

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA TÜMÖR
NEKROZİS FAKTÖR İNHİBİTÖRLERİ TEDAVİSİ SONRASI
24-SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VE UYKU
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Grv. Dr. Kenan MORAL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA TÜMÖR
NEKROZİS FAKTÖR İNHİBİTÖRLERİ TEDAVİSİ SONRASI
24-SAAT AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ VE UYKU
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Grv. Dr. Kenan MORAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Levent KILIÇ

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilimsel bilgi ve becerilerini büyük bir özveri ile aktaran tez danışmanım Doç. Dr. Levent Kılıç'a ve Prof. Dr. Umut Kalyoncu'ya;

İç Hastalıkları Anabilim Dalında birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve personellerine;

Romatoloji Bilim Dalında çalıştığım tüm kıymetli hocalarıma ve çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.



ÖZET

Kenan, M. Ankilozan spondilit tanılı hastalarda tümör nekrozis faktör inhibitörleri tedavisi sonrası 24-saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi Ankara, 2022. Bu çalışmanın amacı Aksiyel Spondiloartrit (AxSpA) hastalarında anti-TNF- α tedavisi sonrası uyku kalitesi ve 24-saat ambulatuvar kan basıncı ölçümlerindeki (AKBM) değişimleri değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.03.2021 ile 01.12.2021 tarihleri arasında başvuran, anti-TNF- α tedavi başlanması planlanan, TNF-naif axSpA tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalara anti-TNF- α öncesi (0.ay) ve anti-TNF- α sonrası (3.ay), hastalık aktivite değerlendirilmesi, AKBM ve uyku kalitesi değerlendirilmesi (PSQI) uygulandı. Toplamda çalışmaya 28 axSpA (ortalama yaş $40,0 \pm 10,4$, Erkek/Kadın:12 (%42,9) /16(%57,1)) hastası dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların 0.ay ve 3.ay AKBM ölçümleri normotansif sınırlardaydı. Hastaların 0. ay hastalık aktivite skorları ve ortalama PSQI 8,5 (4,0-12,8) skorları yüksek idi. Hastaların %71 kötü uyku kalitesine sahip idi. Tedavi sonrası 3.ayda hastalık aktivite skorlarında anlamlı düşme ve uyku kalitesinde anlamlı şekilde düzelme olmasına karşın, AASI, ARV, PPI, Sleeptroughsurge ve Prewaking surge gibi AKBM parametrelerinde, tedavi öncesine kıyasla anlamlı değişiklikler gözlenmedi. Tedavi öncesi, hastaların %46,4 dipper iken 3.ay anti-TNF- α tedavisi sonrası dipper oranı %60,7 (n=17) olarak saptandı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,388). 0. ve 3. ay karşılaştırmasında ise gece sistol kan basıncı azalmasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,020), gece diyastol kan basıncı azalmasındaki değişimde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,112). Anti-TNF- α tedavinin; uyku kalitesi ve gece kan basıncı düşüşü üzerine olumlu etkileri olma ihtimali mevcuttur. Uyku kalitesinin iyileşmesi ve gece kan basıncı düşüşünün artması; anti-TNF- α tedavinin kardiyovasküler riskler açısından, modifiye edebilir etkileri olduğunu düşündürebilmektedir.

Anahtar Kelime: Aksiyel spondiloartrit, 24-saat ambulatuvar kan basıncı parametreleri , uyku kalitesi, kardiyovasküler mortalite, anti-TNF- α tedavisi

ABSTRACT

Kenan, M. Evaluation of 24-hour ambulatory blood pressure measurement and sleep quality after tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with ankylosing spondylitis Ankara, 2022. The aim of this study is to determine the changes in sleep quality and 24-hour blood pressure readings in patients with axial spondyloarthritis after treatment with anti-TNF- α therapy. Axial spondyloarthritis patients who weren't treated with anti-TNF- α therapy yet were included into this study between 01.03.2021 and 01.12.2021 at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Rheumatology. Disease activity assesment, ambulatory blood pressure measurement and sleep quality (PSQI) were assesed before ant-TNF therapy (0.month) and after anti-TNF- α therapy (3.month). In total, 28 axial spondyloarthritis patients (mean age $40\pm 10,4$, men/women:12(%42,9)/16(%57,1)) were included in to this study. The 0th and 3rd month ABPM measurements of the patients in our study were within the normotensive limits. Both disease activity scores and median PSQI scores of 8.5 (4.0-12.8) were high before the treatment and sleep quality was poor in 71% of the patients. Although there was a significant decrease in disease activity scores and a significant improvement in sleep quality in the 3rd month after treatment, no significant changes were observed in ABPM parameters such as AASI, ARV, PPI, Sleeptroughsurge and Prewaking surge compared to pre-treatment. While 46.4% of the patients were dippers before the treatment, the dipper rate after the 3rd month TNF treatment was 60.7% (n=17), but it was not statistically significant (p=0.388). While the change in nighttime systolic blood pressure reduction was statistically significant (p=0.020) in the 0th and 3rd month comparisons, no statistically significant difference was found in the change in nighttime diastolic blood pressure reduction (p=0.112). It might be possible that anti-TNF- α therapy has probably positive effects on sleep quality and night-time blood pressure reduction. The improved effect on sleep quality and increase in night-time blood pressure reduction shows us that anti-TNF- α therapy has probably modifiable effects on cardiovascular risk profile.

Keywords : Axial spondyloarthritis, 24-hour ambulatory blood pressure parameters, sleep quality, cardiovascular mortality, anti-TNF- α therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Spondiloartrit	2
2.1.1 Tanım	2
2.2. Aksiyel Spondiloartrit	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Epidemiyoloji	3
2.2.3. Etyopatogenez	4
2.2.4. Klinik Bulgular	6
2.2.5. Hastalık Değerlendirme ve Ölçekleri	7
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	8
2.2.7. Tanı	8
2.2.8. Tedavi	10
2.3. SpA Hastalarında Kardiyovasküler Komplikasyonlar	12
2.4. Kardiyovasküler Komplikasyon Riskinin Etyopatogenez	13
2.5. TNF Düzeylerin Metabolizma ile İlişkisi	13
2.6. Spondiloartritlerin Kardiak Manifestasyonları	14
2.6.1. Kapak Hastalıkları	14
2.6.2. Ritim Bozuklukları ve Otonomik Disfonksiyon	14
2.6.3. İskemik Kalp Hastalığı	14
2.7. SpA Hastalarında Konvansiyonel Kardiyovasküler Risk Faktörleri	15
2.7.1. Metabolik Sendrom	15
2.7.2. Dislipidemi	15

2.7.3. Obezite	16
2.7.4. Diyabet	16
2.7.5. Sigara	16
2.7.6. Hipertansiyon	16
2.8. NSAİI ve Kardiyovasküler Risk	17
2.9. SpA Hastalarında Uyku Bozukluğu	17
2.10. SpA Hastalarında Uyku Kalitesi ile İlişkili Faktörler	19
2.10.1. Yaş	19
2.10.2. Cinsiyet	20
2.10.3. Hastalık Aktivitesi	20
2.10.4. Ağrı	20
2.10.5. Psikolojik Faktörler	20
2.11. Uyku Bozukluğun Kardiyovasküler Mortalite ile İlişkisi	20
2.12. SpA'lı Hastalarda Tedavinin Uyku Kalitesi Üzerine Etkisi	21
2.13. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	21
2.13.1. <i>Average real Variability (ARV)</i> / Ortalama Gerçek Değişkenlik	22
2.13.2. <i>Pulse Pressure Index (PPI)</i> / Nabız Basıncı İndeksi	23
2.13.3. <i>Ambulatory Arterial Stiffness Index</i> / Ambulatuvar Arteriyel Sertlik İndeksi (AASI)	24
2.13.4. <i>Morning Surge in Blood Pressure</i> / Sabah Tansiyon Yükselmesi	25
2.14. Uyku Kalitesinin Kan Basıncı Üzerine Etkileri	26
2.15. Enflamasyonun Kan Basıncı Üzerine Etkisi	26
3. HASTALAR VE YÖNTEM	28
3.1. Hastaların Seçimi, Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri	28
3.2. Gereç ve Yöntem	29
3.3. Bakılan parametreler	29
3.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu	30
3.5. Verilerin analizi	30
4. BULGULAR	31
4.1. AxSpA Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	31
4.2. AxSpA Hastalarının 0.ve 3. Ay Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
4.3. Bakılan Parametrelerin Birbiri İle Korelasyonu	35

4.4. Obez/ Obez olmayan, NSAII-Sigara Kullanan ve Kullanmayan Gruplar Arasında Karşılaştırma	38
5. TARTIŞMA	40
5.1. Başlangıç Değerlerin (TNF-öncesi) Yorumlanması	40
5.2. Anti-TNF- α tedavisinin Uyku Kalitesi Ve Dipper Patterni Üzerine Anlamlı Etkileri	42
5.3. Anti-TNF- α Tedavisin Olumlu Bir Etkisi Olmadığı Parametreler	43
5.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Parametrelerin Diğer Faktörler İle Korelasyonu	44
5.5. Gruplar Arası Karşılaştırmanın Yorumlanması	45
5.6.Kısıtlılıklar	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASI	: Ambulatory arterial stiffness index / Ambulatuvar arteriyel stiffness indeksi
AKBM	: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu
AS	: Ankilozan Spondilit
AxSpA	: Aksiyel spondiloartrit
ASAS	: Assessment in Spondyloarthritis International Society
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçek
Anti-TNF-α	: Anti-tümör nekrozis faktör inhibitörü
ARV	: Average real variability/ Ortalam gerçek değişkenlik
BASDAI	: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
bDMARD	: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
kDMARD	: Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
CRP	: C- Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR	: Annual European Congress of Rheumatology
HAQ	: Sağlık Değerlendirme Anketi
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
KB	: Kan basıncı
KBD	: Kan basıncı değişkenliği
Mets	: Metabolik Sendrom Riski
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
mNY	: Modifiye New York
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NB	: Nabız basıncı
NBI	: Nabız basıncı indeksi
Nr-axSpA	: non-radyografik aksiyel spondiloartrit
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OSAS	: Obstrüktif uyku apnesi

PPI	: Pulse pressure index / Nabız basıncı indeksi
PSQI	: Pittsburgh uyku kalite indeksi
PWV	: Pulse Wave Velocity
RA	: Romatoid Artrit
RAS	: Renal arter stenozu
SPA	: Spondiloartrit
SS	: Standard Sapma
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
VKI	: Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Spondilartrit formları	2
Şekil 2.2. AS ile ilişkili genler	5
Şekil 2.3. Her üç kritere göre inflamatuvar bel ağrısının sınıflandırılması	7
Şekil 2.4. ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri	10
Şekil 2.5. 2016 EULAR kriterlerine göre tedavi algoritması	12
Şekil 2.6. PSQI uyku kalitesi anketi	19
Şekil 2.7. Ortalama gerçek değişkenliği hesaplama modeli	23
Şekil 2.8. Mobil-O-Graph sistemi üzerinden regresyon eğimi ile hesaplanan AASI sol üste belirtilmektedir.	25
Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen axSpA hastaları	29

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. AxSpA Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	31
Tablo 4.2. AxSpA Hastaların Hastalık Aktivite Parametreleri ve Akut Faz Reaktanlarının 0. ve 3.ay Karşılaştırılması	32
Tablo 4.3. AxSpA Hastalarının Uyku Kalitelerinin 0. ve 3.ay Karşılaştırılması	32
Tablo 4.4. AxSpA Hastalarının 0. ve 3. ay AKBM Değerlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. AxSpA Hastalarının 0. ve 3.ay Dipper/Non-dipper Karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. 0.ay Dipper ve Non-Dipper Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4.7. Uyku Kalitesi ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu	35
Tablo 4.8. ARV ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu	36
Tablo 4.9. AASI indeksinin Klinik Özellikler ile Korelasyonu	36
Tablo 4.10. PPI indeksin Klinik Özellikler ile Korelasyonu	37
Tablo 4.11. Prewaking Surge ile Klinik Özellikler ile Korelasyonu	37
Tablo 4.12. Sleeptroughsurge ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu	38
Tablo 4.13. Gruplar arası karşılaştırma	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SpA) terimi patofizyolojik, genetik, klinik ve radyolojik ortak özelliklere sahip olan bir grup kronik, inflamatuvar romatizmal hastalığı tanımlamak için kullanılır. Bu gruptaki hastalıklar aksiyel ve periferik eklem tutulumu yapabilmekte olup daktilit, entezit, üveit, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte görülebilmektedir (1). SpA kavramı; ankilozan spondilit (AS), psoriatik artrit, reaktif artrit, juvenil SpA, inflamatuvar bağırsak hastalığı (enteropatik artrit) ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış SpA'yı içerir. Aksiyel ya da periferik tutulumun ağırlığına göre aksiyel SpA (AxSpa) ya da periferik SpA (pSpA) olarak da sınıflandırılabilir. Hastalığın prototipi olan AS radyografik sakroiliit ve/veya omurga tutulumu ile karakterizedir. Sakroiliak eklem ve omurganın tutulumu, hastalığın ayırt edici özelliklerindendir ve ilerleyen dönemlerde fonksiyonel kısıtlılığa yol açabilir.

Ankilozan spondilit hastalarında aortit, kardiyak iletim defektleri, kapak yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve dislipideminin de normal popülasyona göre artmış olduğu bildirilmiştir. AS hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite bildirilmektedir (2).

Ankilozan spondilit hastalarında aynı zamanda uyku bozuklukları da ciddi bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. AS hastalarında 50-64,5% arası uyku bozukluğu bildirilmiştir. Kötü uyku kalitesi, insomnia, uykudan kalkmakta zorluk ve obstrüktif uyku apnesi sıklığı artmıştır (3).

Anti-TNF- α tedavisinin hem kardiyovasküler mortalite, hem de uyku kalitesi üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (2, 4). AS hastalarında ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) ile artmış kardiyovasküler riski gösteren parametreler, dipper patterni ve uyku kalitesini eş zamanlı değerlendiren çalışmalar, literatürde mevcut değildir.

Bu çalışmamızdaki amaç; anti-TNF- α tedavisin uyku kalitesi, dipper patterni ve AKBM parametreleri üzerine etkisini eşzamanlı değerlendirmektir.

2.2. Aksiyel Spondiloartrit

2.2.1. Tanım

Aksiyel spondiloartrit tanılı hastalar non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA) ve aksiyel spondiloartrit (axSpA) olarak sınıflandırılabilir. Aksiyel belirti ve semptomları olup (<45 yaş, 3 aydan uzun süreli kronik bel ağrısı), direkt pelvis ya da sakroiliak grafilerde modifiye new york (mNY) kriterlerine göre bilateral Grade-2 ya da unilateral grade ≥ 3 sakroiliit olan hastalar radyografik axSpA (Ankilozan Spondilit), kronik bel ağrısı olup radyografik bulgusu olmayan ise nr-axSpA olarak sınıflandırılabilir. Nr-axSpA formunun axSpA'nın erken formu olduğu düşünülmekle beraber her iki formun birbirinden farklı özellikleri olduğu ve iki farklı hastalık olduğu da söylenmektedir (6).

Bir çok çalışmada, nr-axSpA hastaların %10-40'nın 2-10 yıllık süre içinde axSpA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). AxSpA ile karşılaştırıldığında, nr-axSpA grubunda HLA-B27 pozitifliği daha düşük, kadın cinsiyet daha yüksek oranda bildirilmiştir. Her iki gruptaki hastalık aktivitesi, artrit, entezit, üveit, daktilit gelişimi ve hastalık yükü benzerdir (8).

2.2.2. Epidemiyoloji

Spondiloartritler genellikle yaşamın 2-3. dekadında başlar, HLA-B27 pozitifliği olan hastalarda hastalık bulgularının HLA-B27 negatif olanlara göre 5 yıl daha erken başladığı bildirilmiştir. Tüm spondiloartrit grubu hastaları esas alındığında erkek-kadın oranı 2-3:1 arası iken, nr-axSpa grubunda ise cinsiyet dağılımı eşit olarak bildirilmiştir (8).

SpA prevalansı, coğrafi bölgelere göre değişmektedir. SpA prevalansı Güney Asya'da 0,2%, Kuzey Amerika'da 1,3-1,6% arasında , Avrupa'da ise 0,5% olarak bildirilmiştir (9). AxSpA için ise prevalans %0,32-%1,4 arasında değişmektedir (10, 11). Türkiye'de Ege bölgesinde, > 20 yaş, 2835 kişinin tarandığı bir çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak bulunmuştur (12).

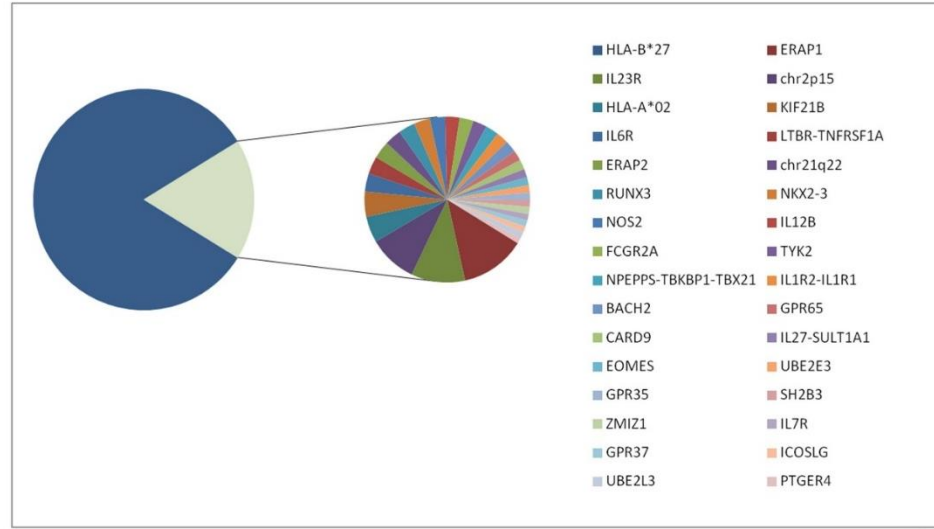
2.2.3. Etyopatogenez

SpA etyopatogenezinde genetik yatkınlık, entezis yerlerinde gelişen enflamasyon ve mikrobiota ile ilgili değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Yapılan gen çalışmalarında SpA ile ilişkili olabilecek birçok gen saptanmıştır (Şekil 2.2). Genetik predispozisyonun büyük bir kısmı major histokompatibilite kompleksi (MHC) varyantları ile ilişkili iken (ön planda HLA-B27, aynı zamanda HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 ve HLA-DPB1), aynı zamanda non-MHC varyantların da etyopatogeneizde rol aldığı saptanmıştır (13). HLA bölgesi genetik yatkınlığın %20-40'ından sorumludur. Aksiyel tutulumu olan hastalarda HLA-B27 pozitifliği daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır, genetik faktörlerin katkısı %90 düzeyindedir. HLA-B27 endoplazmik retikulum içerisinde oluşan peptidlerin antijen bağlanma bölgesine uyumu oranında, doğru katlanarak hücre yüzeyine çıkabilmektedir (14).

HLA-B27'ye ek olarak, iki başka genetik lokus AS ile ilişkilendirilmiştir: endoplazmik retikulumda eksprese edilen bir aminopeptidazı kodlayan ve MHC sınıfı için peptidlerin hazırlanmasında rol oynayan endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP) ve sitokin interlökin-17'yi ve aynı zamanda diğer proinflamatuvar hücreleri salgılayan T yardımcı hücrelerini aktive eden interlökin-23 reseptörü. HLA-B27'in ERAP ile ilişkisi mevcuttur. ERAP HLAB27 molekülünü olumsuz bir şekilde etkilemektedir ve HLAB27'yi katlanmamış bir protein yapısına dönüştürmektedir. Bu bozulmuş yapıdan dolayı enflamasyon tetiklenmektedir ve buna bağlı olarak AS hastalarında hem TNF, IL-17 ve IL-23 düzeyleri artmaktadır (14-16).

Hangi Bilinen Genler AS ile İlişkilidir?



Şekil 2.2. AS ile ilişkili genler (Cortes ve ark. tarafından ayarlanmıştır.)(15)

Aksiyel spondiloartritli hastaların yaklaşık %15-20'sinde, klinik olarak eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı, sedef hastalığı ve reaktif artrit birlikteliği vardır. Bu hastalıkların AS ile beraber asemptomatik birlikteliği de olabileceği düşünülürse, bu ilişkinin çok daha sık olma ihtimali mevcuttur. Sonuç olarak cilt, bağırsak mukoza bütünlüğündeki bozulma ve immün sistemin mikroorganizmalara maruziyeti hastalığın patogenezinde önemli bir rol teşkil etmektedir. (16).

Yersinia, Escherichia coli ve Salmonella enfeksiyonlarının, SpA patogenezinde ve gelişiminde tetikleyici rolleri olabileceği gösterilmiştir. Mikrobiota ile ilgili yapılan araştırmalarda AS hastalarında aynı zamanda disbiozis olduğu saptanmıştır. Rikenellaceae, Porphyromonadaceae, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae bakteri türlerinin AS hastalarında sağlıklı gruba göre daha fazla ve Veillonellaceae, Prevotellaceae'nın ise daha az olduğu bildirilmiştir (17).

Spondiloartritlerde sakroiliak eklemlerin ve omurganın, bağ ve tendonların kemiklere yapışma/tutunma yerlerinin (entez) enflamasyonu, SpA'yı diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklardan ayıran önemli bir özelliğidir. SpA'da inflamatuvar bulgular özellikle entez yerlerinde gerçekleşmektedir.

Mekanik stres, enflamasyonun başlamasında bir etken olabilir, bu da aynı zamanda hastalık sürecinin neden iskeletin ağırlık taşıyan kısımlarını en çok etkilediğini açıklayabilir. Enflamasyona ek olarak, aksiyal spondiloartrit, sakroiliak eklemlerde ve omurgada yeni kemik oluşumu ile de karakterizedir. Yeni kemik oluşumu, önceki kemik hasarının bir sonucu gibi görünmektedir ve stabilizasyonu hedefleyen bir onarım sürecinin parçası olabilir. İnflame bölgelerde yoğun bir şekilde makrofaj ve CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin infiltrasyonu mevcuttur. Aynı zamanda T-hücreleri ve makrofajlara sekonder fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyon görülmektedir. İlaveten TNF-alfa gibi proinflatmatuvar sitokinlerde artış görülür. Hastalığın erken evresinde sakroiliit olmakla beraber ilerleyen dönemlerde eklem yüzeylerinde erozyon, subkondral skleroz ve ankiloz oluşumu görülmektedir. Tüm omurga tutulduğunda ise radyografik görüntülemelerde ‘bambu kamışı omurga’ görünümü oluşur (18).

2.2.4. Klinik Bulgular

AxSpa hastalarında, enflamatuvar bel ağrısı en sık başvuru şikayetidir. Sabah tutukluğu, egzersiz ile geçen ve dinlenme ile artan bel ve kalça ağrısı inflamatuvar bel ağrısının tipik özellikleridir. İnflamatuvar bel ağrısını tanı ve sınıflandırılması için, birçok özellikleri örtüşen, bazı özelliklerde farklılıklar gösteren kriterler (Calin, ASAS ve Berlin kriterleri) oluşturulmuştur (Şekil 2.3). Bu kriterler ile axSpa hastalarının yalnızca 80%’ine tanı konulabilir, kısaca her axSpa hastasında kriterler ile uyumlu enflamatuvar bel ağrısı olmayabilir. Enflamatuvar bel ağrısı sonrası, ilerleyen yıllarda, enflamasyona sekonder ikincil yapısal hasar oluşup, spinal mobilitede kısıtlılıklar meydana gelebilir (19).

Artrit ve entezit en sık karşılaşılan periferik manifestasyonlardır. Genellikle alt ekstremitelerde asimetrik, mono-oligo artiküler artrit karşımıza çıkabilmektedir. Tendonların, ligamanların ve kapsüllerin kemiğe insersiyoy yaptığı yerlerde oluşan enflamasyona entezit denilmektedir. Entezit, genel olarak aşil tendonu ve plantar fasiayı tutmaktadır ancak yine de herhangi bir bölgede görülebilir (19). Daha seyrek görülen bir periferik manifestasyon ise daktilittir. Daktilit veya sosis parmak, parmakların diffüz olarak şişmesidir ve eklem tenosinovite ikincil oluşur (19). AS

hastalarında aynı zamanda osteoporoz ve kemik kırıkları normal popülasyona göre daha sık gözükmemektedir (20).

En sık gözlenen ekstra-artiküler bulgu ise anterior üveittir. Anterior üveit gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile karakterizedir. Üveit, AS hastaların 40%'ında görülebilmektedir ve bazı hastalarda ise AS'inin ilk başvuru şikayetidir. Psöriazis ve ve inflamatuvar bağırsak hastalığı SpA'nın diğer ortak klinik özelliklerindendir ve daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Psöriazis veya inflamatuvar bağırsak hastalığının eşlik etmesi durumunda, psöriatik artrit veya enteropatik artrit olarak tanımlanmaktadırlar. Bazı hastalarda kullanılan tedavilere binaen paradoksal reaksiyon olarak da görülebirlirler (19, 21).

AS hastalarında nadir de olsa pulmoner ve renal tutulum olabilir. Akciğerlerde apikal fibrozis gelişebilir. Hastalarda kifoza ikincil akciğer kapasitesinde azalma meydana gelebilir. Amfizem, interstistial akciğer hastalığı ve küçük hava yolu hastalıkları çok nadir olmakla beraber görülebilir (22). Böbrek tutulumu olarak amiloidoz, IgA nefropatisi, analjezik nefropati, mezangioproliferatif glomerülonefrit ve membranöz nefropati görülebilir (23). AS'deki nörolojik bulgular olarak, vertebral kırıklara bağlı nörolojik hasar, atlantoaksiyal sublüksasyon ve cauda equina sendromu gelişebilir (24).

Calin ve ark.	Rudwalet ve ark.	IBA eksperleri (ASAS)
• Başlama yaşı < 40 yaş • Bel ağrısının süresi > 3 ay • sinsi başlangıç • sabah sertliği • egzersizle düzleme	• sabah sertliği > 30 dk • egzersizle düzelmeme, istirahatle düzelmeme • ağrı nedeniyle gecenin 2'inci yarısında uyanma • gezici gluteal ağrı	• Başlama yaşı <40 yaş • Sinsi başlangıç • egzersizle düzelmeme • istirahatle düzelmeme olmaması • gece ağrısı

Şekil 2.3. Her üç kritere göre inflamatuvar bel ağrısının sınıflandırılması (Calin ve ark, Rudwalet ve ark ve ASAS kriterlerinden ayarlanmıştır)(25-27)

2.2.5. Hastalık Değerlendirme ve Ölçekleri

AS hastalık aktivite ve fonksiyonel kısıtlılıklarını değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılmaktadır. BASDAI hastalığın

aktivitesini, progresyonunu ve prognozunu tanımlamada kullanılan bir indekstir. Her iki indeksinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (28, 29). BASDAI skorunda hastadan geçtiğimiz son bir haftası göz önünde bulundurarak 6 soruyu cevaplama beklenir. BASDAI skorunu hesaplamak için, hastadan ilk beş soruya, 0-10 arasında olacak şekilde puan vermesi istenir. 6 soruda sabah tutukluğunu 0-10 arasında puanlaması istenir. BASDAI skorun hesaplanması beşinci ve altıncı sorulardan elde edilen puanların ortalaması ile ilk dört sorudan elde edilen puanlar toplanıp elde edilen toplam puanın beşe bölünmesi ile yapılır.

BASFI AS hastalarında fonksiyonel kısıtlılığı ölçülen bir indekstir. BASFI toplamda 10 sorudan oluşmaktadır. İlk 8 soru hastalığa bağlı anatomik fonksiyon kısıtlılığını ölçülen sorulardan oluşmaktadır. Son iki soru ise hastanın günlük yaşamsal aktivite ile baş edebilme durumunu ölçmektedir. Her bir sorudan 0-10 arasındaki puanlar toplanır ve toplam puan 10 (soru sayısına)'a bölünerek BASFI skoru hesaplanmış olacaktır. Yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçek (ASQoL) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ); spinal mobilitayı değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) diğer kullanılan ölçeklerdir (30).

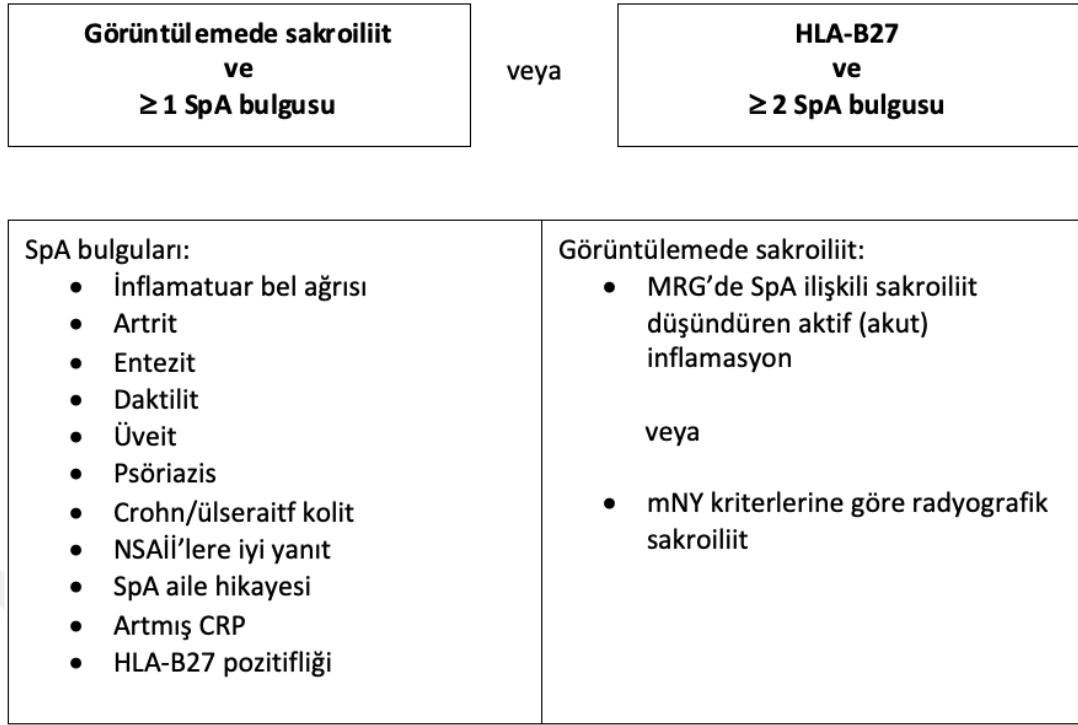
2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Aksiyel Spondiloartrit tanısını koymak için rutinde kullanılan özgün bir tanısal labortauvar testi yoktur. Laboratuvar testleri genel olarak, tanıyı desteklemek ve hastalık aktivitesinin takip edilmesinde kullanılır. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon düzeyleri (ESH) düzeyleri genellikle aktif hastalıkta yükselir. Ancak %30-40 hastada, klinik olarak aktif hastalığa rağmen, normal CRP ve ESH düzeyleri görülebilir. Normal CRP ve ESH düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. AxSpa'lı hastalarında %80-90'ında HLA-B27 pozitifliği bulunmaktadır. Diğer SpA alt gruplarında bu oran daha düşüktür (31). Hafif düzeyde anemi, serum IgA ve alkalen fosfataz artışı görülür (32).

2.2.7. Tanı

Aksiyel Spondiloartrit tanısı için "altın standart" olan bir yöntem yoktur. Hasta öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri (HLA-B27 ve C-reaktif protein)

ve görüntüleme testlerinin (X-ray ve MRI gibi) birlikte değerlendirilmesi ile tanı konulur. Direkt radyografi maliyet düşüklüğü, kolay ulaşılabilirlik ve uygulanabilirlik nedeniyle axSpA tansında ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Direkt radyografilerde sakroiliak eklemden gözle görülür yapısal hasarın özellikleri ile mNY kriterleri kullanılarak 0-4 arası evrelendirilmektedir. Unilateral ≥ 3 -4 derece sakroiliit veya bilateral ≥ 2 derece sakroiliit olması klinik bulgularla beraber radyografik axSpA (AS) tanısını koydurur. 2009 Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirmesi Derneği (ASAS) sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi, mNY kriterlerinin gerektirdiği radyografik kanıtlar olmaksızın axSpA klinik bulguları ile beraber tanı konulmasını sağlamıştır. Direkt grafide radyografik değişiklik göstermeyen ancak SpA semptom ve bulgularına sahip hastalar MRI veya HLA-B27 kullanılarak nr-axSpA olarak sınıflandırılmaktadır. Nr-axSpA hastalarının yaklaşık %50'sinin 5 yıl içinde r-axSpA'ya ilerlediği gösterilmiştir. Bu yüzden axSpA şüphesi yüksek olan hastalarda direkt radyografiler normal veya şüpheli ise sakroiliak MRG veya HLA-B27 ile değerlendirilebilir. Nr-axSpA hastaları, mNY kriterlerine göre radyografik sakroiliit yokluğunda axSpA için ASAS kriterlerini karşılayanları, yani HLAB27-pozitif ve diğer 2 SpA özelliği olan veya MRG'da SpA ilişkili sakroiliit düşündüren aktif inflamasyona (osteit varlığı) bir veya daha fazla SpA özelliğinin eşlik ettiği hastaları içerir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri (<45 yaş başlangıç ve ≥ 3 ay süren bel ağrısı olan hastalarda)

2.2.8. Tedavi

Nonfarmakolojik Tedavi

AS tedavisinde hasta bazlı yaklaşım önem içermektedir. Eğitim, fizik tedavi, egzersiz ve sigaranın bırakılması farmakolojik olmayan tedavi modaliteleridir ve her hastada uygulanması gerekmektedir. Aynı zamanda depresyon ve anksiyete oranların yüksek olması nedeniyle psikososyal destek önem arz etmektedir (33).

Farmakolojik Tedavi

Non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ):

İlaç tedavisinde birinci basamak olarak NSAİİ başlanmaktadır. NSAİİ'ler sırt ağrısını ve sertliğini azaltmakta oldukça etkindirler. NSAİİ ilaçlar arasında etkinlik bağlamında bir fark bulunmamaktadır (34). Hastalar genellikle tedavinin ilk 2 haftasına yanıt vermekle beraber tedaviye karşı yanıt oranı ilerleyen haftalarda artmaktadır. Özellikle yeni tanı alan axSpA hastalarında NSAİİ tedavisinin daha etkin olduğu bulunmuştur (35). NSAİİ tedavi sonrası enflamasyon azalmakla beraber

mobilitede artış olmaktadır. NSAII ile ilişkili kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler hastalara mutlaka anlatılması gerekmektedir (36).

Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç (kDMARD):

kDMARD grubu ilaçların (metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid) genel olarak axSpa tedavilerinde etkinliği gösterilememiştir. Periferik Spa grubundaki hastalarda etkileri bulunmaktadır. kDMARD grubu ilaçların anti-TNF- α tedavisi ile beraber anti-drug antibody oluşumunu engellediğine dair veriler bulunmakla beraber en son kılavuzlar primer başlangıç tedavisinde profilaksi olarak önermemektedir (37).

Glukokortikoidler:

Lokal kas-iskelet iltihabı bölgesine yönelik glukokortikoid enjeksiyonları yapılabilir. Sistemik glukokortikoid tedavisi ise uzun süreli önerilmemektedir (38).

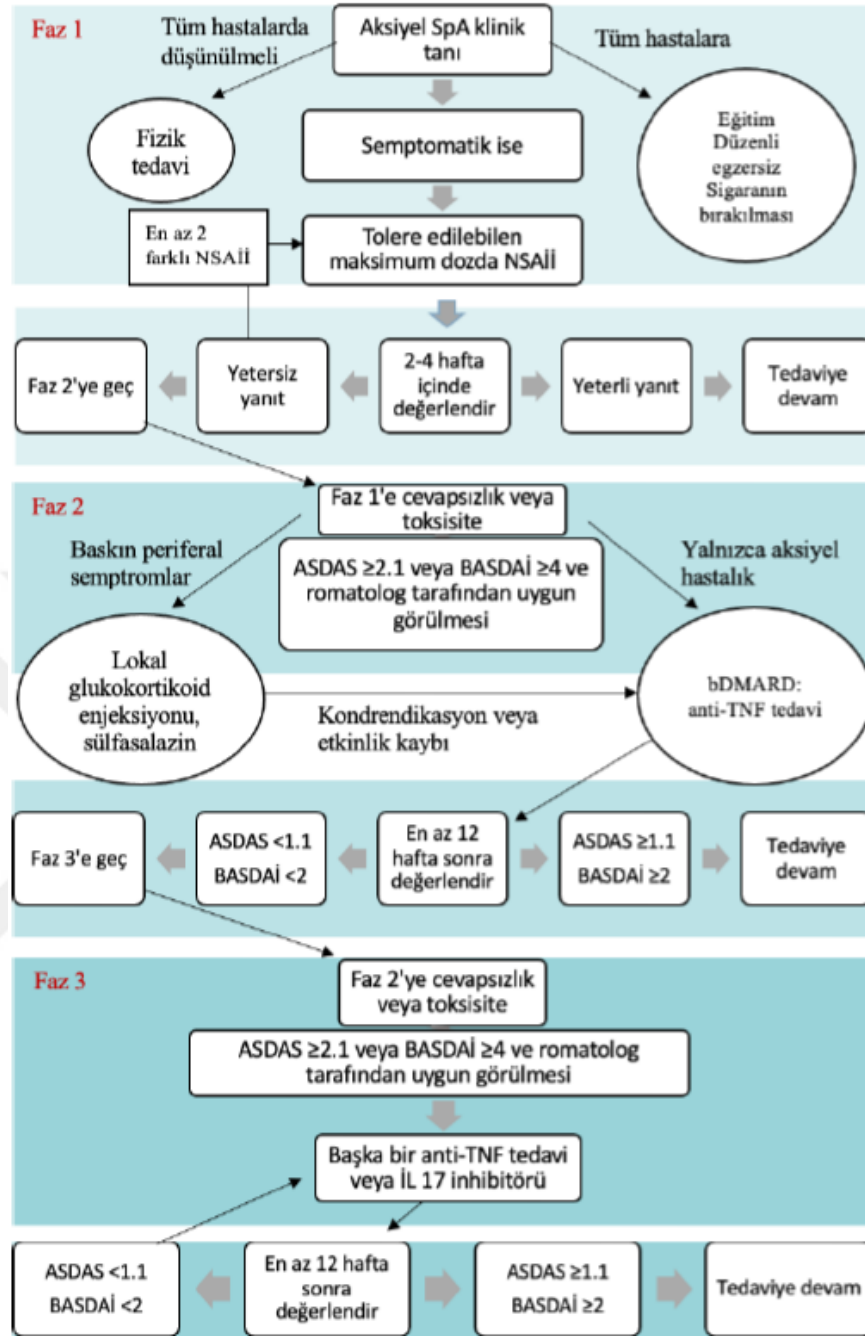
Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç (bDMARD):

Anti-TNF- α 'ler

AxSpA tedavisinde biyolojik ajanlardan TNF alfa'yı hedef alan anti-TNF- α grubu birinci basamak ilaçlardır. İki-dört hafta süreyle yeterli dozda NSAII alan hastalarda semptomlar devam etmesi durumunda anti-TNF- α ilaç grubu önerilmektedir (Şekil 2.5). Anti-TNF- α inhibitörler arasında etkinlik bakımından bir fark bulunmamaktadır. Infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab grubu ilaçlar bu grupta yer almaktadır. Etanersept'in inflammatuar bağırsak hastalıklarında etkinliği bulunmamakla beraber üveit tedavisinde diğerlerine göre daha az etkindir. Hastaların %20-30 arası tedaviye yanıt vermemektedir, %10-20 arası yan etkilerinden dolayı tedaviyi tamamlayamamaktadır (39).

IL-17 inhibitörleri

SpA hastalarında IL-17/IL-23 yolağının daha iyi anlaşılması bize yeni bir tedavi modalitesini sunmaktadır. Yapılan MEASURE çalışmasında AS'de sekukinumabın etkinliği bildirilmiştir (40). Ixekimumab ve sekukinumab gibi IL 17 inhibitörler psöriazis, psöriatik artrit ve AS hastalarında alternatif ajanlar olarak kullanılabilir. Inflammatuar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit tanılı hastalarda ise etkinliği yoktur (19).



Şekil 2.5. 2016 EULAR kriterlerine göre tedavi algoritması

2.3. SpA Hastalarında Kardiyovasküler Komplikasyonlar

SpA hastalarında ilk kardiyolojik patoloji 1930'larda spondilitli bir grup hastada aortit olarak tespit edilmiş. Sonraki çalışmalarda aynı zamanda kardiyak iletim defektleri, kapak yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve dislipideminin de AS hastalarında normal popülasyona göre artmış olduğu bildirilmiştir (2).

2.4. Kardiyovasküler Komplikasyon Riskinin Etyopatogenezi

HLA-B27 pozitifliğin atriyoventriküler blok tanılı hastaların patojenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcut. HLA-B27 pozitifliği ağır iletim bozukluğu ve aort yetmezliği ile ilişkisi mevcut. Yapılan bir çalışmada atriyoventriküler bloku tedavi etmek için pacemaker takılmış olan 223 hasta değerlendirilmiş, bu hastaların 28 tanesi SpA tanısı olan hastalar olduğu saptanmış. 28 hastanın ise 22'si HLA-B27 pozitif olduğu gösterilmiş (41). Kronik inflamasyon plak formasyonuna katkıda bulunmaktadır. Yüksek CRP, fibrinojen ve trombosit düzeyleri ateroskleroza ve aterom formasyonuna katkıda bulunmaktadır (42). AS hastalarında asimmetrik dimetilarginine ve endojen nitrik oksit (vasküler enflamasyon markerleri) düzeyleri yüksek bulunmuş. İlaveten ICAM ve VCAM gibi adezyon molekülleri ve IL-8 düzeyleri AS hastalarında hastalık aktivitesi ile yüksek bulunmuştur (43).

2.5. TNF Düzeylerin Metabolizma ile İlişkisi

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), hipertansiyon ve diyabet gibi kronik inflamatuvar durumlarda yükselen bir pleiotropik sitokindir ve kan basıncında regülasyondan sorumludur. Yüksek TNF- α seviyeleri (> 5 kat) kan basıncını düşürürken, TNF- α 'daki orta dereceli artışlar (1-2 kat) artan NaCl retansiyonu ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (44).

Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, yüksek tuz tüketimi sonrası ölçülen renal TNF düzeyleri yüksek bulunmuş. TNF düzeylerin sıçanlarda tansiyon düzeyleri ile bire bir ilişkili olduğu saptanmış. Bu bulgular sonrası interstitial bölgeye etanercept verildikten sonra sıçanlardaki tansiyon düzeyleri ciddi anlamda düşmüş (45).

Anti-TNF- α tedavisin enflamasyonu ve subklinik düzeyde ateroskleroza azalttığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. İlaveten miyokard fonksiyonunu iyileştirdiği ve lipid profili üzerinde pozitif bir etkisi olduğu da bildirilmiştir. Ancak yine de ileri evre kalp yetmezliğinde kontraendikedir ve bu pozitif etkilerinin erken dönem için geçerli olduğu düşünülmektedir. Anti-TNF- α tedavisin kardiyovasküler etkileri üzerine daha geniş çaplı araştırmalar yapılması gerekmektedir (2).

2.6. Spondiloartritlerin Kardiak Manifestasyonları

2.6.1. Kapak Hastalıkları

Ankilozan spondilit hastalarında aort yetmezliği riski normal popülasyonu göre daha yüksektir. Eva Klingberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada 187 AS hastaları transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmiş. Aort yetmezliği 34 hastada saptanmıştır. Prevelans düzeyi %18 olarak bulunmuş. Ek olarak iletim bozuklukların aort yetmezliği tanısı olan hastalarda daha yüksek bir düzeyde bulunmuş (46). Başka bir çalışmada ise AS hastalarında mitral rejurjitasyon riski artmış olarak saptanmıştır (47).

2.6.2. Ritim Bozuklukları ve Otonomik Disfonksiyon

Kardiak iletim anormallikleri AS hastalarında en sık gözlenen kardiyak belirtiler arasındadır. Dik ve ark. tarafından yapılan çalışmada AS hastalarında birinci derece atriyoventriküler blok tanısı olanların prevelansı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hastalık süresinin, birinci derece atriyoventriküler blok ile ilişkili olduğu saptanmıştır. AS'li hastalarda iletim bozukluklarının etiyolojisi hakkında iki teori mevcuttur: i) Intraventriküler septumda hasara yol açan inflamasyon ii) AV düğüm disfonksiyonuna yol açan AV düğüm arterindeki anomaliler. AS hastalarında daha yüksek düzeyde atriyal ve ventriküler ekstrasistoller göz önüne alındığında her iki öne sürülen teorin eşzamanlı patolojide rol oynadığı düşünülebilir (48). Başka bir çalışmada ise AS hastalarında otonomik sinir sistem disfonksiyonu saptanmıştır. Hastalarda hafif düzeyde olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kalp ritimlerinde artış, kalp ritimlerin düzeylerin yüksekliği hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak AS hastalarında ortostatik hipotansiyon prevelansı daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Tüm bunları göz önüne alarak AS hastalarında otonomik disfonksiyon eşlik ettiği düşünülebilir (49).

2.6.3. İskemik Kalp Hastalığı

Ankilozan spondilit hastalarında iskemik kalp hastalığı prevelansı normal popülasyona kıyasla iki kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (50). Peters ve ark. yaptığı çalışmada, AS hastalarında iskemik kalp hastalığı prevelansın %4,4 (normal

popülasyonda ise %1,4) olarak saptanmış olup, AS'li hastalar için yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış odds-oranı 3.1 (%95 GA 1.9, 5.1) olarak bildirilmiştir (50). Serebrovasküler olay ve kardiyovasküler ölüm riski AS hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek düzeyde bildirilmiştir (51).

2.7. SpA Hastalarında Konvansiyonel Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.7.1. Metabolik Sendrom

AS hastalarında vasküler hastalık riski artmış yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, kronik böbrek hastalığı ya da periferik arter hastalığı varlığı, 65 yaş üstü hastalarda NSAII ilaç veya statin kullanımının olmaması ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu faktörler, tek başlarına artmış mortaliteyi açıklamakta yetersizdir. Hastalık ilişkili yüksek enflamasyon düzeyi daha önemli bir etken olarak görülmektedir (51). Bir meta analize göre AS hastalarında kontrol gruba göre kan basıncı, glukoz düzeyi ve aterosjenik indekste (total kolesterol/HDL oranı) anlamlı bir farklılık bulunmamakla beraber, AS hastalarında metabolik sendrom riski (Mets) artmış olarak saptanmıştır (52). AS hastalarında Mets prevalansı, genel popülasyondan daha yüksek olarak %11-46 arasında değişmektedir (53). Mok ve ark. yaptığı çalışmada ise AS hastalarında Mets prevalansı 11%, romatoid artrit (RA) hastalarında %20 ve psoriatik artrit hastalarında %38 olarak saptanmıştır (54).

2.7.2. Dislipidemi

Ankilozan spondilit hastalarında, RA hastalarında olduğu gibi inflamasyon düzeyleri ile dislipidemi arasındaki ilişki net değildir. RA'da inflamasyonun tüm lipid parametreleri üzerine olumsuz bir etkisi var iken, bir çok çalışmada AS hastalarında sadece düşük HDL düzeyleri saptanmıştır (55). İsveç'te yapılan bir çalışmada AS hastalarında dislipidemi prevalansı normal popülasyona benzer olarak saptanmıştır, diğer yandan, Taiwan'da yapılan çalışmada ise dislipidemi oranı normal popülasyona göre %2,9-15,8 arasında yüksek bulunmuştur (56, 57).

2.7.3. Obezite

AS hastalarında obezite prevalansı ile ilişkili çelişkili veriler mevcuttur. Bir çalışmada AS hastalarında artmış obezite prevalansı saptanmamakla beraber (58), Fiona Maas ve ark yapmış olduğu kesitsel çalışmada 461 axSpa hastaların %37 kilolu (Vücut kitle indeksi (VKI) ≥ 25 ve < 30 kg/m²) arası) ve %22 obez (VKI ≥ 30 kg/m²) olarak saptanmıştır (59).

2.7.4. Diyabet

AS hastalarında diyabet prevalansı bazı çalışmalarda artmış olarak saptanmıştır. Han et ve ark. tarafından yapılan kesitsel çalışmada AS hasta grubundaki hastalar normal kontrol grubu ile karşılaştırılmış, daha önceden belirten artmış iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, serebrovasküler hastalık ile beraber artmış diyabetes mellitus insidansı saptanmıştır (58). Yine İsveç'te yapılan epidemiyolojik çalışmada AS hastalarında artmış diyabetes mellitus insidansı bildirilmiştir (56).

2.7.5. Sigara

AS hastalarında sigara kullanımı, artmış hastalık aktivitesi ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanan AS hastalarında artmış BASDAI ve BASFI skorları ile beraber, aynı zamanda daha düşük hayat kalitesi ve artmış üveit insidansı bildirilmiştir. Sigara kullanımının AS hastalarında iki yol üzerinden kardiyovasküler anlamda olumsuz etkileri mevcuttur. i) sigara kullanımının bağımsız olarak artmış kardiyovasküler mortaliteyi artırması, ii) sigara kullanan hastalarda hastalık aktivasyonu ve progresyonu daha yüksek olması nedeniyle hastaların daha sedanter bir hayat tarzına sahip olmasıdır (60).

2.7.6. Hipertansiyon

AS hastalarında hipertansiyon prevalansı kontrol hasta gruplarına göre birçok çalışmada artmış olarak saptanmıştır. Enflamasyon ve yüksek hastalık aktivitesine bağlı azalmış fiziksel aktivite, hastalarda hipertansiyon etiyolojisinde rol oynamaktadır. COMOSPA çalışmasında 3923 AS hastası kardiyovasküler komorbidite açısından evalüe edilmiştir. Hastaların %22,4'de hipertansiyon saptanmıştır. Univariable ve multivariable analizlere göre hastalık süresi hipertansiyon

riski ile ilişkili saptanmıştır. Hipertansiyon ile ilişkili diğer faktörler ise yaş, erkek cinsiyet, VKI, steroid ve DMARDs kullanım öyküsüdür. NSAII kullanımı ile hipertansiyon arasında ilişki saptanmamıştır. Altgrup analizinde; aksiyel SpA fenotipinde hipertansiyon ve hastalık süresi arasında ilişki saptanmış iken, periferik SpA grubunda ise böyle bir ilişki saptanmamıştır (61).

2.8. NSAII ve Kardiyovasküler Risk

NSAII ilaç kullanımının artmış miyokard infarktüsü, inme ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Komplikasyon riski ilaç kullanım süresi ve ilaç dozu ile bire bir orantılıdır (62). NSAII ilaçların AS hastalığının semptomlarını azaltmakla beraber aynı zamanda CRP düzeylerini ciddi anlamda düşürmektedir. AS hastalarında NSAII kullanımının ve kardiyovasküler mortalite ilişkisine yönelik çelişkiler veriler mevcuttur. Bir prospektif kohort çalışmasında 628 AS tanısı olan ve hipertansiyon tanısı olmayan hastalar izlemde hipertansiyon gelişimi açısından takip edilmiş. İzlemde bu hastalardan 129 hipertansiyon geliştirmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede NSAII kullanımının hipertansiyon gelişimini %12 olarak artırdığı saptanmıştır (63). Yapılan geniş çaplı bir meta-analizde 10763 yeni tanılı AS hastaları evalüe edilmiş, uzun dönem NSAII kullanımının kardiyovasküler riski azalttığı ama kısa dönem NSAII ise kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (64).

2.9. SpA Hastalarında Uyku Bozukluğu

Ankilozan Spondilit hastalarında ağrı dışında, yorgunluk ve uyku bozuklukları da ciddi bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. Prevelans olarak AS hastalarında 50-64,5% arası uyku bozukluğu bildirilmiştir. Kötü uyku kalitesi, insomnia, uykudan kalkmakta zorluk ve obstrüktif uyku apnesi (OSAS) AS hastalarında daha fazla sıklıkta bildirilmiştir. Yorgunluğun ciddi anlamda uyku bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda diğer romatizmal hastalıklara göre AS hastalarında uyku bozukluğunun düzeltilmesi hastalar için daha ön plandadır. Aynı zamanda uyku bozukluğun anksiyete ve depresyon üzerine ciddi bir etkisi mevcuttur (3). Uyku kalitesi değerlendirilmesi için farklı anketler yapılabilmektedir. Anketler uyku üzerinde farklı parametreleri değerlendirmektedir. Bazı anketler apne, bazıları insomnia, diğerleri ise uyku

kalitesini değerlendirmektedir. Bunlardan Pittsburgh uyku kalite indeksi (PSQI) uyku kalitesini değerlendiren bir anket olarak karşımıza çıkmaktadır (şekil 2,6) (65). Türkçe geçerlik ve güvenirlik alışması Agargun ve arkadaşları tarafından yapılmış olan Pittsburgh uyku kalite indeksi uyku ile ilgili 7 bileşeni değerlendirmektedir. Bu bileşenler; öznel uyku kalite indeksi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Toplam skor 0-21 puan arasında değişmektedir. Toplam puanın ≥ 5 olması kötü uyku kalitesini gösterir. Puan yükseldikçe uyku kalitesinin kötüleştiği anlamına gelir (66). Yapılan geniş çaplı bir meta-analizde PSQI içeren çalışmalar değerlendirildiğinde total AS hastalarındaki PSQI skoru ortalama 7,4 olarak saptanırken kontrol sağlıklı grupta ise 4,7 olarak saptanmış (PSQI>5 üstünde olması kötü uyku kalitesini göstermektedir). Bu sonuçlar bize AS hastalarında uyku kalitesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla AS hastalarında uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, sübjektif uyku kalitesi, uyku etkinliği ve uykuya girme süresini değerlendirilen parametrelerde de daha yüksek skorlar elde edilmiştir. CRP düzeylerinin uykuya girme süresi, ağrının ise uyku kalitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. BASFI değerlerinin total uyku skoru ile ilişkili olmadığı halde, uykuya girme süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (67).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Buysse ve ark. tarafından 1989 yılında geliştirilmiş iyi ve kötü uykunun tanımlanması amacıyla uyku kalitesinin niceliksel ölçümünü verne bir ölçektir. Toplam 24 soru içerir. Bu soruların 19'u kendini değerlendirme sorusudur, beşi bireyin eş veya bir oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. İndeksin puanı hesaplanırken bireyin eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorular hesaplama dahil edilmez. Kendini değerlendirme soruları, uyku kalitesi ile ilgili değişik maddeleri içerir. Bunlar uyku süresini, uyku latansını (gecikmesini) ve uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddetini saptamak içindir. Puanlanan 18 madde yedi bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir maddeden oluşmakta, bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılması ile elde edilmektedir. Her madde 0-3 arasında puanla değerlendirilir. Bu bileşenler;

1. Öznel uyku kalitesi	3. Uyku süresi	5. Uyku bozukluğu	7. Gündüz işlev bozukluğu
2. Uyku latansı (gecikmesi)	4. Alışılmış uyku etkinliği	6. Uyku ilacı kullanımı	

Bu yedi bileşen puanının toplamı, toplam indeks puanını verir. Toplam puan 0-21 arasındadır. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. İndeks, uyku bozukluğu olup olmadığını ya da uyku bozukluklarının yaygınlığını göstermez. Ancak PUKI toplam puanının beş ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini göstermektedir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Puanlaması

Bileşen 1: Öznel Uyku Kalitesi, soru 6'nın puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 2: Uyku Latansı, soru 2 ve 5a'nın puanlaması ile elde edilir.

Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Bileşen 3: Uyku Süresi soru 4'ün puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 4: Alışılmış Uyku Etkinliği soru 1, soru 3 ve soru 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi saptanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır.

Alışılmış Uyku Etkinliği (%)

$$= \frac{\text{Uyuma saatlerinin süresi} \times 100}{\text{Yatakta geçen saatlerin süresi}}$$

Alışılmış Uyku Etkinliği	Bileşen 4 puanı
Uyku etkinliği $\geq$ % 85	0
$\%75 \leq$ Uyku etkinliği $< \%84$	1
$\%65 \leq$ Uyku etkinliği $< \%74$	2
Uyku etkinliği $< \%65$	3

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 4 elde edilir.

Bileşen 5: Uyku Bozukluğu soru 5b-j'nin hesaplanması ile elde edilir. Soru 5b,c,d,e,f,g,h,i,j sorulara ait skor toplamı aşağıdaki gibi hesaplanır.

Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı
0	0
1-9	1
10-18	2
19-21	3

Bu değerlendirme sonucu bileşen 5 puanı elde edilir.

Bileşen 6: Uyku İlacı Kullanımı soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 7: Gündüz İşlev Bozukluğu soru 8 ve 9'un puanlaması ile elde edilir

Soru 8 ve 9 toplamı	Bileşen 7 puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Bu değerlendirme sonucunda bileşen 7 puanı elde edilir.

Tüm bu bileşenlerin puanları toplanarak PUKI puanı elde edilir.

Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

Hastanın Toplam PUKI Skoru: _____

Şekil 2.6. PSQI uyku kalitesi anketi

2.10. SpA Hastalarında Uyku Kalitesi ile İlişkili Faktörler

2.10.1. Yaş

Ankilozan Spondilit hastalarında, ilerlemiş yaştan, ciddi anlamda PSQI ile değerlendirilen sübjektif uyku kalitesinde düşüşe sebep olduğu saptanmıştır (68). Aynı zamanda ilerlemiş yaş, uykuyu düzenlemeye yönelik verilen tedavilerin etkinliğini azaltmaktadır (69).

2.10.2. Cinsiyet

Ankilozan spondilit hastalarında bozulmuş uyku kalitesinde cinsiyetler arasında fark olup olmadığı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Hultgren ve ark. tarafından yapılan, 70 AS hastasının değerlendirildiği çalışmada; kadınların %81’inde uyku bozukluğu saptanırken, erkeklerde ise bu oran %50 bulunmuştur (70). Diğer çalışmalarda ise cinsiyetler arasında uyku kalitesinde anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (71).

2.10.3. Hastalık Aktivitesi

Birçok çalışmada, AS hastalarında yüksek hastalık aktivitesin (artmış akut faz reaktanları ve yüksek BASDAI skorlarının) kötü uyku kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

2.10.4. Ağrı

Tanımlayıcı çalışmalarda, AS hastalarında “ağrının” PSQI değerleri ile istatistiksel anlamlı olarak pozitif korele olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda yüksek “ağrı düzeylerinin”, uyku ilacı kullanımında artışa neden olduğu saptanmıştır (73). 43 AS hastasını değerlendiren bir çalışmada ise hastaların %36’sı “ağrının” uyku kalitesini en fazla etkileyen faktör olduğu belirtmiştir (70).

2.10.5. Psikolojik Faktörler

Anksiyete ve depresyonun uyku kalitesi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. RA ve SpA hastalarında yapılan çalışmalarda psikolojik faktörlerin uyku üzerine olumsuz etkileri gözlenmiştir. 40 AS hastasını değerlendirilen bir çalışmada depresyonun bağımsız bir faktör olarak uyku kalitesini etkilediği gösterilmiştir (74). Li ve ark. tarafından bir diğer çalışmada ise anksiyete düzeylerin yüksek PSQI skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır (75).

2.11. Uyku Bozukluğun Kardiyovasküler Mortalite ile İlişkisi

Uyku bozukluğun kardiyovasküler mortaliteyi artırdığına dair birçok çalışma mevcuttur, Xiang Qian Lao ve ark. tarafından 60.586 kişiyi içeren prospektif bir

çalışmada, iskemik kalp hastalığı ve kötü uyku kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (76).

Kenneth Lo Bsc ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, uyku kalitesi ve hipertansiyon ilişkisini içeren 29 makale ve 45041 hasta analiz edilmiştir. Yapılan değerlendirmede kötü uyku kalitesinin ciddi anlamda hipertansiyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kötü uyku kalitesi olan hastalarda normal uyku kalitesi olan popülasyona göre daha yüksek sistolik ve diastolik kan değerleri saptanmıştır. Aynı zamanda hipertansiyon tanısı olan hastaların kötü uyku kalitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, gece kan basıncında düşüş olan (dipper-patterni) hastaların uyku kalitesinin daha iyi olduğu saptanmıştır (77). Yapılan çalışmalar ; hipertansiyon ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğunu ve birbirlerini etkilediğini göstermektedir.

2.12. SpA’lı Hastalarda Tedavinin Uyku Kalitesi Üzerine Etkisi

Anti-TNF- α tedavi kullanımının, AS’li uyku kalitesine üzerine etkisi hakkında olumlu veriler mevcuttur. Karadağ ve ark. tarafından yapılan çalışmada anti-TNF- α tedavisinin, AS’li hastalarda uyku kalitesini ciddi anlamda artırdığı saptanmıştır (4), bir başka çalışmada ise anti-TNF- α tedavisinin AS’li hastalarda uyku kalitesini artırdığı ancak polisomnografik değerlendirmede anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (78). TNF ve uyku kalitesi ilişkisi daha geniş çalışmalarda araştırılması gereken bir konudur. AS’li hastalarda uyku kalitesinin artırılmasının aynı zamanda hastalık relaps riskini azalttığı düşünülmektedir (79). Bu verilere ters olarak etanersept ile erken nr-axSpA hastalarında yapılan uyku kalitesi çalışmasında, etanerseptin uyku kalitesi üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (80). Yapılan diğer iki deskriptif çalışmalarda ise kullanılan ilaçların (NSAII, DMARD ve anti-TNF- α), total PSQI üzerine anlamlı bir etkinliği saptanmamış (68, 73).

2.13. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBM), günümüzde hipertansiyon tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. AKBM hipertansiyon tanısı yanı sıra hastaların kardiyovasküler riskini ve ateroskleroz düzeyini belirlemede de kullanılabilmektedir. AKBM ile 24 saat boyunca kan basıncı takibi yapılabilmesi hem gündüz hem de gece kan basınçlarının ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlar.

Sağlıklı insanlarda gece kan basıncı değerleri, gündüze göre daha düşük seyreder ve gündüz ortalama kan basıncına göre gece kan basıncının %10-20 ve üzerinden düşmesi ‘dipper’ paterni olarak değerlendirilir. Non-dipper <%10%, reverse dipper ise hiç düşmemesi hatta gece tansiyonun artması olarak adlandırılmıştır. Non-dipper ve reverse dipper patternlerin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (81).

Her ne kadar hipertansiyonun kendisi ya da kan basıncı yüksekliğinin kontrol altına alınamaması kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalite gibi sonlanım noktaları ile ilişkilendirilmişse de kan basıncının gün içinde değişkenliği, endotel disfonksiyon, arteriyel sertlik gibi kan basıncı ile ilişkili birçok faktöründe klinik sonlanım noktaları ile ilişkisi de gösterilmiştir. Bu parametrelerden birçoğu AKBM ile ölçülmekte ve değerlendirilebilmektedir. AKBM ile *average real variability*/ ortalama gerçek değişkenlik (ARV), *pulse pressure index*/nabız basıncı indeksi (PPI), *ambulatory arterial stiffness index*/ ambulator arteriyel sertlik indeksi (AASI), *morning surge in blood pressure*/ sabah kan basıncı yükselmesi ve *pulse wave velocity* (PWV) bakılabilmektedir (82, 83).

2.13.1. *Average real Variability (ARV) / Ortalama Gerçek Değişkenlik*

ARV ise ortalama gerçek değişkenlik modeli AKBM ile değerlendirilen bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Kan basıncı (KB), davranışsal, duygusal ve çevresel faktörlerin yanı sıra kardiyovasküler sistemin intrinsik kontrolünden etkilenen dinamik bir fizyolojik parametredir ve kısa (gün içinde atımdan atıma, dakikadan dakikaya, saatten saate, gündüzden geceye) ve uzun dönem (gün, hafta, ay, yıl) olmak üzere değişkenlikler gösterir. KB'deki günlük değişimler, solunumsal parametreden, santral sinir sisteminin regülasyonundan ve lokal vasküler yatakta humoral ve vasomotor değişimlerden etkilenmektedir. Arteriyel ve kardiyopulmoner refleksler, KB'deki kısa süreli değişikliklerin modülatörleri olarak işlev görür. Bu reflekslerin etkinliğinin azalması (otonomik disfonksiyonda olduğu gibi) kan basıncında fluktuasyonlara neden olmaktadır. Kan basıncı değişkenliği yaşla ve artmış kan basıncı düzeyleri ile beraber artmaktadır. Subklinik ateroskleroz, arteriyel sertlik, kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ve bozulmuş barorefleks de artmış kan basıncı değişkenliği ile ilişkilidir.

Çalışmalar hipertansif bireylerde artan kan basıncı değişkenliğinin (KBD) ‘in hedef organ hasarının şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Birçok çalışma KBD'deki artışın kardiyovasküler olayların/komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Daha önceleri birçok çalışma KBD’yi AKBM ölçümündeki “standard sapma (SS)” üzerinden analiz etmiştir, ancak “SS” KBD’yi gösteren özgül ve duyarlı bir ölçüm aracı değildir. “SS”, ortalama kan basıncı değeri üzerinden dağılım gösteren kan basıncı değerlerinde ne kadar sapma olduğunu göstermektedir ve özellikle gece kan basıncındaki düşüşlerinden (dipper fenomeni) etkilenmektedir. Ayrıca hipertansif hastalarda kan basıncında kısa süreli değişimler mevcuttur ve “SS” ile bu fluktuasyonu hesaplamak zordur.

Bu kısıtlılıkların önünce geçmek için AVR (Average real variability / Ortalama gerçek değişkenlik) oluşturulmuştur. AVR kısa süreli ardışık ölçülen tansiyon değerleri arasındaki farkın ortalaması ile hesaplanır. AVR ile yapılan ardışık ölçümler nedeniyle kan basıncı ve zaman arasındaki ilişki varsayımının olmaması AVR’yi daha sensitif ve spesifik bir parametre olarak önümüze çıkarmaktadır (84, 85). AVR hesaplama metodu (Şekil 2.7) de olduğu gibidir:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{k=1}^{n-1} w \times |BP_{k+1} - BP_k|$$

Şekil 2.7. Ortalama gerçek değişkenliği hesaplama modeli (N= ölçülen kan basıncı değerleri, K= totalde yapılmış ölçüm sayısı.) (84)

2.13.2. *Pulse Pressure Index (PPI)/ Nabız Basıncı İndeksi*

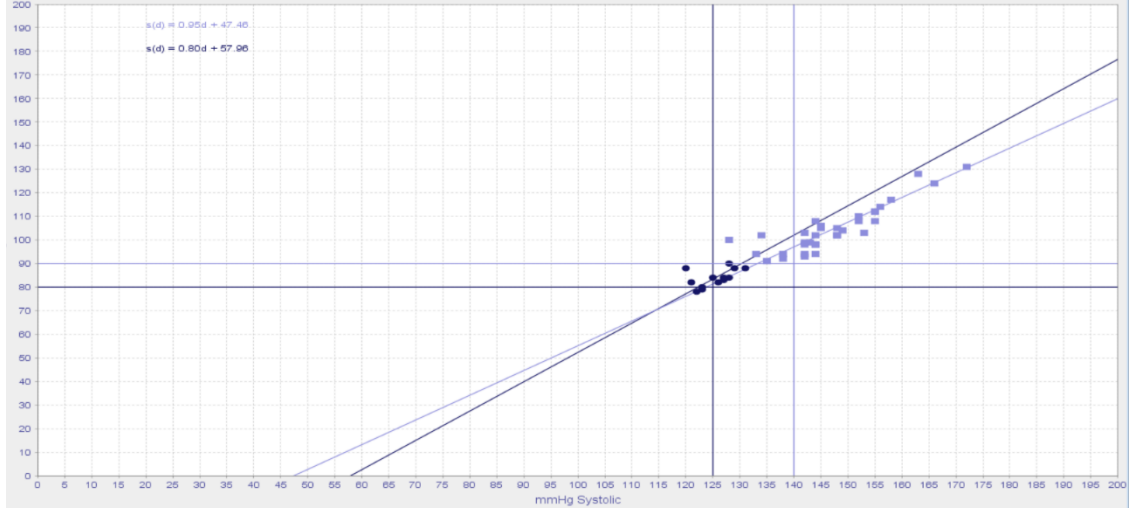
Nabız basıncı (NB) sistolik ile diyastolik kan basıncı arasındaki farktır. Bu basınç atım hacmi veya sistol sırasında sol ventrikülden atılan kan miktarı ile bire bir orantılı iken, aortun ve damarların kompliyansı ile ters orantılıdır. İstirahat halinde ortalama NB 30-40 mmHg arasında değişmektedir. Egzersiz ile beraber 100 mmHg’yi bulabilmektedir. NB düzeylerinin sürekli olarak yüksek seyretmesi arteriyel kompliyansın azaldığının bir göstergesidir.

Yapılan son çalışmalarda NB’nın koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (86-89). Ancak NB’nın iki majör kısıtlılığı mevcuttur. Bunlardan ilki gün içerisinde aynı bireyde değişebilirliğe sahip olmasıdır.

İkincisi ise NB'nin mutlak bir kan basıncı seviyesi ile hiçbir ilişkisi olmamasıdır. Örnek olarak 70 mmHg nabız basıncı hem 180/110 mmHg veya 130/60 mmHg kan basıncı ile ilişkili olabilir. Bu iki kısıtlılığı ortadan kaldırmak için nabız basıncı indeksi (NBI) oluşturulmuştur. NBI, nabız basıncının sistolik kan basıncı değerine oranıdır. NBI ile hem mutlak kan basıncı ile doğrudan ilişki kurmak söz konusudur, hem de nabız basıncındaki değişebilirliği sistolik kan basıncı değeri ile ilişkilendirmek mümkündür. Bu indeks hem intrinsik hem de ekstrinsik kompliyansı göstermekte daha duyarlı ve özgül bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır (90).

2.13.3. Ambulatory Arterial Stiffness Index / Ambulatuvar Arteriyel Sertlik İndeksi (AASI)

Arteriyel damarlardaki sertlik, hedef organ hasarı, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile doğrudan ilişkilidir. Son yıllarda damarsal sertliği ölçmek için yeni yöntemler ve ölçüm parametreleri geliştirilmiştir. Avrupa Hipertansiyon Derneği tarafından 2007 senesinde *pulse wave velocity* (PWV) ölçümü, arteriyel sertliği ve hedef organ hasarını değerlendirmek için kılavuza dahil edilerek, bağımsız bir parametre olarak kabul edilmiştir. Arteriyel sertliğin gösterilmesinde, ambulatuvar arteriyel sertlik indeksi (AASI) de kullanılmaktadır. Özellikle kardiyovasküler mortalite ve inme riskinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (91-93). AASI, 24 saatlik AKBM kaydından elde edilen sistolik kan basıncı değerleri üzerindeki diyastolik regresyon eğimi olarak tanımlanır (Şekil 2.8). Bu nedenle AASI, arteriyel sertlik dahil olmak üzere hemodinamik arterio-ventriküler özelliklerle tanımlanan sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki dinamik ilişkiyi yansıtır. Diyastolik kan basıncı'deki belirli bir artış için sistolik kan basıncı artmaktadır. Ancak sert bir artere kıyasla, kompliyans düzeyi iyi olan bir arterde sistoldeki artış daha küçüktür (94).



Şekil 2.8. Mobil-O-Graph sistemi üzerinden regresyon eğimi ile hesaplanan AASI sol üste belirtilmektedir.

2.13.4. *Morning Surge in Blood Pressure/ Sabah Tansiyon Yükselmesi*

Daha önceden bahsettiğimiz gibi gün içerisinde kan basıncında değişimler mevcuttur. Aynı zamanda kardiyovasküler olaylarda da diurnal varyasyon mevcut olup, özellikle sabah erken saatlerde miyokard infarktüs insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kan basıncının da sabah saatlerinde yükseldiği ve gece düştüğü de gözlemlenmektedir. Devamlı kan basıncı yüksekliğine ilaveten kan basıncındaki ani yükselmelerin hem hedef organ hasarına hem de kardiyovasküler olaylara yatkınlık yaratması beklenebilecek bir sonuçtur. Yapılan geniş çaplı kesitsel bir çalışmada, sabah kan basıncı yükselmesi artmış inme ve kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95).

Sabah kan basıncı artışının kardiyovasküler olaylar için bir risk olduğunu gösteren 6 prospektif çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sabah kan basıncı artışını klassifiye etmek için 3 farklı tanım kullanmıştır : (1) Sabah KB (uyandıktan hemen sonra dört 30 dakikalık KB ölçümünün 2 saatlik ortalaması) eksi en düşük gece KB (en düşük gece okumasına odaklanan 3 KB okumasının 1 saatlik ortalaması), bu sleep-trough surge olarak değerlendirilir; (2) sabah KB eksi uyanma öncesi KB (uyanmadan hemen önce 2 saatlik ortalama 4 KB okuması) olarak tanımlanan bir uyanma öncesi dalgalanma (prewaking surge) ; ve (3) yükselen bir KB artışı (rising BP) olarak tanımlanan, ayaktan kalktıktan sonra ölçülen kan basıncı ile eksi yarım saat kadar supin pozisyonunda kaldıktan sonraki kan basıncı (95-100). Yapılan çalışmalarda

yüksek sleep trough surge, prewaking surge ve rising BP surge artmış kardiyovasküler mortalite, kalp yetmezliği, inme ve mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur (95-100).

2.14. Uyku Kalitesinin Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Birkaç kesitsel çalışmada uyku kalitesinin gece kan basıncı düzeyleri ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Kötü uyku kalitesinin non-dipper ve reverse dipper ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda gece kan basıncının düşmemesi nedeniyle kan basıncı değişkenliği üzerine olumsuz bir etkisi olduğu söylenebilir (101). Totalde ise hem kötü uyku kalitesi ve bozulmuş dipper patterni artmış kardiyovasküler mortaliteye sebebiyet vermektedir. OSAS tanılı hastalarda kötü uyku kalitesi nedeniyle artmış non-dipper patterni mevcuttur. OSAS tanılı hastalarda CPAP uygulamasının kan basıncı değişkenliği üzerine olumlu bir etkisi olduğu saptanmıştır (102). Tamara.S.Hannon ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 49 obez erişkin kişiler sabah kan basıncı ve uyku kalitesi ilişkisi açısından değerlendirilmiş ve kötü uyku kalitesinin daha yüksek sabah kan basıncına sebebiyet verdiği ortaya konulmuştur (103). Sevinç Sarin Ulaşlı ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise OSAS tanılı olan 82 hastada arteriyel sertliği ölçmek için PWV değerlendirilmiş ve OSAS hastalarının daha yüksek düzeyde PWV değerlere ve böylelikle artmış arteriyel sertliğe sahip olduğu ortaya konulmuştur (104). Literatürde uyku kalitesinin AASI, PPI ve ARV ile birebir ilişkisini gösteren çalışmalar olmamakla beraber diğer parametreler (PWV gibi) üzerinden bakıldığında bu parametreler de kötü uyku kalitesine sahip hastalarda artmış olarak beklenilebilir.

2.15. Enflamasyonun Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Daha önceden belirtildiği gibi enflamasyonun ateroskleroz üzerine olumsuz etkileri söz konusudur. Kan basıncı parametreleri üzerine yapılan çalışmalarda enflamasyon markerlerin bu parametreler ile anlamlı bir ilişkisi mevcuttur. Christopher J.Boos ve ark. tarafından yapılan çalışmada azalmış dipper patternin, daha yüksek AASI ve enflamasyon parametreleri (nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve monosit-lenfosit oranı) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmış (105).Yine 52 hipertansif hastayı değerlendiren bir çalışmada kan basıncı değişkenliği ile TNF, IL-6 ve CRP ilişkisi değerlendirilmiş, hipertansif hastalarda,

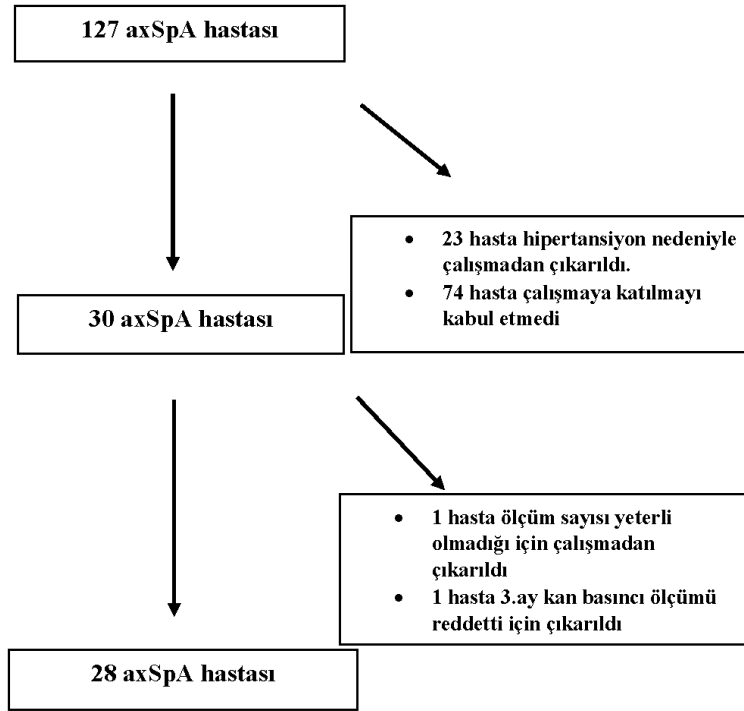
enflamatuar markerler yüksek bulunmuştur. Ayrıca, yüksek enflamatuar markerler normotansif bireylerde hipertansiyon geliştirme riski ile , hipertansif hastalarda ise hedef organ hasarı ve gelecekteki kardiyovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir (106). Tüm bu veriler enflamasyonun kan basıncı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan parametreler ile ilişkili olduğunu göstermektedir.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi, Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan (Tarih: 26.01.2021 Karar NO: 20092) onay alındı. Ardından Türkiye İlaç Tibbi ve Cihaz kurumuna başvuruldu ve onaylar alındı (Tarih: 25.02.2021 Sayı: E-66175679-514.05.01-354335). Etik kurul ve Türkiye İlaç Tibbi ve Cihaz kurumundan onamı alınmasından sonra 01.03.2021 tarihinden itibaren, çalışmaya hasta alımına başlanmıştır. Çalışmamız prospektif, non-randomize, öncesi-sonrası vaka takip çalışması olarak planlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 01.03.2021 yılı ile 01.12.2021 tarihleri arasında başvuran, anti-TNF- α tedavi başlanması planlanan, TNF-naif axSpA tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalar ASAS 2009 kriterlerine göre axSpA olarak sınıflandırılmıştır. Bu tarihler arasında anti-TNF- α başlanan 127 axSpA hastasının 23'ü hipertansiyon ve/veya kardiyovasküler hastalık tanısı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Kalan 104 axSpA tanılı hastalardan 74'ü ankara dışı başvuru, çalışma saatlerinin uygun olmaması ve zaman sıkıntısı nedeniyle çalışmaya katılmayı kabul etmemişlerdir. Onam formunu imzalayan 30 axSpA hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bir hastada ilk ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yeterli sayıda olmadığı için, diğer bir hastada da 3. Ay kontrol kan basıncı ölçümünü yaptırmak istemediği için, analiz dışı bırakılmışlardır. Tek merkezli, prospektif, non-randomize, öncesi-sonrası takip ve tanımlayıcı bir çalışma olarak yürütülmüştür.



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen axSpA hastaları

Araştırmaya dahil olma kriterleri

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Ant-TNF naif olan ve takip eden hekim tarafından anti-TNF- α tedavi planlanan axSpA hastaları

Araştırmadan dışlanma kriterleri

- Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü (inme, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı) tanısı olan ve antihipertansif ve antihiperlipidemik tedavi kullanan hastalar
- Çalışmaya katılmaya onay vermeyen hastalar

3.2. Gereç ve Yöntem

Her hastada rutin poliklinik kontrolü sırasında anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların rutin klinik ve laboratuvar bulguları, daha önce almakta olduğu tedaviler olgu kayıt formu oluşturularak ayrıntılı olarak kaydedildi.

3.3. Bakılan parametreler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar), anti-TNF- α tedavi öncesi ve 3. aydaki

rutin takipte bakılan hastalık aktivite parametreleri ESH, CRP, BASDAI ve BASFI skorları bakıldı. Aynı zamanda hastaların tedavi öncesi aldığı ilaçlar ve dozlar ve 3. ay kontrolünde aldığı ilaçlar kayıt edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, hasta dosyalarından ve Hacettepe Hastane Otomasyon Sistemi'nden elde edilip kaydedildi. Tüm bilgiler hastalara olgu kayıt formu oluşturularak toplandı ve kayıt edildi (EK-1).

3.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBM) doğrulama protokollerinden geçmiş olan oskilometrik yöntem ile çalışan Mobil-O graph NG (Industrielle Entwicklung Medizintechnik, Almanya) taşınabilir kan basıncı monitörü ile yapıldı. Hastalara günlük normal aktivitelerin devam edilmesi ama ölçüm esnasında mümkünse hareketsiz kalınması gerektiği anlatıldı. Ölçüm zamanları gün içi 07:00- 23:00 arası 15 dakikada bir, gece ise 23:00 - 07:00 arası 20 dakikada bir olarak ayarlandı. Yapılan ölçümlerin $\geq 70\%$ geçerli olması durumunda 24 saat kan basıncı ölçümü 'yeterli-geçerli' olarak kabul edildi. Hesaplama metodları kullanılarak AASI için gece ve gündüz AASI olarak iki ayrı parametre, PPI için gece, gündüz ve 24 saat değerler kullanılarak üç ayrı parametre, ARV için sistol, diyastol ve ortalama kan basıncı (mean) üzerinden üç ayrı parametre hesaplandı. İlaveten dipper patternleri, sleep trough surge ve prewaking surge bakıldı. Aynı zamanda anket ile PSQI değerleri elde edildi.

3.5. Verilerin analizi

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlanmasında sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerin tanımlanmasında, normal dağılan değişkenler için ortalama ($\pm$ standart sapma), normal dağılmayan değişkenler için ortanca (minumum – maksimum), (%25-%75) değerler kullanılmıştır. Grup içi başlangıç ve 3.ay arası karşılaştırmalarda bağımlı gruplar Student-t testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student's t testi veya Mann-whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin doğrusal ilişkilerinin değerlendirilmesinde Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. AxSpA Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Analize 28 axSpA hastası dahil edilmiştir. Hastaların 16 'sı (%57,1) kadın, 12'si (%42,9) erkekti. Hastaların ortalama yaşları $40,0 \pm 10,4$ yıl, tanı sonrası ortalama hastalık süresi 6,5 yıl (4-11) olarak hesaplandı. Hastaların 28'si (100%) mNy kriterlerine göre r-axSpA idi. Hastaların 13 'ü (%46,4') sigara kullanmaktaydı ve 9'u (%32,1) obez olarak değerlendirilmiştir. Hastaların anti-TNF- α başlangıcında demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir. Anti-TNF- α tedavisi başlamadan önce hastaların tamamı aralıklı ya da sürekli NSAII kullanmakta iken, 17 (%60) hasta kDMARD ve 4 (%14) hasta düşük doz steroid (prednisolon $<7,5$ mg/gün ve eşdeğeri) kullanmaktaydı.

Tablo 4.1. AxSpA Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri (n=28)

Erkek / Kadın n (%)		12 (%42,9) / 16 (%57,1)
Yaş* yıl		40,0±10,4
Hastalık süresi** yıl		6,5 (4-11)
HLA-B27 pozitifliği n (%)		13(%59,1)
Periferik eklem tutulumu n (%)		1 (%3,6)
Üveit n (%)		0 (%0)
Psöriazis n (%)		0 (%0)
Daktilit n (%)		0 (%0)
Entezit n (%)		0 (%0)
IBH n (%)		0 (%0)
VAS-Ağrı**		7,5 (5,3 – 9,0)
BASDAI** (0-10)		5,8 (3,5-7,1)
BASFI** (0-10)		6,4 (3,6-7,3)
ESH** (mm/st)		14,0 (6,3-30,0)
CRP** (mg/dL)		0,8 (0,3-2,3)
VKI* (kg/m ²)		27,2±5,6
LDL (mg/dL)*		123,7±38,4
HDL (mg/dL)*		50,2±10,1
Trigliserit (mg/dL)*		117,7±71,9
Sigara kullananlar n (%)		13 (%46,4)
Obez n (%)		9 (%32,1)
İlaçlar*	NSAİ n (%)	28 (%100)
	kDMARD n(%)	17 (%60,7)
	Steroid# n(%)	4 (%14,3)

*Ortalama $\pm$ standart sapma ** (Ortanca %25-%75)

$<7,5$ mg prednisone veya eşdeğeri

BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi), BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi), IBH (İnflamatuvar bağırsak hastalığı), ESH (Eritrosit-Sedimentasyon Düzeyi), CRP (C-reaktif protein), VKI (Vücut kitle indeksi), NSAII (Non-steroid antienflamatuvar ilaç), kDMARD (konvansiyonel DMARD), steroid ($<7,5$ mg altında kullananlar). Obez olanlar VKI >30 üstünde olarak kabul edildi.

4.2. AxSpA Hastalarının 0.ve 3. Ay Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaların anti-TNF- α tedavi başlangıcında (0. ay) değerlendirilen hastalık aktivite parametreleri median ESH 14,0 (6,3-30) , CRP 0,8 (0,3-2,3) VASAĞRI 7,5 (5,3-9,0) , BASDAI 5,8 (3,5-7,1) ve BASFI 6,4 (3,6-7,3) şeklindeydi ve hastalar yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Anti-TNF- α tedavi sonrası 3.ay değerlendirmesinde VASAĞRI, BASDAI, BASFI, CRP ve ESH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 AxSpA Hastaların Hastalık Aktivite Parametreleri ve Akut Faz Reaktanlarının 0. ve 3.ay Karşılaştırılması

Değişkenler [Ortanca (%25-%75)]	0.ay	3. ay	p
VAS AĞRI (0-10)	7,5 (5,3 – 9,0)	3,0 (0,0 – 5,0)	<0,001*
BASDAI (0-10)	5,8 (3,5-7,1)	2,1 (1,0-3,5)	<0,001*
BASFI (0-10)	6,4 (3,6-7,3)	1,6 (0,5-4,5)	<0,001*
ESH (mm/st)	14,0 (6,3-30,0)	5,0 (2,0-14,0)	0,001*
C-Reaktif Protein (mg/dl)	0,8 (0,3-2,3)	0,3 (0,2-0,5)	<0001*

VAS AĞRI (Vizuel Analog Skalası Ağrı), BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi), BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi), ESH (Eritrosit-Sedimentasyon Düzeyi)

Hastaların 0. ay ortanca uyku kalitesi puanları 8,5 (4,0-12,8) idi ve 20 (%71,4)' hasta kötü uyku kalitesine sahipti. Pittsburg uyku ölçeğine göre oluşturulmuş uyku kalitesi düzeyleri (iyi – kötü), 0. ve 3. ay karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu [sırasıyla (%28,6 vs. %71,4) ve (%57,1 vs. %42,9) $p=0.008$]. Pittsburg uyku ölçeğine göre hesaplanan, 0. ve 3 ay sonrası uyku kalitesi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.001$). (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. AxSpA Hastalarının Uyku Kalitelerinin 0. ve 3.ay Karşılaştırılması (n=28)

Değişkenler		0.ay	3.ay	p
Uyku kalitesi* n (%)	İyi	8 (%28,6)	16 (%57,1)	0,008**
	Kötü	20 (%71,4)	12 (%42,9)	
Uyku kalitesi puanı [Ortanca (%25-%75)]		8,5 (4,0-12,8)	4,0 (1,0-5,8)	<0,001^{&}

* Pittsburg ölçeğine göre belirlenmiştir. ** Mc Nemar testi & Wilcoxon testi kullanılmıştır

Hastaların 0. ay 24 saat sistol kan basıncı ($112,8 \pm 8,2$), 24 saat diyastol kan basıncı ($70,3 \pm 8,1$) ve 24 saat mean-kan basıncı ($89,8 \pm 7,1$) normal sınırlardaydı. Bunlarla korele olarak gece ve gündüz sistol/diyastol/mean değerleri normotansif aralıkta saptanmıştır. Hastaların 3. ay 24 saat sistol kan basıncı, 24 saat diyastol kan basıncı ve 24 mean-kan basıncı değerleri de normotansif sınırlardaydı. Sistolgece ve Meangece değerlerinde 0. Ve 3.ay karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı [sırasıyla; $109,1 \pm 9,5$ vs. $105,6 \pm 10,7$ $p(0.042)$ ve $86,6 \pm 8,1$ vs. $83,3 \pm 9,2$ $p(0.028)$]. ARVMean değerinde de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla; $7,0 \pm 1,8$ vs $8,0 \pm 2,0$, $p=0.031$). Diğer bakılan AKBM parametrelerinde 0. Ve 3. Ay arasında anlamlı bir fark saptanmadı ve benzerdi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. AxSpA Hastalarının 0. ve 3. ay AKBM Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken (Ortalama $\pm$ standart sapma)	0.ay	3.ay	p
Sistoltoplamlam (mmHg)	$112,8 \pm 8,2$	$111,4 \pm 9,3$	0,354 ^{&}
Diyastoltoplamlam (mmHg)	$70,3 \pm 7,2$	$69,9 \pm 8,6$	0,701 ^{&}
Meantoplamlam (mmHg)	$89,8 \pm 7,1$	$89,04 \pm 8,3$	0,547 ^{&}
Sistolgündüz (mmHg)	$114,2 \pm 9,0$	$113,9 \pm 9,3$	0,865 ^{&}
Diyastolgündüz (mmHg)	$71,8 \pm 8,1$	$72,3 \pm 9,1$	0,749 ^{&}
Meangündüz (mmHg)	$91,4 \pm 8,1$	$91,4 \pm 8,6$	0,980 ^{&}
Sistolgece (mmHg)	$109,1 \pm 9,5$	$105,6 \pm 10,7$	0,042^{&}
Diyastolgece (mmHg)	$67,1 \pm 8,3$	$64,7 \pm 9,2$	0,108 ^{&}
Meangece (mmHg)	$86,6 \pm 8,1$	$83,3 \pm 9,2$	0,028^{&}
Sleeptroughsurge (mmHg)	$13,6 \pm 9,8$	$14,3 \pm 9,4$	0,675 [*]
Prewakingsurge (mmHg)	$7,9 \pm 8,7$	$5,8 \pm 8,0$	0,819 [*]
ARVSistolik	$9,8 \pm 2,3$	$10,7 \pm 2,6$	0,092 [*]
ARVDiyastolik	$8,4 \pm 2,1$	$8,4 \pm 1,8$	0,912 ^{&}
ARVMean	$7,0 \pm 1,8$	$8,0 \pm 2,0$	0,031
AASİgündüz	$-0,11 \pm 0,52$	$0,07 \pm 0,55$	0,171 [*]
AASİgece	$-0,20 \pm 0,50$	$-0,14 \pm 0,54$	0,657 [*]
PPI24	$0,37 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,05$	0,539 ^{&}
PPIGündüz	$0,37 \pm 0,44$	$0,37 \pm 0,05$	0,883 ^{&}
PPIGece	$0,38 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,05$	0,925 ^{&}

[&]Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır ^{*} Wilcoxon testi kullanılmıştır

ARV (Average real Variability/ Ortalama Gerçek Değişkenlik), AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index / Ambulatuvar Arteriyel Sertlik İndeksi, PPI (Pulse Pressure Index / Nabız Basıncı İndeksi)

Anti-TNF- α tedavi öncesi 0. ayda, hastaların %46,4 dipper (n=13), %53,6 (n=15) non-dipper/reverse dipper idi. Anti-TNF- α tedavi sonrası 3.ayda dipper oranı %60,7 (n=17) ve non-dipper/reverse dipper oranı %39,3 (n=11) olarak saptandı ancak

bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,388$). Hastaların 0. ve 3. ay karşılaştırmasında, gece sistol kan basıncı azalmasıdaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken [sırasıyla %4,8 ((-7) -9,2) vs. %9,2 (4,7-11,1); $p=0,020$], gece diyastol kan basıncıdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi [sırasıyla %6,4 (1,5-14,7) vs. %9,6 (5,0-15,8); $p=0,112$] (Tablo-4.5). Anti-TNF- α öncesi Dipper ve Non-Dipper olan hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında; Dipper hastalarda BASFI skorları ($4,32\pm 2,49$ vs. $6,33\pm 1,84$ $p=0,021$) ve PSQI skorları [5 (2,5-11) vs. 10 (8-13) $p=0,049$] istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo-4.6). Anti-TNF- α sonrası 3. ayda Dipper ve Non-Dipper olan hastaların klinik özellikleri arasında fark yoktu (hepsi için $p>0,005$).

Tablo 4.5 AxSpA Hastalarının 0. ve 3.ay Dipper/Non-dipper Karşılaştırılması (n=28)

Değişkenler	0.ay	3.ay	p
Dipper n (%)	13 (%46,4)	17 (%60,7)	0.388*
Non-dipper/Reverse dipper n (%)	15 (%53,6)	11 (%39,3)	
Gece sistol kan basıncı azalması % Ortanca (%25-%75)	4,8 ((-7) -9,2)	9,2 (4,7-11,1)	0,020**
Gece diyastol kan basıncı azalması % Ortanca (%25-%75)	6,4 (1,5-14,7)	9,6 (5,0-15,8)	0,112**

* Mc Nemar** Bağımlı gruplarda t testi

Tablo 4.6 0.ay Dipper ve Non-Dipper Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken 0.ay	0.ay Dipper n=13	0.ay Non Dipper n=15	p
	Ortalama $\pm$ ss veya Ortanca (%25-%75)		
Hastalık süresi (yıl)	7 (4-15)	6 (4-8)	0.816 ^{&}
Yaş (yıl)	36,4 (26,6-42,6)	43,6 (34,6-51,1)	0.152*
VAS AĞRI (0-10)	6,08 $\pm$ 3,09	7,80 $\pm$ 1,42	0.083*
BASDAI (0-10)	4,99 $\pm$ 2,28	5,96 $\pm$ 1,87	0.226*
BASFI (0-10)	4,32 $\pm$ 2,49	6,33 $\pm$ 1,84	0.021*
ESH (mm/st)	9 (4-18)	21(12-41)	0.088 ^{&}
C-Reaktif Protein (mg/dl)	0,71 (0,25-1,11)	1,41(0,39-3,34)	0.134 ^{&}
Uyku kalitesi (PSQI)	5 (2,5-11)	10 (8-13)	0.049 ^{&}

*t testi & Man-Whitney-Test

Dipper grubunda, Non-Dipper grubuna kıyasla 0.ay BASFI skorları (sırasıyla 4,32±2,49) vs. (6,33±1,84) ($p=0,021$) ve 0.ay uyku kalitesi (PSQI) skorları istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla 5 (2,5-11), vs. 10 (8-13) ($p=0,049$)).

4.3. Bakılan Parametrelerin Birbiri İle Korelasyonu

Katılımcıların 3 ay sonraki pittsburgh puanları ile 3. ay sonraki VAS-Ağrı puanları arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r=0.378$) ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.048$) bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Uyku Kalitesi ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu

Değişken 0.ay	Pittsburgh 0.ay	
	r^*	p
VASAĞRI (0-10)	0,200	0,308
BASDAI (0-10)	0,358 ^{&}	0,062
BASFI (0-10)	0,237 ^{&}	0,225
ESH (mm/st)	0,185	0,346
C-Reaktif Protein (mg/dL)	0,047	0,814
Değişken 3.ay	Pittsburgh 3.ay	
	r^*	p
VASAĞRI (0-10)	0,378	0,048
BASDAI (0-10)	0,156	0,427
BASFI (0-10)	0,205	0,296
ESH (mm/st)	0,298	0,124
C-Reaktif protein (mg/dL)	-0,061	0,759

* Spearman korelasyon testi & Pearson korelasyon testi kullanılmıştır

Anti-TNF- α başlangıcında (0. ay) yaş ile ARVSistol arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,482$ $p=0,009$). Yaş ile ARVMean arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,510$ $p=0,006$). ARV (3.AY) parametreleri ile yaş, hastalık aktivitesi, dipper ve akut faz reaktanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. ARV ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu (0.ay ve 3.ay)

Değişken 0.ay	ARVSistol 0.ay		ARVDiyastol 0.ay		ARVMAN 0.ay	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,482	0,009	0,166	0,397	0,430	0,022
BASDAI (0-10)	0,109	0,582	-0,087	0,658	-0,027	0,892
BASFI (0-10)	0,165	0,400	-0,015	0,939	0,055	0,782
VAS-AĞRI (0-10)	-0,25	0,900	-0,176	0,371	-0,028	0,886
CRP (mg/dL)	-0,356	0,063	-0,285	0,141	-0,219	0,263
ESH (mm/st)	-0,208	0,288	-0,153	0,436	-0,084	0,669
Değişken 3.ay	ARVSistol 3.ay		ARVDiyastol 3.ay		ARVMAN 3.ay	
	r	P	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,070	0,725	-0,033	0,866	0,074	0,707
BASDAI (0-10)	0,242	0,215	-0,006	0,977	0,019	0,923
BASFI (0-10)	0,206	0,292	-0,049	0,803	0,013	0,946
VAS-AĞRI (0-10)	0,286	0,140	0,291	0,132	0,229	0,242
CRP (mg/dL)	0,124	0,529	0,145	0,460	0,322	0,094
ESH (mm/st)	0,059	0,766	0,022	0,911	0,056	0,777

AASI (0. ay) parametreleri ile yaş, hastalık aktivitesi, dipper ve akut faz reaktanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. AASİgündüz (3.AY) parametreleri ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r=0,467$ $p=0,012$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. AASI indeksinin Klinik Özellikler ile Korelasyonu (0.ay ve 3.ay)

Değişken 0.ay	AASİgündüz 0.ay		AASİgece 0.ay	
	r	P	r	p
Yaş (yıl)	0,154	0,435	-0,168	0,393
BASDAI (0-10)	0,137	0,487	-0,155	0,430
BASFI (0-10)	0,130	0,509	-0,127	0,518
VAS-AĞRI (0-10)	-0,146	0,458	0,031	0,876
CRP (mg/dL)	-0,024	0,903	0,025	0,898
ESH (mm/st)	-0,282	0,146	-0,110	0,577
Değişken 3.ay	AASİgündüz 3.ay		AASİgece 3.ay	
	r	P	r	p
Yaş (yıl)	0,101	0,611	0,190	0,334
BASDAI (0-10)	0,279	0,151	-0,052	0,795
BASFI (0-10)	0,178	0,365	-0,110	0,576
VAS-AĞRI (0-10)	0,155	0,431	0,022	0,910
CRP (mg/dL)	-0,157	0,426	0,467	0,012
ESH (mm/st)	0,166	0,399	0,265	0,173

PPI (0.ay) ve PPI (3.ay) ile yaş, hastalık aktivite parametreleri, akut faz reaktanları ve dipper patterni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. PPI indeksin Klinik Özellikler ile Korelasyonu (0.ay ve 3.ay)

Değişken 0.ay	PPI24 saat 0.ay		PPI Gündüz 0.ay		PPI Gece 0.ay	
	r	P	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,010	0,958	0,138	0,483	-0,207	0,291
BASDAI (0-10)	0,202	0,303	0,343	0,074	-0,025	0,900
BASFI (0-10)	0,101	0,610	0,262	0,177	-0,176	0,369
VAS-AĞRI (0-10)	0,176	0,369	0,183	0,352	0,029	0,883
CRP (mg/dL)	0,280	0,149	-0,228	0,242	-0,381	0,045
ESH (mm/st)	-0,224	0,252	-0,138	0,485	-0,307	0,112
Değişken 3.ay	PPI24 saat 3.ay		PPI Gündüz 3.ay		PPI Gece 3.ay	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,169	0,390	-0,220	0,261	-0,078	0,693
BASDAI (0-10)	0,115	0,560	0,102	0,604	0,053	0,787
BASFI (0-10)	0,157	0,425	0,147	0,455	0,112	0,570
VAS-AĞRI (0-10)	0,107	0,587	0,073	0,710	0,142	0,471
CRP (mg/dL)	-0,233	0,233	-0,245	0,209	-0,172	0,383
ESH (mm/st)	-0,062	0,754	-0,104	0,597	-0,031	0,874
Dipper (%)	0,007	0,972	0,031	0,876	-0,101	0,608

Prewaking surge (0.ay) ile BASDAI (0.ay) arasında orta düzeyde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,428$ $p=0,023$) (Tablo 4.11). Sleeptroughsurge ile diğer faktörlerin arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Prewaking Surge ile Klinik Özellikler ile Korelasyonu (0.ay ve 3.ay)

Değişken 0.ay	Prewakingsurge 0.ay		Değişken 3.ay	Prewakingsurge 3.ay	
	r	p		r	p
Yaş (yıl)	0,149	0,449	Yaş	0,075	0,704
BASDAI (0-10)	0,428	0,023	BASDAI	-0,097	0,625
BASFI (0-10)	0,094	0,633	BASFI	-0,302	0,118
VAS-AĞRI (0-10)	0,289	0,136	VAS-AĞRI	-0,186	0,344
CRP (mg/dL)	-0,277	0,154	CRP	-0,391	0,40
ESH (mm/st)	-0,289	0,136	ESH	-0,219	0,263
Dipper 0 (%)	-0,114	0,563	Dipper	-0,029	0,884

Tablo 4.12. Sleeptroughsurge ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu

Değişken 0.ay	Sleeptroughsurge 0.ay		Değişken 3.ay	Sleeptroughsurge 3.ay	
	r	p		r	p
Yaş (yıl)	0,203	0,299	Yaş	0,012	0,951
BASDAI (0-10)	0,167	0,397	BASDAI	-0,207	0,291
BASFI (0-10)	0,023	0,906	BASFI	-0,304	0,116
VAS-AĞRI (0-10)	0,066	0,738	VAS-AĞRI	-0,388	0,041
CRP (mg/dL)	-0,102	0,607	CRP	-0,076	0,700
ESH (mm/st)	-0,116	0,558	ESH	-0,361	0,059
Dipper (%)	0,005	0,981	Dipper	-0,034	0,864

4.4. Obez/ Obez olmayan, NSAII-Sigara Kullanan ve Kullanmayan Gruplar

Arasında Karşılaştırma

Obez ve obez olmayan gruplar arasında başlangıç (0.ay) PPI24 saat değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.025$). Obez ve obez olmayan gruplar arasında yine PPIgündüz (0.ay) değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,045$). Her iki değer obez olan gruplarda daha yüksek olarak karşımıza çıkarmaktadır. Yine prewakingssurge ve sleeptroughsurge (3.ay) değerleri yönünden obez ve obez olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,009$). Ancak bu değerler non-obez grubunda daha yüksek bulunmuştur. Sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında başlangıç (0.ay) sleeptroughsurge değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.024$). Sigara içen grubunun daha yüksek sleeptroughsurge değerine sahip olduğu saptanmıştır. NSAII kullanan ve kullanmayan gruplar arasında AKBM değerler yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Gruplar arası karşılaştırma

Değişken		Obezite		NSAID kullanımı (3. ay)		Sigara kullanımı	
		Obez	Non obez	Evet	hayır	Evet	hayır
ARV	ARVSistol 0.ay	7,56-12,7	8,77-10,4			8,08-11,5	8,74-10,8
	p	,902				,596	
	ARVSistol 3. Ay	8,46-13,8	9,52-11,5	9,88-12,4	8,00-11,4	9,2-12,9	9,2-11,6
	p	,586*		,184*		,531*	
	ARVDiyastol 0.ay	6,28-10,1	7,48-9,40			7,3-10,1	6,9-9,1
	p	,774*				,401*	
	ARVDiyastol3. Ay	7,49-10,8	7,28-8,78	7,58-9,46	6,98-9,25	7,6-10,04	7,08-8,9
	p	,121*		,607*		,279	
	ARVMAN0.ay	5,22-8,68	6,28-7,88			6,07-8,04	5,88-7,86
	p	,712				,504	
	ARVMAN3. Ay	6,46-10,7	6,89-8,39	7,40-9,31	5,50-8,35	6,72-9,56	6,8-8,7
	p	,254*		,092*		,652*	
AASI	AASI 0.ay	-0,39-0,49	-0,41-0,04			-0,27-0,39	-0,50-(-0,008)
	p	,491				,181	
	AASI 3. Ay	-0,39-0,49	-0,18-0,337	-0,22-0,26	-0,33-0,69	-0,31-0,36	-0,20-0,40
	p	,694		,373		,645	
	AASI 0.ay	-0,59-0,42	-0,44-(-0,05)			-0,48-0,211	-0,48-(-0,015)
	p	,694				,927	
	AASI 3. Ay	-0,45-0,39	-0,44-0,07	-0,34-0,12	-0,73-0,32	-0,45-0,23	-0,45-0,13
	p	,555		,430		,662	
PPI	PPI24 saat0.ay	0,37-0,40	0,34-0,38			0,34-0,38	0,35-0,40
	p	,025*				,462*	
	PPI24 saat3. Ay	0,34-0,42	0,33-0,38	0,33-0,38	0,35-0,40	0,35-0,40	0,32-0,38
	p	,375		,334*		,213	
	PPI Gündüz0.ay	0,37-0,40	0,33-0,37			0,33-0,38	0,34-0,39
	p	,045*				,501*	
	PPI Gündüz3. Ay	0,33-0,41	0,33-0,38	0,33-0,38	0,34-0,40	0,32-0,38	0,34-0,40
	p	,552		,528*		,259	
	PPI Gece0.ay	0,37-0,42	0,35-0,40			0,35-0,40	0,35-0,42
	p	,349*				,501*	
	PPI Gece3. Ay	0,35-0,45	0,35-0,39	0,35-0,41	0,37-0,41	0,33-0,40	0,37-0,42
	p	,181*		,648*		,055	
Prewakingsurge	Prewakingsurge 0.ay	2,33-20,5	3,02-9,08			4,71-17,5	1,94-8,05
	p	,348				,091	
	Prewakingsurge 3.ay	-5,2-6,76	4,79-11,6	1,33-9,55	1,57-12,1	-1,3-8,6	3,58-11,9
Sleeptroughsurge	p	,019*		,674*		,177*	
	Sleeptroughsurge 0.ay	5,31-24,1	8,9-16,9			11,2-24,2	5,94-14,1
	p	,693				,024	
Sleeptroughsurge	Sleeptroughsurge 3.ay	2,2-13,3	13,1-21,1	5,85-17,6	10,5-20,1	10,7-21,3	6,76-17,8
	p	,009*		,372*		,302*	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların 0.ay ve 3.ay AKBM ölçümleri normotansif sınırlardaydı. Hastaların tedavi öncesi hem hastalık aktivite skorları hem de ortanca PSQI 8,5 (4,0-12,8) skorları yüksekti ve hastaların %71'inde uyku kalitesi kötüydü. Anti-TNF- α tedavi sonrası 3.ayda hastalık aktivite skorlarında anlamlı düşme, uyku kalitesinde anlamlı şekilde düzelme olmasına karşın, AASI, ARV, PPI, sleeptroughsurge ve prewaking surge gibi AKBM parametrelerinde, tedavi öncesine kıyasla anlamlı değişiklikler gözlenmedi. Anti-TNF- α tedavi öncesi, hastaların %46,4 dipper iken, anti-TNF- α tedavisi sonrası 3.ayda dipper oranında artış (%60,7 (n=17)) saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,388). Anti-TNF- α tedavi sonrası 0. ve 3. ay karşılaştırmasında gece sistol kan basıncı ve azalmasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,020), gece diyastol kan basıncı azalmasındaki değişimde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,112).

5.1. Başlangıç Değerlerin (TNF-öncesi) Yorumlanması

Çalışmamızda hastaların anti-TNF- α tedavi öncesi (0. ay) bakılan AKBM parametrelerinden, sabah kan basıncı yüksekliğini değerlendiren sleeptroughsurge (13,6 $\pm$ 9,8 mmHg) ve prewaking surge (7,9 $\pm$ 8,7 mmHg) olarak saptandı. Literatürde bu iki parametreyi değerlendirilen ve kardiyovasküler hastalık riski değerlendiren farklı eşik değerler mevcuttur. Sleeptroughsurge için kabul edilen eşik değerler : ≥ 34 mmHg, ≥ 55 mmHg ve ≥ 40 mmHg olarak, prewaking surge için ise eşik değerler: ≥ 20 mmHg ve ≥ 10 mmHg olarak bildirilmiştir (95). Bu eşik değerler genel popülasyon çalışmalarından elde edilmiştir. SpA hastaları ile ilgili literatürde bir çalışma yoktur. Standart bir eşik değerinin olmaması, ilgili çalışmalarda hasta popülasyonlarının farklılığından (yaş, kardiyovasküler risk faktörleri gibi) kaynaklanmaktadır. Hastalarımızdaki bulgular, literatürdeki eşik değerler ile karşılaştırıldığında, normal sınırlar içerisinde gözükmektedir.

Tedavi öncesi sistolik ARV (9,8 $\pm$ 2,3), diyastolik ARV (8,4 $\pm$ 2,1) ve mean ARV (7,0 $\pm$ 1,8) olarak bulunmuştur. ARV ile ilgili yapılan çalışmalarda eşik değerleri de literatürde farklılıklar göstermektedir. Mustafa Candemir ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada 65 AS tanılı hasta ile 65 sağlıklı kontrol grubuna AKBM

uygulanmıştır. AS hastalarında ARV, PPI ve AASI parametreleri sağlıklı kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur. AS hasta grubunda ARV $12,9 \pm 3,9$, 24 saat PPI $(0,80 \pm 0,38)$ ve AASI $(0,65 \pm 0,18)$ ve kontrol hasta grubunda ARV $(11,2 \pm 2,8)$, PPI $(0,69 \pm 0,14)$ ve AASI $(0,55 \pm 0,14)$ olarak saptanmıştır (107). Bu çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi ARV, AASI ve PPI değerlerinin hem AS hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük sınırlarda olduğu görülmektedir. Ancak farklı alanlarda yapılan, sağlıklı kontrol gruplarını içeren diğer çalışmalarda, Candemir ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki değerlere göre daha düşük ARV, AASI ve PPI eşik değerleri bildirilmiştir. Nihal Ozyakar ve ark. tarafından hipertansif renal nakil hastalarında yapılan çalışmada, endotelial disfonksiyon olan hastalarda sistolik ARV $(8,8 \pm 2,3)$, diyastolik ARV $(7,8 \pm 2,0)$ ve mean ARV $(7,3 \pm 1,9)$ olarak bulunurken, endotel disfonksiyon olmayan grupta ise sistolik ARV $(6,9 \pm 1,9)$, diyastolik ARV $(6,6 \pm 1,3)$ ve mean ARV $(6,3 \pm 1,2)$ olarak bulunmuştur (108). Pai-Feng-Su ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise hipertansif hastalarda diyastolik ARV $(8,8 \pm 2,8)$ ve sistolik ARV $(10,7 \pm 2,9)$ olarak bulunurken normotansif hastalarda ise diyastolik ARV $(8,0 \pm 2,2)$ ve sistolik ARV $(8,6 \pm 2,1)$ olarak bulunmuş (109). Bu iki çalışmadaki eşik değerleri ile karşılaştırıldığında, (endotel disfonksiyon olmayan ve normotansif grubun değerleri göz önüne alındığında) ARV değerlerimizin bu gruplara göre yüksek olduğu söylenebilir. ARV değerleri ölçüm sayısından da etkilenmektedir, daha fazla ölçüm daha yüksek bir ARV değerini karşımıza çıkarmaktadır bu nedenle literatürdeki ARV değerlerinde ciddi farklılıklar gözlenebilmektedir. Verbakel JR ve ark. tarafından tedaviye dirençli hipertansiyon hastalarında yapılan çalışmada ise AASI için median değer $(0,43)$ olarak bildirilmiştir. Bu grup içinde renal arter stenozu (RAS) olan hastalarda AASI değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmış. Ancak tanısal bir ölçüm olup olmadığı değerlendirilmiş ve AASI değerinin RAS ile bir ilişkisi saptanmamıştır (110). Yan Li ve ark. tarafından bir çalışmada ise 166 hipertansiyon tanısı olmayan hasta seçilmiş ve AASI değerlendirilmiş, AASI değerinin yaşla arttığı saptanmış. Ortalama 20 yaş için normal $AASI \leq 0,53$ olarak saptanmışken, 70 yaş için $AASI \leq 0,72$ olarak bulunmuş (111). Serebrovasküler olay geçiren hastaların PPI ve karotis arterinde değişikliklerin değerlendirildiği başka bir çalışmada $PPI \geq 0,38$ üstünde olması karotis arterde aterosklerotik değişiklikler ile ilişkili olduğu saptanmış (112).

Bu çalışmalara bir bütün olarak bakıldığında, AASI ve PPI eşik değerlerinin çalışmalar arasında farklılıklar gösterdiği; ölçüm sayısı, ölçüm metodu, hasta kompliyansı, hastalık ile ilişkili faktörler, cinsiyet ve yaş önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, Mustafa Cand. Ve ark. sonuçları ile kıyaslandığında, hem hastaların ortalama yaşlarının 3 yıl kadar daha genç, hem de hastalık süresinin ortalama olarak 6 yıl kadar daha düşük olması sonuçlarımız arasındaki varyasyonu açıklayabilir. Diğer yandan, literatürdeki diğer çalışmaların sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla ARV değerimizin yüksek ama PPI ve AASI değerlerin normal aralıkta olması, bu parametrelerin ancak kendi içerisinde yaş-cinsiyet eşlenik sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

5.2. Anti-TNF- α tedavisinin Uyku Kalitesi Ve Dipper Patterni Üzerine Anlamlı Etkileri

Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi Pittsburgh uyku ölçeğine göre %71'i kötü uyku kalitesine sahip iken, 3. ayda bu oran %42,9'a gerilemiştir ($p=0.008$). Yine Anti-TNF- α tedavi sonrası 3. ayda Pittsburgh uyku ölçeği puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0.001$). Hastaların 3. ay PSQI skorları ile VAS-AĞRI skorları arasında pozitif yönde, orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.378$ $p=0.048$). Bu ilişki ağrı düzeyin uyku kalitesi üzerine etkisini gösterebilir. AS hastalarında ağrı dışında yorgunluk ve uyku bozuklukları da ciddi bir komorbidite olarak karşımıza çıkmaktadır. AS hastalarında 50-64,5% arası uyku bozukluğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada, yüksek hastalık aktivitesin kötü uyku kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Uyku bozukluğunun kardiyovasküler mortaliteyi artırdığına dair birçok çalışma mevcuttur. Xiang Qian Lao ve ark. tarafından 60.586 kişiyi içeren prospektif bir çalışma yürütülmüş, izlemde hastalar kardiyovasküler olay açısından takip edilmiş. 2740 hasta izlemde kardiyovasküler olay geçirmiş, kötü uyku kalitesi olan grubun artmış koroner arter hastalığı riskine sahip olduğu saptanmıştır (76). AS hastalarında anti-TNF- α tedavi ile hastalık aktivitesinin kontrolü, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığın azaltılması uyku kalitesini arttırmaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların %46,4 tedavi öncesi dipper iken anti-TNF- α tedavi sonrası 3. Ayda hastaların %60,7 dipper olarak saptandı ancak bu artış istatistiksel olarak

bir anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,388$). Diğer taraftan, dipper patterni etkileyen, gece sistolik kan basıncı düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,020$). Anti-TNF- α öncesi dipper olan hastalarda VAS-AĞRI, BASDAI, BASFI, ESH ve CRP gibi parametreler non-dipper gruba göre daha düşük olmakla beraber, sadece BASFI ve PSQI değerlerinde anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla: ($p=0.021$), ($p=0,049$)). Anti-TNF- α tedavinin 3. ayında dipper ile non-dipper hasta grubu karşılaştırıldığında, yine 0. Aya benzer şekilde tüm parametreler dipper grubunda daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (hepsi için $p>0.05$). Kenneth Lo Bsc ve ark. uyku kalitesi ile hipertansiyon ilişkisini inceleyen, 29 makale ve 45041 hastayı içeren meta-analizde; kötü uyku kalitesinin ciddi anlamda hipertansiyon ile ilişkili olduğunu saptanmıştır. Kötü uyku kalitesi olan hastalarda normal uyku kalitesi olan popülasyona göre daha yüksek sistolik ve diastolik kan değerleri saptanmıştır. Başka bir çalışmada da gece kan basıncında düşüş olan (dipper-patterni) hastalarda uyku kalitesi daha iyi olduğu bildirilmiştir (77). Yapılan çalışmalar hipertansiyon ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin iki yönlü olarak birbirine etkileme olasılığını düşündürmektedir (78). Bu bulgular bizim daha önceden belirttiğimizi gibi anti-TNF- α tedavinin, ağrı ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkileri ile gece kan basıncı düşüşü ve kardiyovasküler risk açısından olumlu etkileri olma olasılığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda 0.ve 3.ay'lardaki BASDAI, BASFI SKORLARINDA anlamlı düşüş olduğu halde PSQI ile anlamlı korelasyon gösterilememiştir. BASDAI ve BASFI hastalık aktivitesi ve ağrı dışında, hastalık ilişkili hasar ve fonksiyonel kısıtlılıklardan etkilenebilmektedir. Ayrıca çalışmamızın takip süresinin 3 ay ile kısıtlı olması nedeniyle bu korelasyon gösterilememiş olabilir.

5.3. Anti-TNF- α Tedavisin Olumlu Bir Etkisi Olmadığı Parametreler

Çalışmamızda bakılan ARV, AASI, PPI, sleeptroughsurge ve prewaking surge üzerinde 3.ay değerlerinde anti-TNF- α tedavisin, ARVMean değerinde de değişim ($p=0.031$) dışında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Sadece ARVMean' de artış izlenmiş olup, diğer parametrelerde değişiklik olmaması yine klinik olarak anlamlılıktan ziyade, hasta sayısının azlığı bu patternin daha yüksek çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgular literatürdeki diğer birçok çalışma ile benzerdir. Çapkın ve ark. tarafından yapılan prospektif

çalışmada 28 AS hastası TNF tedavi öncesi ve 6.ay sonrası değerlendirilmiş. Yapılan değerlendirilmede TNF tedavi öncesi ve sonrası BASDAI, ESR, CRP ve PWV (Pulse-Wave-Velocity: PWV 10 dakikalık tonometre ve ekg ile beraber ölçümü yapılan bir parametre) değerlendirilmiş. BASDAI, SED, CRP düzeylerinde anlamda bir düşüş saptanmakla beraber PWV'de tedavi öncesi ve sonrası herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar bu çalışmada PWV'de anlamlı bir iyileşme göstermeseler de, anti-TNF- α tedavisinin daha uzun sürede bir iyileşme sağlama olasılığı mevcut olduğunu ve uzun süreli çalışmalara gerek olduğunu ifade etmişlerdir (113). Benzer bir Fransız çalışmasında 49 AS hastası anti-TNF- α tedavi öncesi ve sonrası PWV ve lipid profili açısından değerlendirilmiştir. Anti-TNF- α tedavinin 6. Ayı ve 1. Yılında - BASDAI ve BASFI'de önemli bir düşüşe yol açsa da PWV'de hiçbir değişiklik saptanmamıştır (114). Her ne kadar takip sürelerimiz farklı olsa da bu iki çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Akut faz reaktanları, BASDAI, BASFI, uyku kalitesinde anlamlı bir düşüş olduğu halde, AKBM parametrelerinde değişiklik saptanmamasın hasta sayılarının azlığı, izlem sürelerinin kısa olması, önemli etkenler olsa da kardiyovasküler hastalığın TNF yollağın blokajı dışında, birçok faktörün etkili olabileceği kompleks bir etiyoloji ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda hasta grubumuzun kardiyovasküler komorbiditeye sahip olmaması ve normotansif olması bakılan AKBM parametrelerinde bir değişiklik olmamasını açıklayabilir.

5.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Parametrelerin Diğer Faktörler İle Korelasyonu

Çalışmamızda yaş ile tedavi öncesi ARVSistol ve ARVMean arasında orta düzeyde pozitif yönde, bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla ($r=0.482$, $p=0.009$); ($r=0.510$) $p=0.006$). Diğer AKBM parametreleri ile yaş arasında bir ilişkili saptanmamıştır. Yine 3.ay değerlendirmelerinde AKBM parametreleri ile yaş arasında bir ilişki gösterilememiştir. Diğer parametreler değerlendirildiğinde ise AASİgündüz (3.AY) parametreleri ile CRP arasında orta düzeyde ($r=0,467(p=0,012)$) korelasyon bulunmuştur. Prewaking surge (0.ay) ile BASDAI (0.ay) arasında orta düzeyde ($r=0,428$ ($p=0,023$)) korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak tedavi sonrası 3. ay bu ilişki devamlılık göstermemektedir ($r=-0,097$ ($p=0,625$)). Çapkın ve ark. tarafından da yaş ve PWV ile pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (113).

Yaş ve ARV arasındaki ilişki, yaş ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkili bağlamında anlamlı olabilir. Ancak bu konuda yaşın AKBM parametreleri ile ilişkisini araştıran daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Daha önceden belirtildiği gibi enflamasyonun ateroskleroz üzerine olumsuz etkisi söz konusudur. Kan basıncı parametreleri üzerine yapılan çalışmalarda enflamasyon markerlerin bu parametreler ile anlamlı bir ilişkisi mevcuttur. Christopher J.Boos ve ark. tarafından yapılan çalışmada AASI ve dipper patternin inflamasyon parametreleri (nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve monosit-lenfosit oranı) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır (105). Yine 52 hipertansif hastayı değerlendiren bir çalışmada kan basıncı değişkenliği ile TNF, IL-6 ve CRP ilişkisi değerlendirilmiş ve kan basıncı değişkenliğinin enflamatuvar markerler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106). Tüm bu veriler enflamasyonun kan basıncı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan parametreler ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması, yaş oranı diğer çalışmalara göre daha düşük olması ve bu parametrelerin daha çok ateroskleroz ve vasküler yapılarıdaki uzun dönem kronik değişikliklerden etkilenmesinden kaynaklı olarak bu ilişki gösterilememiş olabilir. AASI, PPI, ARV gibi parametreler vasküler yapı , kronik aterosklerotik değişiklikler ve damar duvarı sertliği gibi faktörlerde etkilenmektedir. Vasküler yapılarıdaki bu değişikliklerin erken dönemde düzelmesi ve regrese olmasından ziyade, progresse olmasının engellenmesi daha rasyonel bir bakış açısidir. Bu nedenle AKBM parametreleri ve tedavi etkisini değerlendiren, uzun dönem ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda aynı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası bir değerlendirme yapılması, bu açıdan en önemli kısıtlılıktır.

5.5. Gruplar Arası Karşılaştırmanın Yorumlanması

Çalışmamızdaki hastaların %32,1 obez idi. Obez ve obez olmayan gruplar arasında başlangıç (0.ay) PPI24 saat ve PPIgündüz değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.025$, $p=0,045$). Ancak sabah kan basıncı yükselmesini değerlendiren prewaking surge ve sleeptrough surge (3.ay) değerleri, obez ve obez olmayan gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla($p=0,019$),($p=0,009$)). Ancak bu değerler non-obez

grubunda daha yüksek bulunmuştur. Obezitenin daha yüksek bir PPI değerlerine sebep olması gayet anlamlı bir şekilde karşımıza çıkmaktadır ancak sabah kan basıncı yükselmesini değerlendiren parametrelerin obez olmayan grupta daha yüksek olması bakılan sleeptroughsurge/prewakingsurge parametrelerin bir eşik (treshhold) değere sahip olduğu için bu fark klinik olarak anlamlı olmamaktadır. Sonuçta obezitenin daha yüksek enflamasyon ve aterosekloz riski nedeniyle daha yüksek PPI değerlerine sahip olduğu patofizyolojik olarak anlaşılabilir bir durumdur. Hastaların %46,4 sigara kullanmakta iken sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında başlangıç (0.ay) Sleeptroughsurge değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.024$). Sigara içen grubunun daha yüksek sleeptroughsurge değerine sahip olduğu bulunmuştur ancak diğer parametrelerde anlamlı bir fark olmaması bize hasta popülasyonunun kısıtlılığı ve kontrol grubun eksikliğini göstermektedir.

Tedavi öncesi hastaların tümü düzenli yada aralıklı NSAID kullanırken, 3. ayda ise hastaların %71 düzenli NSAIİ kullanmaktaydı. NSAIİ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında ambulator değerler yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. NSAIİ kullanımı hem kan basıncı yüksekliği hem de kardiyovasküler riski artırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (64). Takip süremizin kısa süreli olması ve NSAID kullanımının standardize olmaması nedeniyle, çalışma sonuçlarımız bu konuda yorum yapmak için yeterli değildir.

5.6.Kısıtlılıklar

Çalışmamız; prospektif bir çalışma olması , bu alanda ayrıntılı şekilde AKBM parametreleri, uyku durumu ve klinik özellikleri bir arada, tedavi öncesi ve sonrası şeklinde değerlendiren tek çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak bunun yanında çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. En önemli kısıtlılığı, dahil edilebilen hasta sayısının az olmasıdır. Pandemi şartlarında hastaneye başvurunun az olması, hastaların hastane ortamında mümkün olduğu kadar az zaman geçirmek istemesi, çalışan hastaların AKBM ölçümünü zaman kısıtlılığı nedeniyle yapmak istememesi ve kliniğimize başvuran hastaların önemli bir kısmının şehir dışından gelmesi en önemli etkenlerdir. Çalışmamızın kontrol grubunun olmaması ve kısa takip süresi diğer kısıtlılıklarıdır. AKBM ile ölçülen birçok parametre ateroskleroz ve damar duvarı

sertliğinden etkilenmektedir. Kontrol grubumuzun olmaması ve kısa takip süresi, AKBM parametrelerinde olabilecek değişikliklerin gözlenmesini kısıtlamaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki hastaların Anti-TNF- α tedavi öncesi hem hastalık aktivite skorları hem de ortanca PSQI skorları yüksekti ve hastaların %71'inde uyku kalitesi kötüydü. Anti-TNF- α tedavi sonrası 3.ayda hastalık aktivite skorlarında anlamlı düşme, uyku kalitesinde anlamlı şekilde düzelme gözlenmiştir. Anti-TNF- α tedavinin hastalık aktivitesi ve ağrı üzerine etkilerine paralel olarak uyku kalitesi üzerine de olumlu etkileri olma ihtimali olabilir. Uyku bozukluğunun kardiyovasküler mortaliteyi artırdığına dair birçok çalışma mevcuttur. Bu hastalarda hastalık aktivitesi yanında, uyku kalitesinin de uzun dönem korunması, kardiyovasküler risk açısından modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak gözükebilmektedir.

2. Çalışmamızdaki hastaların anti-TNF- α tedavi öncesi 0.ay AKBM parametreleri, ARV dışında literatürdeki sağlıklı kontrol gruplarına benzerdi. Bu sonuçlar, hasta grubumuzda kardiyovasküler hastalık öyküsü olanların dışlanması, ortalama yaşlarının 40 (10) yıl olması ile ilişki olabilir. Ayrıca, AKBM parametreleri; ölçüm sayısı, ölçüm metodu, hasta kompliyansı, cinsiyet, yaş, hastalık ile ilişkili faktörlerden etkilenmekte ve çoğu parametre için standart bir eşik değeri de yoktur. Kısıtlı hasta sayısı ve net bir eşik değeri olmaması nedeniyle, çalışma sonuçlarımız ile net bir yorum yapmak mümkün değildir. Bu parametrelerin değerlendirilmesi için; kendi hastalık grubu içerisinde, yaş-cinsiyet eşlenik sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılmalı, daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Çalışmamızdaki hastaların Anti-TNF- α tedavi öncesi, %46,4'sı dipper, %53,6 sı non-dipper idi. Non-Dipper olan grupta hastalık aktivitesi ve fonksiyonel indeks daha yüksek, uyku kalitesi de daha kötüydü (BASFI ve PSQI değerlerinde anlamlı bir fark vardı). Hastalık aktivitesi ve uyku kalitesinin, gece kan basıncı düşüşü üzerine etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

4. Çalışmamızdaki hastaların anti-TNF- α tedavi sonrası 3.ayda dipper oranı %46,4'dan %60,7'e yükseldi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. 0. ay ve 3. ay karşılaştırmasında gece sistol kan basıncı azalmasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken gece diyastol kan basıncı azalmasındaki değişimde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Daha önceden belirttiğimizi gibi anti-TNF- α tedavinin hastalık aktivitesi, ağrı ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkileri, gece kan basıncı düşüşüne de

yansıyabilmektedir. Anti-TNF- α tedavinin kardiyovasküler risk açısından olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

5. Anti-TNF- α tedavi sonrası 3.ayda hastalık aktivite skorlarında anlamlı düşme, uyku kalitesinde anlamlı şekilde düzelme olmasına karşın, AASI, ARV, PPI, sleeptroughsurge ve prewaking surge gibi AKBM parametrelerinde, tedavi öncesine kıyasla anlamlı değişiklikler gözlenmedi. Çalışmamızdaki bu bulgular literatürdeki diğer birçok çalışma ile benzerdir. Hasta sayımızın azlığı, izlem süresinin kısa olması, hasta grubumuzun kardiyovasküler komorbiditeye sahip olmaması ve normotansif olması bakılan AKBM parametrelerinde bir değişiklik olmamasını açıklayabilir. Ayrıca, AASI, PPI, ARV gibi parametreler vasküler yapı, kronik aterosklerotik değişiklikler ve damar duvarı sertliği gibi faktörlerden etkilenmektedir. Vasküler yapılardaki bu değişikliklerin erken dönemde düzelmesi ve regrese olmasından ziyade, progresse olmasının engellenmesi daha rasyonel bir bakış açısı olabilir. Bu nedenle, AKBM parametreleri üzerine tedavi etkisini değerlendiren, uzun dönem ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Çalışmamızdaki hastaların %32,1'si obez idi. Gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında obez olan hastalarda PPI değerleri daha yüksek bulundu. Hastaların %46,4'ü sigara kullanmakta iken sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında başlangıç (0.ay) sleeptroughsurge değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Sigara kullanımı axSpA hastalarında hastalık progresyonu ile ilişkili faktörlerden biridir. Bu korelasyonlar ne kadar çok hasta sayısının azlığı nedeniyle güçlü bir gösterge olmasa da, sigaranın bırakılması ve obezitenin engellenmesi, bu hastalarda uzun dönem hastalık yönetimin bir parçası olmalıdır.

7. Tedavi öncesi hastaların tümü düzenli ya da aralıklı NSAID kullanırken, anti-TNF- α tedavi sonrası 3. ayda ise hastaların %71'i düzenli NSAII kullanmaktaydı. NSAII kullanımının hem kan basıncı yüksekliği hem de kardiyovasküler riski artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Takip süremizin kısa süreli olması ve NSAID kullanımının standardize olmaması nedeniyle, çalışma sonuçlarımız bu konuda yorum yapmak için yeterli değildir.

8. Hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Aynı zamanda diğer yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi anti-

TNF- α tedavisinin, kardiyovasküler etkinliğini değerlendirmek için daha uzun süreli, kontrollü takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Sieper J, Hu X, Black CM, Grootsoolten K, van den Broek RWM, Kachroo S. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):746-53.
2. Atzeni F, Nucera V, Galloway J, Zoltán S, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF- α drugs: a narrative review. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(5):517-24.
3. Nie A, Wang C, Song Y, Xie X, Yang H, Chen H. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2161-8.
4. Karadağ O, Nakas D, Kalyoncu U, Akdoğan A, Kiraz S, Ertenli I. Effect of anti-TNF- α treatment on sleep problems in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):1909-13.
5. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5-6):129-39.
6. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, Brown MA. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):162-4.
7. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):525-33.
8. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.
9. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):137-43.
10. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):905-10.
11. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):689-93.
12. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):416-20.
13. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016;48(5):510-8.
14. Gül A. Spondiloartrit patogenezi: Genetik yatkınlıktan entezite

IL-17/IL-23 enflamasyon yolu. *Ulus Romatol Derg.* 2020;12(Suppl 2):1-3.

15. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet.* 2013;45(7):730-8.
16. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(8):761-7.
17. Zhang L, Hu Y, Xu Y, Li P, Ma H, Li X, et al. The correlation between intestinal dysbiosis and the development of ankylosing spondylitis. *Microb Pathog.* 2019;132:188-92.
18. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437-45.
19. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet (London, England).* 2017;390(10089):73-84.
20. Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):332-6.
21. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):554-60.
22. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-54.
23. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):524-30.
24. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharraa F, Abdalla AK. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int.* 2009;29(9):1031-40.
25. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama.* 1977;237(24):2613-4.
26. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
27. 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;68 Suppl 2:ii1-44.
28. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):123-8.

29. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):280-4.
30. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S47-58.
31. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3(Suppl 3):iii8-18.
32. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(5):524-8.
33. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000397.
34. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):323-9.
35. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38.
36. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England).* 2013;382(9894):769-79.
37. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, Tamborrini G, Mueller R, Weiss B, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2141-50.
38. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
39. Benucci M, Damiani A, Bandinelli F, Grossi V, Infantino M, Manfredi M, et al. Ankylosing Spondylitis Treatment after First Anti-TNF- α Drug Failure. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(2):119-22.

40. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859-68.
41. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):621-9.
42. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):980-4.
43. Łosińska K, Korkosz M, Kwaśny-Krochin B. Endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia*. 2019;57(2):100-5.
44. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(10):F1231-42.
45. Huang B, Cheng Y, Usa K, Liu Y, Baker MA, Mattson DL, et al. Renal Tumor Necrosis Factor α Contributes to Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats. *Sci Rep*. 2016;6:21960.
46. Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *Am J Med*. 2015;128(11):1244-50.e1.
47. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1397-404.
48. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, Van der Weijden MA, De Vries MK, Dijkmans BA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):38-41.
49. Toussiroit E, Bahjaoui-Bouhaddi M, Poncet JC, Cappelle S, Henriët MT, Wendling D, et al. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(8):481-7.
50. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, Van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):579-81.
51. 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;163(6):409-16.
52. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):557-63.
53. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):710-4.

54. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):195-202.
55. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(2):171-6.
56. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):550-6.
57. Chou CH, Lin MC, Peng CL, Wu YC, Sung FC, Kao CH, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(2):132-6.
58. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167-72.
59. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome. *J Rheumatol*. 2016;43(2):383-7.
60. Jones GT, Ratz T, Dean LE, Macfarlane GJ, Atzeni F. Disease Severity in Never Smokers, Ex-Smokers, and Current Smokers With Axial Spondyloarthritis: Results From the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1407-13.
61. Derakhshan MH, Goodson NJ, Packham JC, Sengupta R, Molto A, Marzo-Ortega H, et al. Increased Risk of Hypertension Associated with Spondyloarthritis Disease Duration: Results from the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2019;46(7):701-9.
62. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk - a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):285-8.
63. Liew JW, Ward MM, Reveille JD, Weisman M, Brown MA, Lee M, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Association With Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(11):1645-52.
64. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126347.
65. Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep assessment methods. *PeerJ*. 2018;6:e4849.

66. Dr. Mehmet YÜCEL AĞARGÜN DHK, Dr. Ömer ANLAR Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. 1996.
67. Li Z, Fu T, Wang Y, Dong C, Shao X, Li L, et al. Sleep disturbances in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2019;24(8):911-24.
68. Aydın E, Bayraktar K, Turan Y, Omurlu I, Tastaban E, Sendur OF. [Sleep quality in patients with ankylosing spondylitis]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):340-5.
69. Rudwaleit M, Gooch K, Michel B, Herold M, Thörner A, Wong R, et al. Adalimumab improves sleep and sleep quality in patients with active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):79-86.
70. Hultgren S, Broman JE, Gudbjörnsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):365-9.
71. Heiberg T, Lie E, van der Heijde D, Kvien TK. Sleep problems are of higher priority for improvement for patients with ankylosing spondylitis than for patients with other inflammatory arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):872-3.
72. 1. Abdulaziez O AT. Sleep problems in ankylosing spondylitis: polysomnographic pattern and disease related variables. . *Egypt Rheumatol* 34:59–65. 2012;34:59–65.
73. Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Dilek B, Bez Y, Karakoç M, Çevik R. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1039-45.
74. Jeong HJ LT, Lee JM, Choi G, Son CN, Kim JM, Cho YW,, SH K. Sleep disturbances in Korean patients with ankylosing spondylitis are associated with increased disease activity. *Journal of Rheumatic Disease*. 2014;21:241–7.
75. Li Y, Zhang S, Zhu J, Du X, Huang F. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R215.
76. Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, et al. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):109-17.
77. Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):592-605.
78. Karatas G, Bal A, Yuceege M, Firat H, Gurcay E, Ardic S, et al. Evaluation of sleep quality in patients with ankylosing spondylitis and efficacy of anti-TNF- α therapy on sleep problems: A polisomnographic study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1263-9.
79. Brophy S, Calin A. Definition of disease flare in ankylosing spondylitis: the patients' perspective. *J Rheumatol*. 2002;29(5):954-8.

80. Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, et al. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1835-41.
81. Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med*. 2007;65(4):127-31.
82. Sahinarslan A, Gazi E, Aktoz M, Ozkan C, Ulusal Okyay G, Ucar Elalmis O, et al. Consensus paper on the evaluation and treatment of resistant hypertension by the Turkish Society of Cardiology. *Anatol J Cardiol*. 2020;24(3):137-52.
83. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
84. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).
85. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143-55.
86. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):798-803.
87. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275(20):1557-62.
88. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9349):1903-13.
89. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-171.
90. Peng-Lin Y, Yue-Chun L. Pulse pressure index (pulse pressure/systolic pressure) may be better than pulse pressure for assessment of cardiovascular outcomes. *Med Hypotheses*. 2009;72(6):729-31.
91. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006;47(3):365-70.

92. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Li Y, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens*. 2006;24(11):2247-53.
93. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007;38(4):1161-6.
94. Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):291-301.
95. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56(5):765-73.
96. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, Baratta A, Passador P, Pecci T, et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(2):e105-e9.
97. Dolan E, McCormack P, Staessen J, O'Brien E. The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: Dublin outcome study 2008. S30-S p.
98. Gosse P, Lasserre R, Minifié C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens*. 2004;22(6):1113-8.
99. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040-8.
100. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47(2):149-54.
101. Tamura K, Uchida K, Ishigami T. An interesting link between quality of sleep and a measure of blood pressure variability. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(2):331-3.
102. Sapiña-Beltrán E, Santamaria-Martos F, Benítez I, Torres G, Masa JF, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Normotensive patients with obstructive sleep apnoea: changes in 24-h ambulatory blood pressure monitoring with continuous positive airway pressure treatment. *J Hypertens*. 2019;37(4):720-7.
103. Hannon TS, Tu W, Watson SE, Jalou H, Chakravorty S, Arslanian SA. Morning blood pressure is associated with sleep quality in obese adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(2):313-7.
104. Sarinc Ulasli S, Sariaydin M, Ozkececi G, Gunay E, Halici B, Unlu M. Arterial stiffness in obstructive sleep apnoea: Is there a difference between daytime and night-time? *Respirology*. 2016;21(8):1480-5.
105. Boos CJ, Toon LT, Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):139.

106. Tsounis D, Bouras G, Giannopoulos G, Papadimitriou C, Alexopoulos D, Deftereos S. Inflammation markers in essential hypertension. *Med Chem.* 2014;10(7):672-81.
107. Candemir M, Kiziltunç E, Candemir B, Nurkoç S, Cihan B, Şahinarslan A. Analysis of ambulatory blood pressure monitoring data in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *J Hum Hypertens.* 2021.
108. Ozkayar N, Altun B, Yildirim T, Yilmaz R, Dede F, Arik G, et al. Blood pressure measurements, blood pressure variability and endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(6):392-7.
109. Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, Sung SH, Chuang SY, Lakatta EG, et al. High Short-Term Blood Pressure Variability Predicts Long-Term Cardiovascular Mortality in Untreated Hypertensives But Not in Normotensives. *Am J Hypertens.* 2016;29(7):806-13.
110. Verbakel JR, Adiyaman A, Kraayvanger N, Dechering DG, Postma CT. The Use of the Ambulatory Arterial Stiffness Index in Patients Suspected of Secondary Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:50.
111. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2006;47(3):359-64.
112. Gulkevych OK, O.; Ovdienko, T.; Logvinenko, A.; Sheremet, M. An indicator of severity of silent cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Journal of Hypertension.* September 2017 - Volume 35 (p e326).
113. Capkin E, Karkucak M, Kiriş A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, et al. Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):910-4.
114. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Rabois E, Dubost JJ, Soubrier M. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):204-9.