemi elde edildikten sonra 30, 60, 90 ve 120. saniyelerde en geniş arter çapı ölçülmüştür. Bu çalışmada manşonun ön kola mı yoksa brakial arterin üst tarafına mı bağlandığı belirtilmemiştir. Sonuçlarda FMD hasta ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (2). Burada belirgin fark saptanmamasının sebebi her ne kadar belirtilmemiş olsa da manşon pozisyonu olabilir.

Ben Tekaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMD ölçümü manşon ön kolda 5 dk boyunca sistolik basıncın üzerinde tutulduktan sonra elde edilmiştir. Çalışmada manşon basıncı düşürüldükten ne kadar sonra ölçüm yapıldığı belirsiz bırakılmıştır. Sonuçlarda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda FMD ölçümünün anlamlı olarak düşük saptandığı görülmüştür (9).

Aicha B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada manşon pozisyonu olarak ön kol seçilmiştir. Bazal damar çapı bir dakika süreyle devamlı olarak ölçülüp belirlendikten sonra manşon sistolik basıncın 50 mmHg üzerine kadar şişirilip 5 dakika beklenmiştir. Sonrasında manşon basıncı düşürüldükten sonra arterin en geniş çapı ölçülmüştür. Bu çalışmada da manşon basıncı düşürüldükten ne kadar sonra ölçüm yapıldığı belirtilmemiştir. FMD AS hasta grubunda belirgin olarak düşük saptanmıştır (50).

Aydoğan Baykara R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada manşon pozisyonu yine ön kol olarak seçilmiş ve manşon 5 dakika boyunca sistolik basıncın 50 mmHg üzerinde tutulduktan sonra 1. Dakikada ölçüm yapılmıştır. Bu çalışmada da FMD hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur (51).

Bodnar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMD sağ koldan, dört buçuk dakika boyunca sistolik kan basıncının üzerinde tutulduktan sonra doksan dakika boyunca devamlı olarak ölçülmüştür. Çalışma sonucunda FMD hasta grubunda anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (52). Tüm bu çalışmalara bakıldığında FMD ölçümünün manşon

önkoldayken yapılmasının üst koldaki pozisyona göre üstün olduğu görülmektedir. Bu konunun netleştirilmesi için ileride daha spesifik çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların hastalık süreleri, literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla düşüktü. Perrotta ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama hastalık süresi 9,7 yıl (2), Ben Tekaya ve arkadaşlarının çalışmasında 20 yıl (9), Aicha B. ve arkadaşlarının çalışmasında 20 yıl (50), Sari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 yıl (53), Bodnar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 13 yıl (52) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu süre 2 yıldır. Bu süreye en yakın olan çalışma Aydoğan ve arkadaşlarının çalışmasında 3,5 yıl olarak kayda geçmiştir (51). Aterosklerozun uzun dönemde geliştiği düşünüldüğünde, bizim çalışmamızda CIMA ölçümlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamasının sebeplerinden biri de bu olabilir. Yuan Y. ve arkadaşları AS hastalarında subklinik ateroskleroz gelişimini CIMA ölçümü ile değerlendiren çalışmaların bir metaanalizini yayınlamıştır (41). Bu metanalize dahil edilen 24 çalışmadaki en kısa ortalama hastalık süresi 5 yıl, en uzun ortalama hastalık süresi ise 19,2 yıl olarak görülmüştür. Metaanalizin sonucunda CIMA hasta grubunda belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu da AS hastalarında CIMA ölçümünün anlamlı olabilmesi için 2 yılın kısa bir süre olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında bizim çalışmamız kadar kısa hastalık süresi olan bir hasta grubu görülmemektedir. Hastalık süresi kısa olmasına rağmen çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık aktivitesi yüksekti. (BASDAI ortalama 4,4) Arida ve arkadaşları yaptıkları orijinal çalışma ve daha önce yayınlanan çalışmaların metaanalizini yayınladıkları makalede düşük hastalık aktivitesi olan AS hastalarında subklinik aterosklerozun hızlanmadığını göstermiştir (54). BASDAI >4 olan hasta gruplarının ölçümlerinde ise CIMA anlamlı olarak yüksek saptandı. Ama BASDAI skoru yüksek olan bu hastaların da hastalık süresi yine bizim çalışmamızdan yüksekti. Bu da subklinik aterosklerozun gelişebilmesi için hem hastalık süresinin uzun hem de hastalık aktivitesinin yüksek olmasının gerekebileceğini düşündürmektedir. Yine aynı çalışmada TNFi tedavisiyle etkili hastalık kontrolünün arteriyel sertliği tersine çevirdiğini ve klinik ve laboratuvar inflamatuvar belirteçlerdeki azalmaya paralel olarak fonksiyonel arteriyel indeksleri de iyileştirdiğini göstermektedir (54). Bizim çalışmamızda 47 hastanın 15'i TNFi kullanmaktaydı. BASDAI skoru 4 ve üzerinde olan 27 hastanın ise sadece 5'i TNFi kullanıyordu. Geri kalan 20 hastadan 10'u TNFi kullanmaktaydı. TNFi kullanan

hastaların aktivitelerinin düşük olması TNFi tedavisinin inflamasyona bağılı olarak fonksiyonel arteriyel indeksleri de iyileştirdiği sonucuyla uyumludur.

Çalışmamızda AS hastalarının %50'sinde HLA-B27 pozitifliği saptandı. Literatürdeki benzer çalışmalar izlendiğinde HLA B27 oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Perrotta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %75'i (2), Bodnar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %83'ünde (52) HLA-B27 pozitif saptanmıştır. HLA B27 pozitif AS hastaları negatif olan AS hastalarına kıyasla hastalığa daha genç yaşta yakalanırlar, daha yüksek akut anterior üveit geçirme riski taşırlar ve TNFi tedavisine daha iyi yanıt verirler (55). Rueda-Gotor J ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, kardiyovasküler olay riskindeki artış, eşzamanlı ekstraartiküler belirtilerin sayısı ile orantılı görünmektedir. Bu artışa geleneksel risk faktörleri dışında, inflamatuvar yük ve glukokortikoid kullanımı gibi pro-aterojenik faktörler tarafından da aracılık edilebilmektedir (56). Ancak HLA B27 ile CIMT arasında bir ilişki gösterilememiştir (57,58).

Hasta grubumuzdaki sigara içme oranı diğer çalışmalardan belirgin şekilde daha düşüktü (Sigara içen, 16(%34)). Sigara içmek, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Çalışmamızda gözlenen düşük sigara içme prevalansı, daha az belirgin endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz ile ilişkili olabilir. Benzer çalışmalar, AS hastaları arasında sigara içme prevalansının daha yüksek olduğunu ve bunun kardiyovasküler risk faktörlerini ve hastalık ilerlemesini kötüleştirdiğini tutarlı bir şekilde göstermiştir (3).

Genel olarak, kadınlar hem sakroiliak eklemlerde hem de omurgada daha az yapısal hasara sahip olma eğilimindedir, bu da erkeklere kıyasla belirgin sakroiliit veya spinal radyografik ilerleme prevalansının daha düşük olmasına yol açar. Bu durum, AS'nin ağırlıklı olarak erkek hastalığı olarak kabul edilmesinin nedenlerinden biridir ve tarihsel olarak erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2-3 kat daha yüksek prevalans bildirilmiştir. Ancak, çalışmamızdaki erkek kadın oranı da beklenenden düşüktü (1,3:1), bu da hastalık ilerlemesi ve kardiyovasküler risk ile ilgili bulgularımızı etkilemiş olabilir (19).



Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi AS hastalarındaki endotelial disfonksiyon ve subklinik ateroskleroza göstermek için aynı anda iki farklı non-invaziv yöntemin kullanılmasıdır. Bu iki yöntem, basit ve ekonomik teknikler olmaları ve dolayısıyla yaygın pratikte tekrarlanabilir olmaları nedeniyle seçilmiştir. Ayrıca ateroskleroza farklı aşamalarındaki patofizyolojik mekanizmaları değerlendirerek AS hastalarındaki vasküler durumun optimal değerlendirilmesine olanak sağlar. IMT, duvar infiltrasyonu hakkında bilgi verirken, FMD endotel fonksiyonunun bir belirtecidir.

FMD ve CIMT yöntemleri AS hastalarındaki kardiyovasküler riskin tespit ve takibi açısından önemlidir ve standardizasyonu gerekmektedir. Bu da benzer çalışmaların yapılmasıyla mümkündür. Ayrıca literatürde bu kadar kısa hastalık süresi olan hastaların incelendiği bir makaleye rastlanmamıştır. Ateroskleroza zamana yayılan bir süreç olduğu düşünüldüğünde AS hastalarında ne kadar süre sonra KVH riski araştırılmasına başlanacağını belirlemek önemlidir. Hastalık aktivitesinin ateroskleroz gelişiminde yer aldığı çoğu çalışmada gösterilmiştir ancak hastalık süresinin etkisi tam belirlenememiştir. Hastalık sürelerinin de karşılaştırılacağı yeni çalışmalar KVH riski açısından ne zaman rutin taramalara başlanması gerektiğine dair fikir verebilir.

AS'de endotel disfonksiyonunun mekanizmasını belirlemek amacıyla ultrason yöntemlerinin yanı sıra vasküler endotel biyobelirteçleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Verma ve arkadaşları (59), SpA hastalarında vasküler endotel tamirinin bir serum belirteci olan endotel progenitor hücrelerinin serum düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu ve SpA'da bozulmuş endotel fonksiyonunu gösterdiğini bulmuşlardır.

Endojen bir NO inhibitörü ve endotel fonksiyonunun bir belirteci olan asimetrik dimetilarginin, AS hastalarının serumunda anlamlı derecede artmıştır (60,61). Wang ve Wang, SpA hastalarında FMD ile ölçülen bozulmuş endotel fonksiyonu ile serum vaspin düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını ve güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir(62).

Büyük bir hasta serisinde (n=510 hasta), vaspin, SpA'da aterosklerotik süreci etkileyebilecek CV risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Serum vaspin konsantrasyonunun, aksiyal SpA hastalarında genetik olarak modüle edildiği de bulunmuştur (63).

Genre F. ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada axSpA hastaları, kontrollerden daha yüksek seviyelerde osteoprotegerin ancak daha düşük seviyelerde sklerostin göstermiştir. Ayrıca, bu hastalarda, kalprotektin olumsuz lipid profilleri ve inflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkili bulunmuş ve bu da ateroskleroz gelişimini daha da etkileyebilir (64,65).

Son olarak, axSpA hastalarında serum omentin ve mRNA seviyeleri kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Düşük serum omentin seviyeleri, erkek cinsiyet, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve yüksek aterosklerotik indeks ile ilişkili bulunmuştur (66).

Bizim çalışmamızda vasküler biyobelirteçler kullanılmamıştır. Ancak daha büyük hasta serileri üzerinde vasküler biyobelirteçlerle birlikte noninvaziv US ölçüm yöntemlerinin eş zamanlı kullanıldığı çalışmalar bu konu hakkında aydınlatıcı olacaktır.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak, bulgularımız ile literatürde bildirilenler arasındaki farklılıklar, FMD ölçümündeki metodolojik farklılıklara, daha düşük sigara içme oranlarına, daha düşük HLA-B27 pozitifliğine ve çalışmamızdaki daha kısa hastalık süresine atfedilebilir. Bu faktörler, AS hastalarında kardiyovasküler riskleri yorumlarken hasta özelliklerinin ve metodolojik varyasyonların dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. AS ve kardiyovasküler risk gelişimi arasındaki kompleks etkileşimi açıklığa kavuşturmak için standartlaştırılmış ölçüm teknikleri ve daha büyük hasta kohortları ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKÇA

1. Bai R, Zhang Y, Liu W, Ma C, Chen X, Yang J, et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. Vol. 70, *Angiology*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 492–500.
2. Perrotta FM, Scarno A, Carboni A, Bernardo V, Montepaone M, Lubrano E, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: correlations with disease activity indices. Vol. 65, *Reumatismo*. 2013.
3. Arida A, Fragoulis GE, Terentes-Printzios D, Konstantonis G, Protogerou AD, Vlachopoulos C, et al. Progression of subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: a 10-year prospective study. *Rheumatol Int*. 2024 Apr 1;44(4):643–52.
4. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Konsta M, Delicha EM, Kitas GD, et al. Subclinical atherosclerosis is not accelerated in patients with ankylosing spondylitis with low disease activity: New data and metaanalysis of published studies. *Journal of Rheumatology*. 2015 Nov 1;42(11):2098–105.
5. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: The early predictor of atherosclerosis. Vol. 23, *Cardiovascular Journal of Africa*. 2012. p. 222–31.
6. Hatipsoylu E, Şengül I, Kaya T, Karatepe AG, Akçay S, Isayeva L, et al. Assessment of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(4):185–91.
7. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal A, Bhargava R, Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014.
8. Groot E de, Duivenvoorden R. Wolters Kluwer. (Accessed on June 13th, 2024.). 2023. Carotid intima-media thickness.
9. Ben Tekaya A, Boukriba S, Fendri A, Rouached L, Saidane O, Bouden S, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with spondyloarthritis without traditional cardiovascular risk factors. *RMD Open*. 2022 Jul 1;8(2).
10. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011;300:2–12. Available from: [www.ajpheart.org](http://www.ajpheart.org)
11. Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: An investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007 Mar 21;7.
12. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(SUPPL. 2).
13. Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York, USA: Mc Graw Hill; 2022.

14. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784–8.
15. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: Results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021 Jan 18;7(1).
16. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 1;18(1).
17. Stolwijk C, Essers I, Van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: A population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul 1;74(7):1373–8.
18. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan 1;74(1):65–73.
19. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. Vol. 50, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2020. p. 687–94.
20. Moltó A, Etcheto A, Van Der Heijde D, Landewé R, Van Den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: Results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 1;75(6):1016–23.
21. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020 Oct 1;59:IV47–57.
22. Moysakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(3):216–21.
23. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):203–9.
24. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb 1;76(2):364–70.
25. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: A population-based study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):409–16.
26. Kim DY, Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH, Kim Y. Progressive Pulmonary Fibrocystic Changes of Both Upper Lungs in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Tuberc Respir Dis*

(Seoul) [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Mar 5];78(4):459–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508946/>

27. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. Vol. 14, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 525–33.
28. Drosos AA, Venetsanopoulou AI, Voulgari P V. Axial Spondyloarthritis: Evolving concepts regarding the disease's diagnosis and treatment. Vol. 117, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2023. p. 21–7.
29. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: A review. Vol. 15, *Current Rheumatology Reports*. 2013.
30. Brown MA. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis. Vol. 37, *Internal Medicine Journal*. 2007. p. 739–40.
31. de Hooze M. The Future of Imaging in Axial Spondyloarthritis. Vol. 46, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 297–309.
32. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
33. Taitt HA, Balakrishnan R. Spondyloarthritides. Vol. 43, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2023. p. 593–612.
34. Calin A, Nakache1 JP, Gueguen1 A, Zeidler3 H, Mielants4 H, Dougados2 M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Vol. 38, *Rheumatology*. 1999.
35. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: A structured review. Vol. 44, *Rheumatology*. 2005. p. 577–86.
36. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis [Internet]. Available from: <http://ard.bmj.com/>
37. Łosińska K, Korkosz M, Kwaśny-Krocin B. Endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. Vol. 57, *Reumatologia*. Termedia Publishing House Ltd.; 2019. p. 100–5.
38. Sertdemir AL, Şahin AT, Duran M, Çelik M, Tatar S, Oktay İ, et al. Association between syndecan-4 and subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Medicine (United States)*. 2024 Jan 19;103(3):E37019.
39. Rodica Tudoraşcu D, Lucia Ciurea P, Vreju A, Bărbulescu A, Tudoraşcu R, Pîrvu D, et al. Original Paper Assessing Endothelial Dysfunction in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Curr Health Sci J*. 2016;42(1).

40. Perrotta FM, Scarano A, Carboni A, Bernardo V, Montepaone M, Lubrano E, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: correlations with disease activity indices. Vol. 65, *Reumatismo*. 2013.
41. Yuan Y, Yang J, Zhang X, Han R, Chen M, Hu X, et al. Carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and updated meta-analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):260–71.
42. Choi H, Uceda DE, Dey AK, Mehta NN. Application of Non-invasive Imaging in Inflammatory Disease Conditions to Evaluate Subclinical Coronary Artery Disease. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020.
43. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct 1;71(10):1285–99.
44. Agewall S. Is Impaired Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery a Cardiovascular Risk Factor? Vol. 1, *Current Vascular Pharmacology*. 2003.
45. Chan NN, Colhoun HM, Vallance P. Cardiovascular Risk Factors as Determinants of Endothelium-Dependent and Endothelium-Independent Vascular Reactivity in the General Population. 2001.
46. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining How “High-Grade” Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. Vol. 108, *Circulation*. 2003. p. 2957–63.
47. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. PREVALENCE OF SPONDYLARTHROPATHIES IN HLA-B27 POSITIVE AND NEGATIVE BLOOD DONORS. Vol. 41. 1998.
48. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GDO, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. Vol. 109, *Clinical Science*. 2005.
49. Aniel D, O’l Eary H, Oseph J, Olak FP, Ronmal IAK, Anolio EAM, et al. CAROTID-ARTERY INTIMA AND MEDIA THICKNESS AS A RISK FACTOR FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE IN OLDER ADULTS. 1999.
50. Aicha BT, Ahmed F, Seif B, Ines M, Leila R, Selma B, et al. Spinal radiographic progression is correlated with preclinical atherosclerosis in spondyloarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2023;36(3):701–8.
51. Aydoğan Baykara R, Küçük A, Tuzcu A, Tuzcu G, Cüre E, Uslu AU, et al. The relationship of serum visfatin levels with clinical parameters, flow-mediated dilation, and carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2021;51(4):1865–74.
52. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Némethné ZG, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2011 Apr;38(4):723–9.

53. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2006 Mar;45(3):283–6.
54. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Konsta M, Delicha EM, Kitas GD, et al. Subclinical atherosclerosis is not accelerated in patients with ankylosing spondylitis with low disease activity: New data and metaanalysis of published studies. *Journal of Rheumatology*. 2015 Nov 1;42(11):2098–105.
55. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B\*27-Positive Versus HLA-B\*27-Negative Disease. Vol. 19, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
56. Rueda-Gotor J, Ferraz-Amaro I, Genre F, González Mazón I, Corrales A, Portilla V, et al. Cardiovascular and disease-related features associated with extra-articular manifestations in axial spondyloarthritis. A multicenter study of 888 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Dec 1;57.
57. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal A, Bhargava R, Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014.
58. Hamdi W, Bouaziz MC, Zouch I, Ghannouchi MM, Haouel M, Ladeb MF, et al. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2012 Feb;39(2):322–6.
59. Verma I, Syngle A, Krishan P, Garg N. Endothelial Progenitor Cells as a Marker of Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Angiology*. 2017 Mar 1;26(1):36–42.
60. Erre GL, Mangoni AA, Castagna F, Paliogiannis P, Carru C, Passiu G, et al. Meta-Analysis of Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Rheumatic Diseases. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
61. Berg IJ, Van Der Heijde D, Dagfinrud H, Seljeflot I, Olsen IC, Kvien TK, et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: A cross-sectional study. *Journal of Rheumatology*. 2015 Apr 1;42(4):645–53.
62. Wang HH, Wang QF. Low vaspin levels are related to endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016 Jul 4;49(7).
63. Rueda-Gotor J, López-Mejías R, Remuzgo-Martínez S, Pulito-Cueto V, Corrales A, Lera-Gómez L, et al. Vaspin in atherosclerotic disease and cardiovascular risk in axial spondyloarthritis: a genetic and serological study. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 1;23(1).
64. Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, Corrales A, Ubilla B, Mijares V, et al. Implication of osteoprotegerin and sclerostin in axial spondyloarthritis cardiovascular disease: a study of 163 Spanish patients. Vol. 36, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018.



65. Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, Corrales A, Mijares V, Expósito R, et al. Association of circulating calprotectin with lipid profile in axial spondyloarthritis. Sci Rep. 2018 Dec 1;8(1).
66. Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, Pulito-Cueto V, Corrales A, Mijares V, et al. Omentin: a biomarker of cardiovascular risk in individuals with axial spondyloarthritis. Sci Rep. 2020 Jun 15;10(1):9636.

## 8.EKLER

### Ek 1: Hasta Değerlendirme Formu

|                                          |                                                                |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>HASTA<br/>DEĞERLENDİRME<br/>FORMU</b> |                                                                |
| Hastanın Adı-Soyadı:                     |                                                                |
| Yaşı ve Cinsiyeti:                       |                                                                |
| Eğitim Durumu:                           | İlkokul ( )<br>Lise ( )<br>Üniversite ( )<br>Yüksek Lisans ( ) |
| Mesleği:                                 |                                                                |
| Tanısı:                                  |                                                                |
| Hastalık süresi:                         |                                                                |

|                                             |  |
|---------------------------------------------|--|
| Semptomları ve süreleri:                    |  |
| Tanısı için kullandığı ilaçlar ve süreleri: |  |

|                                                          |                                                                          |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Ekstraspinal bulgular ve süreleri:                       | Üveit ( ) →<br>Entezit ( ) →<br>Daktilit ( ) →<br>Periferik artrit ( ) → |
| Birinci derece yakınlarında romatolojik hastalık öyküsü: |                                                                          |

|                                  |                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kronik Hastalıkları ve süreleri: | DM ( ) →<br>HT ( ) →<br>Sigara kullanımı ( ) → ( ) Paket.Yıl<br>Alkol kullanımı ( ) →<br>Hiperlipidemi ( ) →<br>Obezite ( ) →<br>Diğer: |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Hb:

Plt:

CRP:

ESR:

Açlık K.Ş:

HDL:

LDL:

Total Kolesterol:

Trigliserid:

Üre:

Kr:

ALT:

AST:

T. Bil:

Ürik Asit:

HLA B27:

Boy:

Kg:

## Ek 2: Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index (BASDAI)

- ❶ Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

- ❹ Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

- ❺ Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

### Ek 3: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndex (BASFI)

- ❶ Çoraplarınızı (yada kilotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

- ❷ Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

- ❸ Yüksek bir rafa bir başkasından yardım alamadan yada yardımcı araç olamadan uzanabiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

- ❹ İskemleden ellerinizi kullanmadan veya bir yardım almadan kalkabiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

- ❺ Yerde sırtüstü yatarken yardım alamadan kalkabiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

- ❻ Rahatsız olamadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

- ❼ Her basamağa bir adım atarak, merdiven tırabzanı yada baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor muydunuz?

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ

#### Ek 4: The Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

|    |                                                                          | Evet                                  | Hayır                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1  | Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.                             | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 2  | Bazen içimden ağlamak geliyor.                                           | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 3  | Giyinmede zorluk çekiyorum.                                              | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 4  | Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.                                     | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 5  | Hastalığımın dolayısı uyumak imkânsızdır                                 | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 6  | Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor. | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 7  | Her zaman yorgunum.                                                      | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 8  | Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 9  | Dayanılmaz ağrım var.                                                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 10 | Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamak uzun süre alıyor.             | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 11 | Evdeki işleri yapmam imkânsız.                                           | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 12 | Kolayca yoruluyorum.                                                     | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 13 | Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.                     | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 14 | Her zaman ağrım var.                                                     | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| 15 | Hastalığımın dolayısı çok şey kaçırdığımı hissediyorum.                  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |

**Ek 5: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – CRP (ASDAS-CRP)**

1 - Sahip olduğunuz boyun, sırt veya kalça ağrınızın genel düzeyini nasıl tanımlarsınız?

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

Yok

Çok şiddetli

2 - Sabah tutukluğu uyandığınız andan itibaren ne kadar sürüyor?

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

Yok

1 saat

2 saat ve üzeri

3 – Hastalığınız (Ankilozan Spondilit) geçen hafta boyunca ortalama olarak ne kadar aktifti?

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

Aktif değil

Çok aktif

4 - Boyun, sırt veya kalça dışındaki eklemlerde yaşadığınız genel ağrı/şişlik düzeyini nasıl tanımlarsınız?

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

Yok

Çok şiddetli

5 – C-reaktif Protein (mg/L)? (Hekim tarafından doldurulacaktır.)

|  |
|--|
|  |
|--|