

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

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZUN MORFOLOJİK BULGULARININ KAROTİSİN
B-MODE ULTRASONOGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selman ÜNVERDİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Berna GÖKER

ANKARA
2006

Çalışmanın her aşamasında desteklerini esirgemeyen başta değerli hocam Doç. Dr. Berna Göker olmak üzere Romatoloji bilim dalı öğretim üyelerine ve Radyoloji bilim dalında tez hastalarımı değerlendiren Dr. Suna Oktar'a;

Tüm asistanlık hayatım boyunca yetişmeme katkı sağlayan hocalarıma;

Birer kardeş olarak gördüğüm asistan arkadaşlarıma;

Canım kadar sevdiğim annem, babam, kardeşlerim ve eşime;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER	II
TABLolar	III
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. SPONDİLARTRİTLER VE ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.1.a. Ankilozan spondilitin etyopatogenezi	4
2.1.b. Ankilozan spondilitte patoloji	6
2.1.c. Ankilozan spondilitte klinik bulgular	7
2.1.d. Ankilozan spondilitte laboratuvar bulguları	8
2.1.e. Ankilozan spondilitin tanı kriterleri	10
2.1.f. Ankilozan spondilitin tedavisi	12
2.1.g. Ankilozan spondilitte mortalite nedenleri	14
2.2. ATEROSKLEROZ	14
2.2.a. Aterosklerozun patogenezi	15
2.2.b. Aterosklerozun tanı yöntemleri	19
2.2.c. Ateroskleroz ile ilişkili mortalite	20
2.3. KAROTİS İNTİMA ve MEDYA KALINLIĞI	21
2.3.a. Karotis intima ve medya kalınlığının aterosklerozla ilişkisi	21
MATERYAL ve METOD	23
3.1. HASTA-KONTROL GRUBU SEÇİMİ	24

3.2. KAROTİS İNTİMA ve MEDYA KALINLIĞI ÖLÇÜM TEKNİĞİ	24
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	26
BULGULAR	27
TARTIŞMA VE SONUÇ	31
ÖZET	34
KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

AS	:	Ankilozan spondilit
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ARIC	:	Atherosclerosis Risk in Communities
As	:	Ateroskleroz
BTA	:	Bilgisayarlı tomografi anjiyografisi
CRP	:	C reaktif protein
DSA	:	Dijital subtraksiyon anjiyografisi
ESH	:	Eritrosit sedimantasyon hızı
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
Hs	:	Yüksek duyarlılık
ICAM-1	:	İnterselüler adezyon molekülü-1
IgA	:	İmmün globulin A
IL	:	İnter lökin
İMK	:	İntima ve medya kalınlığı
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KVH	:	Kardiyo-vasküler hastalık
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
MHC	:	Majör histo-kompantibilite kompleksi
MHz	:	Mega hertz
Mİ	:	Miyokard infarktüsü
MMP	:	Matriks metaloproteinazlar
MRA	:	Manyetik rezonans anjiyografi
NO	:	Nitrik Oksit
NSAİ	:	Non steroidal anti inflamatuvar
PECAM	:	Platelet endothelyal selüler adezyon molekülleri
SD	:	Standart deviasyon
SOR	:	Serbest oksijen radikalleri
SpA	:	Spondiloartrit
SVH	:	Serebro-vasküler hastalıklar
US	:	Ultrason
VCAM-1	:	Vasküler selüler adezyon molekülü-1
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Aterosklerozun Patogenezi

Şekil 2a: İntima ve medya kalınlığının B-mode US'deki görünümü

Şekil 2b: Hipoekoik plağın B-mode US görüntüsü

TABLÖLAR

Tablo-1: Spondilartirit Grubuna Giren Hastalıklar ve HLA B27 pozitifliği

Tablo-2: AS'te Eklem Dışı Tutulum Görülen Organlar

Tablo-3: İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri

Tablo-4: AS'te Sık Kullanılan Testler

Tablo-5: Sakroiliitin evrelendirilmesi

Tablo-6: AS'li Hastaların ve Kontrol Grubunun Özellikleri

Tablo-7: AS'li Hastaların Kullandıkları İlaçlar

Tablo-8a: AS'li Hastaların ve Kontrol Grubunun Karotis US Sonuçları

Tablo 8b: AS'li Hastaların ve Kontrol Grubunun İMK'nın Karşılaştırılması

Tablo-9: Karotisin Ortalama İMK ile Değişken Parametreler Arasındaki Korelasyon

GİRİŞ:

Dünya genelinde en sık ölüm sebebi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (58,59). Aterosklerotik KVH (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı) dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermekle beraber tüm ölümlerin yaklaşık % 30-50'sinden sorumludurlar (1,18,58,59). Ateroskleroza (As) bağlı ölüm oranlarının bu denli yüksek olması, As'a neden olabilecek risk faktörlerinin ve As'un erken tanısını koyabilecek yöntemlerin saptanmasını vazgeçilmez kılmıştır.

Ölümlerle sonuçlanan miyokard infarktüsünün (Mİ) temelinde koroner damarlarda gelişen aterosklerotik plaklar yatmaktadır. Hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, abdominal obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom, fiziksel inaktivite ve sigara içiminin (1,29) yanı sıra inflamasyonun (37) ve kronik inflamasyon ile karakterize hastalıkların da hızlanmış As gelişiminde rol aldığı bir çok çalışmada vurgulanmıştır (63,70,75).

As arter duvarını etkileyen yaygın bir hastalıktır (24). Arter duvarında kalınlaşma, özellikle karotis intima ve medya kalınlığı (İMK) ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahip olup, ileride gelişebilecek koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (19). Bir çok karşılaştırmalı çalışma; kardiyovasküler hastalığı olan hastaların karotis intima ve medya kalınlığının artmış ve İMK'ları artmış olanların da KVH sıklığının daha fazla olduğunu göstermiştir (19,61,86).

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), ankilozan spondilit (AS), skleroderma ve vaskülit gibi romatolojik hastalığı olan hastalarda mortalitenin normal popülasyona göre daha fazla olduğu ifade edilmektedir (17). Ayrıca bir çok yazar inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ateroskleroz gelişiminin hızlandığına değinmektedir (5,75,79). Behçet hastalığı olanlarda aterosklerotik plak sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (63). 35-44 yaş aralığındaki SLE'li kadınlarda miyokard infarktüsü (Mİ) gelişme riski kontrol grubuna göre 50 kat artmış olarak bulunmuştur (55). Romatoid artrit

ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşü gün geçtikçe kuvvetlenmektedir (32). Bütün bu bilgiler aterosklerotik kalp hastalığı ile inflamatuvar romatizmal hastalıklar arasındaki ilişkiye yaptıkları vurgu nedeniyle önem taşımaktadırlar.

Ankilozan spondilit (AS), spondilartritlerin (SpA) en sık ve en tipik formu olarak bilinmektedir (45). AS; HLA B27 geni ile ilişkili kronik, sistemik, inflamatuvar romatizmal bir hastalık olup etyolojisi bilinmemektedir (42,45,84). AS'in ımlı bir seyri olup, alevlenme ve remisyonlarla karakterize, kendini sınırlayan bir hastalıktır (84). Ankilozan spondilitli hastalarda mortalite genel popülasyona göre yaklaşık 1.5 kat artmıştır (48) ve başlıca sebep dolaşım sistemi hastalıklarıdır (48,79).

AS inflamatuvar bir hastalıktır (42,45,84). İnflamasyon ile ateroskleroz arasındaki ilişkiye vurgu yapan bir çok çalışma vardır (63,70,75). Karotis intima ve medya kalınlığının B-mode US ile ölçülmesinin ateroskleroz varlığının gösterilmesi ve gelişim riskinin belirlenmesi açısından prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (19,61,86). Bu bilgiler ışığında planladığımız çalışmada, AS'li hastalarda subklinik aterosklerozun morfolojik bulgularının B-mode US ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER:

2.1. SPONDİLARTRİTLER VE ANKİLOZAN SPONDİLİT

“Spondiloarthritis”; eski Yunanca’da spondilos (vertebra), arthron (eklem) ve itis (inflamasyon) kelimelerinin birleşmesi ile oluşur. Spondilartritler; spinal ve periferik eklemlerde oligoartrit, eklem ve tendonların kemikler ile birleştikleri yerde oluşan inflamasyon (entezit) ve bazen mukokutanöz, göz ve kardiyak manifestasyonlarla karakterize, kronik inflamasyonla seyreden, sistemik, romatizmal hastalıkların ortak ismidir (42,45).

SpA’lerin ortak özellikleri (42,45,84)

- Romatoid faktör negatifliği
- Aksiyel tutulum (sakroiliit ve spondilit)
- Asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremitelerde)
- Entesit ve entesopati
- Sıklıkla genç yaşta başlangıç
- Aile bireylerinde SpA ya da AS varlığı
- Yineleyen ön üveit atakları
- Deri, mukoza, göz, üro-genital sistem ve bağırsak gibi eklem dışı sistemlerin tutulması
- Aortit gelişme olasılığı
- HLA (İnsan lökosit antijeni) B27 olumluluğudur.

Ankilozan Spondilit:

Ankilozan spondilit (AS), spondilartritlerin (SpA) en sık formu olarak bilinmektedir (45). AS; HLA B27 geni ile ilişkili kronik, sistemik, inflamatuvar romatizmal bir hastalık olup etyolojisi bilinmemektedir (42,45,84). AS’in ıllmlı bir seyri olup, alevlenme ve remisyonlarla karakterize, kendini sınırlayan bir hastalıktır (84). AS sıklığı toplumlarda

değişkenlik göstermekle beraber genel beyaz popülasyonda % 0,2-1,4 arasında görülmektedir (9,35,73). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (42,84).

2.1.a. Ankilozan spondilitin etyopatogenezi

Ankilozan spondilitin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, hastalığın etyopatogenezinde genetik ve enfeksiyöz etkenler ön plana çıkmaktadır (11,42,84).

Genetik Faktörler:

a) Ailesel Birliktelik:

AS'te ailesel risk söz konusu olup, bu risk majör doku uyum antijenlerinden HLA geni, özellikle de HLA B27 alt gurupları ile ilişkili olarak saptanmıştır (42,84). HLA B27 pozitif hastaların, HLA B27 pozitif akrabalarının % 21'inde AS tespit edilmiştir (85). Yaklaşık 3000 kişinin tarandığı bir Avrupa çalışmasında HLA B27 prevalansı genel popülasyonda % 7,8 olarak saptanmıştır (85). Bu grupta HLA B27 pozitiflerin sadece % 1,3'ünde klinik olarak AS vardır (85). Dolayısıyla HLA B27 pozitif akrabalarda AS riski toplumdaki HLA B27 pozitif bireylere göre 16 kat artmıştır denilebilir (85). Başka bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde AS konkordans % 75, HLA B27 pozitif çift yumurta ikizlerinde bu oran % 27 olarak tespit edilmiştir (13). Bu bilgiler AS'te ailesel birlikteliği göstermek açısından anlamlıdır.

b)HLA B27 ve Ankilozan Spondilit

HLA B27 toplumda yaklaşık olarak % 10 civarında bulunmaktadır (85). Spondilartrit grubunda bulunan hastalıkların ortak genetik özelliği HLA B27 pozitifliği olup, bu hastalıklarda HLA B27 pozitiflik oranları normal popülasyona göre daha yüksektir (42,84) Benzer şekilde HLA B27 pozitifliği, psöriatik spondilit ve enteropatik spondiliti olanlarda sadece psöriatik artrit ve enteropatik artritleri olanlara göre de daha yüksektir (Tablo-1) (15,42). Ancak HLA B27 pozitifliği olan bireylerde AS gelişme oranının % 5'in altında olması (84,85), etyolojide önemli bir yer tutan HLA B27 pozitifliğinin AS gelişiminin tek nedeni olamayacağını göstermektedir. Bu bulgular HLA B27 varlığının AS açısından yatkınlık

oluşturmakla beraber tetikleyen ya da AS gelişimine katkı sağlayan başka faktörlerin de var olduğunu göstermektedir.

Tablo-1: Spondilartrit Grubuna Giren Hastalıklar ve HLA B27 Sıklığı (42,68)

Hastalık	HLA B27 sıklığı%
Normal popülasyon	8-14
Ankilozan Spondilit	90-95
Reaktif artrit (Reiter Sendromu)	60-80
Psöriatik spondilit	50-60
Psöriatik artrit	24
Enteropatik spondilit	50-70
Enteropatik artrit	7
Juvenil SpA	>90
SAPHO sendromu	Artmamış
Andiferansiye SpA	90

c) Ankilozan Spondilit ve HLA B27 Dışındaki Genler:

Genetik yatkınlığı araştıran çalışmalar HLA B27 dışında AS gelişiminde rol oynayan genlerin de bulunduğunu düşündürmektedir (2,14). Bu genlerden tespit edilebilenlerin bir kısmı; TNF-alfa (34,39), heat shock protein-70 (88), transporter associated with antigen processing-1 (30) ve low-molecular-mass polypeptide-2 gibi genlerdirler (54).

Enfeksiyöz Etkenler:

SpA ile HLA B27 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, HLA B27 transjenik fareler oluşturulmuştur ve bu farelerde SpA bulguları gelişmiştir (11,80). Ancak bu fareler steril ortama konulduklarında bu kliniğin gelişmediği gözlenmiştir (80). Bu bulgular AS gelişiminde enfeksiyöz ajanların önemini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada AS'i olan hastaların serumlarında *Klebsiella pneumonia*'ya karşı oluşan IgA kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması AS hastalığının gelişiminde *Klebsiella pneumonia*'nın önemine vurgu yapmaktadır (22). Ancak, bu mikroorganizmaya karşı immün yanıt AS hastalarında hasta olmayan aile bireylerinden farklı bulunmamıştır (77).

2.1.b. Ankilozan spondilitte patoloji

AS'te temel patoloji tendon ve ligament kapsüllerinin kemik ile birleştikleri yerde oluşan inflamasyon yani entezit tablosudur (45,84). Temel olarak sakro-iliak eklemler ve aksiyal sistem tutulmakla beraber periferik eklemler ve ekstra-sinovyal tutulum da söz konusu olabilir (42,84) (Tablo 2). Vertebralarla ilişkili entezit spinal sindesmofitleri oluşturur (42,84). Vertebro-vertebral ligamanların osifikasyonu ile köprüleşen sindesmofitler gelişir (42). Entezitin etkileyebildiği diğer bölgeler spinal süreçler, pelvis, omuz ve aşil tendonudur (42).

Tablo-2: AS'te Eklem Dışı Tutulum Görülebilen Organlar (42,68,84)

Tutulan Organ	Tutulmuş Şekli
Göz	Anterior üveit, episklerit
Kalp	Aort yetmezliği, ileti bozuklukları mitral yetmezlik, diyastolik disfonksiyon, kardiyomiyopati
Akciğer	Vital kapasitede azalma, restriktif değişiklikler, apikal fibroz
Böbrek	Amiloidoz, IgA nefropatisi, analjezik nefropatisi
Nörolojik	Vertebra kırıklarına ikincil bası, atlanto aksiyel subluksasyon, kauda equina sendromları

2.1.c. Ankilozan spondilitte klinik bulgular

Ankilozan spondilit öncelikle sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve gezici gluteal ağrı olarak kendini gösterir (42,84). Hastalarda bel ağrısı ve yer değiştiren gluteal ağrı en erken belirtilerdir (42). Zaman içerisinde bu ağrı yerleşir, çift taraflı ve sürekli bir karakter alır (42,84). Vertebraların etkilenmesine bağlı olarak sabah katılığı ve inflamatuvar karakterde bel ağrısı (Tablo-3) görülmeye başlar (42,84).

Tablo-3: İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri (42,84)

Özellik	
Semptom süresi	>30 dakika
Semptom zamanı	Sabah yada uzun süren istirahat sonrası
Başlama biçimi	Sinsi başlangıçlı
Başlangıç Yaşı	<40 yaş
Süresi	>3ay
Egzersizle ağrıda azalma	olur
Uykudan uyandıran ağrı	var

Erken yaşta başlayan (juvenil) AS'te entezit, diğer bulgular tam oturmadığından oldukça önemli bir bulgudur (42). Entezit gelişen bölgelerde ağrı ve duyarlılık saptanabilir. Göğüs kafesindeki entezit dolayısı ile anjina benzeri yakınmalar gelişebilir (42,84). Aksiyel vertebra tutulumu ile her yöne doğru hareket kısıtlılıkları gelişebilir (42,84). Son dönemlere doğru, eklemlerdeki ankiloz ve/veya ligamanlardaki kalsifikasyon sonucu tüm omurga hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir, karın öne doğru çıkar, karın solunumu başlar (42,84). En son olarak boyun omurları tutulur ve servikal hareketler de kısıtlanır (42). Ortaya çıkan bu hareket kısıtlılıkları hastalığın tanısında

ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemlidir (42,84). Hastaların klinik değerlendirilmesinde kullanılan testler aşağıda özetlenmiştir (Tablo-4). Periferik artrit te AS kliniğinin bir parçası olabilir (42,84). Özellikle alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artrit, erozyon izlenmemesi ve romatoid faktör negatifliği ile romatoid artrit ayrıdır.

Tablo-4: AS'te Sık Kullanılan Testler

Test	Patolojik Değerler
Schöber testi ¥	≤ 4 cm
Göğüs ekspansiyonu*	< 2,5 cm
Oksiput-duvar mesafesi∞	>0,1 cm

¥ Schöber testi: Hasta dik olarak dururken, krista iliaca superior posteriorları birleştiren çizgi orta hatta işaretlenir ve yukarıdaki 10. santim de işaretlenerek hastaya dizlerini bükmeden ayak parmak uçlarına değmesi istenir. İki nokta arasındaki mesafenin ölçümü ile test tamamlanır (42).

* Göğüs ekspansiyonu: Hasta ayakta 4. interkostal aralık üzerinden mezurla derin ekspirum ve inspiryumda esnasında göğüs çevresi ölçülür. Aradaki fark bize sonucu verir (42).

∞ Oksiput-duvar mesafesi: Sırt duvara dayalı, ayakta dik durulur. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe ölçülür (42).

2.1.d. Ankilozan spondilite laboratuvar bulguları

AS'li hastalarda ESH ve CRP (C-reaktif protein) inflamasyon göstergeleri olarak kullanılmakla beraber hastalığın aktivitesini değerlendirmekte sınırlı değere sahiptirler (72,81). Dolayısıyla ESH'nin normal olması hastalığın aktif olmadığı anlamına gelmez (84). Hastalığın aktif döneminde, kan sayımında hafif trombosit artışı saptanabilir (42). Serum alkalen fosfataz düzeylerinde ılımlı bir artış gözlenebilir (42,84). Bunun dışında serum IgA (Immün globulin A) düzeyi, hastalık aktivasyonu esnasında artış göstermekle beraber rutin klinik pratiğinde kullanışlı bir tetkik değildir (42,84). HLA B27 semptomları ve bulguları AS ile uyumlu olan ancak tipik olmayan hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılan bir tetkiktir (42).

Radyoloji:

AS'in tipik radyolojik bulguları aksiyal sistemde görülür. AS hastalarının genellikle her iki sakroiliak eklem birden etkilenir (42,84). Sakroiliit radyolojik olarak erken dönemde kendisini sakroiliak eklem alt 1/3 kısmında eklem yüzeyi netliğinin yitmesi ve sonrasında bu bölgedeki skleroz ve kemik yapılarında erozyon ile gösterir (42,84). New York kriterlerine göre radyografik olarak sakroiliitin beş evresi vardır (42,84) (Tablo-5).

Tablo-5: Sakroiliit'in Evrelemesi (42,84)

Radyolojik Tutulum Şekli	Evre
Normal radyogram	0
Eklem yüzeyinde dejenerasyon	1
Eklem aralığında erozyon ve skleroz	2
Eklem aralığında erozyon, skleroz ve ankiloz başlangıcı	3
Eklem aralıklarında tam füzyon (ankiloz)	4

Hastalığın ilerlemesi ile vertebralarda entezit ortaya çıkar (42). Vertebral köşelerde ortaya çıkan entezit ve osteit tablosu vertebra köşelerindeki sivriliklerde erozyona yol açarak **kare vertebra** görünümünü ortaya çıkarır (42,84). Anulus fibrosis ile ilişkili entezit tablosuna ikincil olarak vertebralar arası ince kemik köprücükleri oluşur (42,84). Bu köprücüklere **sindesmofit** adı verilir (42,84). Sindesmofitler, apofizyel eklemlerin kapanması ve spinal ligamanın kemikleşmesi sonucu omurga hareketlerinin kısıtlanmasına yol açar ve bu tablo radyolojik olarak, bambu kamışı olarak tanımlanan klasik görünüme neden olur (42,84). Hastalarda ayrıca kalça eklemleri ve omuz eklemleri gibi eklemlerin tutulumuna bağlı olarak eklem aralığında daralma gibi radyografik bulgular da izlenebilir (42,84).

2.1.e. Ankilozan spondilitin tanı kriterleri

Ankilozan spondilit tanısı; hastalığın sinsi başlaması ve genellikle geç tanı konulması nedeniyle geri döndürülemeyen postür bozuklukları ile sonuçlanabilmektedir (84). Hastalığın tanısını kolaylaştırabilmek amacıyla, 1961 yılında Roma kriterleri (44), 1966 yılında New York kriterleri (6), 1984 yılında New York kriterleri yeniden gözden geçirilerek Modifiye New York kriterleri (83) oluşturulmuştur.

Roma 1961 kriterleri

Klinik Kriterler:

1. 3 aydan uzun süren inflamatuvar bel ağrısı
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurga hareketlerinde kısıtlılık
4. Göğüs ekspansyonunda azalma
5. Üveit ya da üveit sekeli

Radyografik Kriter

1. Her iki sakroiliak eklemden AS'te karakteristik olan sklerotik görünüm (evre3-4)

Kesin tanı

1. Radyografik kriter + en az 1 klinik kriter varlığı ya da
2. En az 4 klinik kriterin varlığı

New York 1966 Kriterleri

Klinik Kriterler:

1. Lomber hareketlerin her üç düzlemde de kısıtlanması
2. Lomber yada dorso-lomber ağrı

3. 4. interkostal aradan yapılan göğüs ekspansyonunun <2.5cm olması

Radyografik Evreleme:

Evre 0: Normal sakroiliak eklemler

Evre 1: Şüpheli sakroiliit

Evre 2: Minimal sakroiliit

Evre 3: Orta düzeyde sakroiliit

Evre 4: Sakroiliak eklemlerde total ankiloz

Kesin tanı:

1. Radyografik evre 3 ya da 4 + en az 1 klinik kriter
2. Radyografik evre 3 ya da 4 + 1. klinik kriter ya da hem 2. hem de 3. klinik kriterlerin birlikte varlığı.

Şüpheli tanı:

Radyografik olarak sadece evre 3 ya da 4 sakroiliit varlığı.

Modifiye New York 1984 Kriterleri

Klinik Kriterler:

1. En az 3 aydır olan dinlenme ile geçmeyen, egzersizle azalan bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketlerinin öne ve yanlara doğru kısıtlanması
3. Göğüs ekspansyonunun azalmış olması

Radyografik Kriterler:

1. İki taraflı sakroiliit, evre 2-4
2. Tek taraflı sakroiliit, evre 3-4

Kesin Tanı

1 klinik + 1 radyografik kriterin varlığı AS tanısı koydurur.

2.1.f. Ankilozan spondilitin tedavisi

a) Hasta eğitimi ve fizyoterapi

Hasta, hastalığı ve seyri açısından bilgilendirilmelidir. Günümüzde birçok yazılı broşürün yanı sıra internet aracılı bilgilendirme olanağı da var olup, hasta bu konuda aydınlatılmalıdır (68). Hastaların günlük olarak yapacakları en az 30 dakikalık egzersiz hastalığın bulunduğu döneme göre farklılık göstermekle beraber ağrı ve yorgunluğun azalmasına ve eklem fonksiyonlarında düzelme sağlanmasına katkı sağlayabilir (82).

b) Medikal tedavi

Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar halen ilk başvuru tedavi olup birçok hastada semptomların kontrolünde tek başına yeterlidir (68).

Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

Yapılan kontrollü çalışmalarda; sulfasalazinin aktif hastalığı olan özellikle periferik tutulumlu AS'li hastalarda etkin bulunmuştur (20,27). Sulfasalazin ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesinin baskılanması ile birlikte laboratuvar bulgularında da eş zamanlı düzelme izlenmiş (27). Salazopyrin tedavisinin periferik tutulumda aksiyal tutulumdan daha etkilidir (20). Metotreksat tedavisi verilen hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, metotreksatın NSAİ ilaçlarla kullanımının tek başına kullanımından daha etkili olduğu saptanmıştır (3,23).

Kortikosteroidler

Osteoporoz gibi potansiyel yan etkiler ve etkinliği göz önüne alındığında SpA'lerde kullanımı kısıtlıdır (68). NSAİİ'lara yanıt vermeyen hastalarda lokal tedavide (intra-artiküler depo steroid uygulaması) uygulanabilir (68).

Pamidronat

Sadece hastalık esnasında görülen osteoporozda değil, ankilozan spondilitte hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkinliğinin olduğu ifade edilmektedir (53). Hastalık

aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme izlenmiştir (53). Ayrıca hastaların eklem bulgularındaki düzeltilmeler manyetik rezonans ile de gösterilmiştir (53).

Talidomid

Çin’de AS’li küçük bir grupta uygulanmış olup fayda sağlanmıştır (40). Yan etkilerinden dolayı yakın takip gerektirmektedir (sedasyon, nöropati ve teratojenik etki) (40). Ekonomik problemler nedeniyle TNF blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmektedir (40).

TNF-alfa blokerleri

TNF alfaya karşı oluşturulan antikolar ilk kullanımdan sonra hastaların yakınmalarında büyük oranda düzelmeye sağlar (10). MRI bulguları bu düzelmeyi desteklemektedir (10). Pahalı ve yan etkileri olan bir tedavidir. En korkulan yan etkileri *M. Tuberculosis* enfeksiyonunu kolaylaştırmaları ve diğer enfeksiyonlara da yatkınlık oluşturmalarıdır. İleri dönemde malignite gelişme riski açısından da yeterli veri yoktur. (42).

c) Cerrahi Tedavi

Kalça eklemının etkilenmesi ciddi sakatlık oluşturabilir (84). AS hastaları yapılan tüm total kalça protezlerinin yaklaşık %7’ sini oluştururlar (78). Total kalça protezi sonrası heterotopik kemik formasyonlarının ortaya çıkma riski vardır ancak bu riskin AS hastalarında diğer protez endikasyonlarından daha yüksek oranda olmadığına dair veriler mevcuttur (12).

Spinal fraktür:

AS hastaları, artmış vertebra kırığı riski ile karşı karşıyadır (60). Yapılan bir çalışmada travma öyküsü olmayan hastalarda rastlantısal vertebral fraktür oranı %16,7 saptanırken kontrol grubunda bu oran % 2,6 olarak tespit edilmiş (60). Bu kırıklar nörolojik bulgulara neden olabilir. Nörolojik bulgu olmadığında genellikle korse ile immobilizasyon önerilir (68).

Spinal deformitelerin düzeltilmesi:

İlerlemiş olgularda sıklıkla torako-lomber kifoz görülür. Bunun düzeltilmesi için en sık kullanılan cerrahi yöntem wedge osteotomidir (87). Yapılan bir meta-analizde ortalama 37-40° civarında düzeltme sağlanmış, işlem dolayısıyla oluşan mortalite riski de % 4 olarak bulunmuştur (87).

2.1.g. Ankilozan spondilitte mortalite nedenleri

Ankilozan spondilitli hastalarda mortalite genel popülasyona göre 1,5 kat artmıştır (48).

Mortalite büyük oranda dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı olup, yaş, yüksek ESH ve periferik eklem tutulum sayısı ile ilişkili bulunmuştur (11,48). Lehtinen'in yaptığı bir analizde en sık ölüm nedeni KVH olup bu oran % 35,4 olarak saptanmıştır (47). Diğer mortalite nedenleri arasında % 29,1'i AS'e ikincil durumlar (vertebra kırığı, amiloidoz, vs), %10,1 travma, % 8,9 malignite, % 6,3 gastrointestinal hastalık bulunmaktadır (47).

2.2. ATEROSKLEROZ

Dünya genelinde en sık ölüm sebebi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (58,59). Aterosklerotik KVH'lar (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı) dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermekle beraber tüm ölümlerin yaklaşık % 30-50'sinden sorumludurlar (1,18,58,59). Hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, abdominal obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom, fiziksel inaktivite ve sigara içiminin (1,29) yanı sıra inflamasyonun (37) ve kronik inflamasyon ile karakterize hastalıkların da hızlanmış As gelişiminde rol aldığını bir çok çalışmada vurgulanmıştır (63,70,75).

Ateroskleroza bağlı ölüm oranlarının bu denli yüksek olması; ateroskleroza neden olabilecek diğer risk faktörlerinin belirlenmesi, ateroskleroza erken tanısını koyabilecek yöntemlerin saptanması ve bu patolojinin erken dönemde düzeltilmesi ya da yavaşlatılmasına yönelik çabaları vazgeçilmez kılmalıdır.

2.2.a. Ateroskleroza patogenezi

Aterosklerozun birbiriyle ilişkili birçok mekanizmanın ortak sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Temel olarak lipit dağılımı, trombosit aktivasyonu, tromboz, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, vasküler düz kas aktivasyonu, matriks metabolizmasındaki değişim, remodeling, genetik faktörler ve bunların damar duvarında meydana getirdiği değişikliklerin yanı sıra inflamasyonun da bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (51).

Risk Faktörleri:

Farklı damar bölgelerinde farklı risk artımlarına neden olmakla beraber değiştirilebilen ya da değiştirilemeyen risk faktörleri ateroskleroz gelişimi açısından büyük öneme sahiptir (29). Risk faktörlerinin bilinmesi, ateroskleroz gelişiminin takibi ya da önlenmesi açısından anlam taşır.

Sigara içimi, ateroskleroz açısından değiştirilebilir en önemli risk faktörü olup, ateroskleroz gelişim riski sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre belirgin olarak artmıştır (29,57). Diabetes mellitus ise değiştirilemeyen faktörler arasında bulunmaktadır (29). Yaş, yüksek serum lipid düzeyleri, sistolik ve diyastolik tansiyon yükseklikleri As'un diğer majör risk faktörleridirler (19,29). Aterosklerotik damar hastalıklarında son yıllarda önem kazanmış yeni bir risk faktörü olan inflamasyonun tespitinde VCAM-1 (vasküler selüler adezyon molekülü-1), ICAM-1 (intersetüler adezyon molekülü-1) ve hs (yüksek duyarlılık) CRP, fibrinojen, IL-6 gibi akut faz reaktanları bulunmaktadır (51,90).

İnflamasyon:

İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde temel role sahiptir (49,51). Endotel yüzeyindeki inflamasyon okside olmuş LDL'nin endotele teması ve endotel altında akümüasyonu ile gelişir (36). Bu durumu takiben, ICAM, VCAM-1 ve bazı integrinler, inflamasyon hücrelerinin damar yüzeyine adezyonunu indükler, bu arada platelet endotelyal selüler adezyon molekülleri (PECAM-1), bu hücrelerin kan kompartmanından damarlara ve dokuya geçişine katkı sağlar (7,28,66). Selektinler (selektin P, E ve L) ve onların ligandları (esas olarak P-selectin ligandı)

da lökositlerin damar duvarından girişine aracılık eder (7). Ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri de bu sürece katkı sağlarlar (64). Lipoprotein partikülleri, monositlerin aktive olması ile oluşan makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve bunun sonucunda köpük hücreleri oluşur (70). IL-1, TNF alfa (50), komplemanlar (76), adezyon molekülleri (CD11/CD18) (43), matriks metaloproteinazlar (31) ve CRP (16,65) gibi birçok medyatör ateroskleroz patogenezinde rol oynamaktadır. Sonuç olarak, aktive olan bu moleküllerin, monosit ve T lenfositlerin damar duvarına geçişine, monositlerin aktivasyon sonucu makrofajlara dönüşümüne, endotelin altına düz kas hücrelerinin göçüne neden oldukları düşünülmektedir (16,31,43,50,65,76).

Endotel disfonksiyonu:

Endotel fonksiyonları, endotel hücrelerinin ürettiği, otokrin ve parakrin etkilere sahip medyatörlerce düzenlenir (28). Endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilintili olup As'un başlangıç aşamasında ortaya çıkar (41). Oksidatif stres, endotel hücrelerindeki süper-oksitler ile nitrik oksit (NO) arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar (41). İnflamasyon sonucu endotelde ortaya çıkan bu dengesizlik; endotel yüzeyinden adezyon moleküllerinin salınımı, inflamatuvar hücrelere ligandlarla bağlanması, damar duvarına infiltrasyon, kemokinlerin salınımı, sitokinlerin üretilmesi ve pro-koagulan faktörlerin salınımı sonucunu doğurur (52).

Oksidatif stress

Serbest oksijen radikalleri (SOR), ateroskleroz gelişimi açısından büyük öneme sahiptirler (56,91). Oksidatif sürecin bir sonucu olan okside LDL de birçok aterojenik mekanizmanın devreye girmesine aracılık eder (46).

Vasküler düz kas hücreleri:

Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve intimal tabakanın altına göçü, ateroskleroz pato-fizyolojisinin temel mekanizmalarından biridir (28). Vasküler düz kas hücreleri, oksidatif ya da inflamatuvar hasara maruz kaldığında, growth faktörler ve/veya

sitokinler tarafından uyarıldıklarında migrasyon ve sekretuar fonksiyon yeteneği kazanır, neo-intima tabakasına göç ederler ve lipit yüklü makrofajlar ve lenfositler ile birlikte aterosklerotik lezyonun majör komponentlerini oluştururlar (69).

Yukarda özetlenen olayların birbiriyle olan ilişkisi ateroskleroz pato-fizyolojisinin nedenden bağımsız ortak yolağıdır ve ortak sonucu ateroskleroz gelişimi olup aşığıda şematize edilmiştir (Şekil-1).

2.2.b. Aterosklerozun tanı yöntemleri

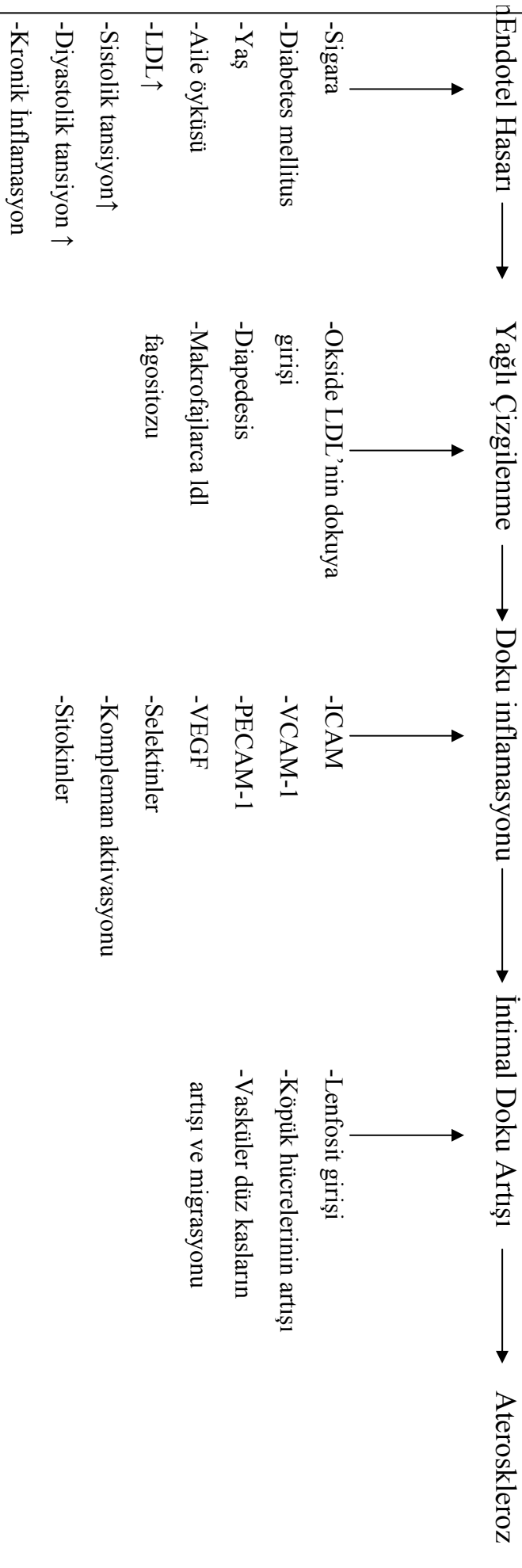
Dupleks Ultrasonografi (US)

Ultrasonografi, insan kulağının duyamadığı ses dalgalarının dokuya yönlendirilmesi ve yansıyan ses dalgalarının yeniden değerlendirilmesi tekniğine dayanır (62). Günümüz kullanılan US cihazlarında 10-15 MHz (1 Hertz(Hz) = 20.000 ses dalgası, 1 Mega Hertz(MHz) = 1000 Hz) gücünde B-mode (parlak) teknoloji kullanılarak gri skalalı görünüm sağlanabilmekte ve bu teknoloji sayesinde damarlardan canlı görünüm elde edilebilmektedir (62). B-mode US ile damarların inceliği, daralmalar kantitatif olarak ölçülebilmektedir (62). Dupleks US'nin subklinik hastalıkların tanısı amacıyla kullanıldığı temel dört alan vardır (62).

- a) Brakiyal indeks: periferik arter hastalığının tanısında (38)
- b) Karotis intima ve medya kalınlığının ölçülmesi: kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde (61)
- c) Brakiyal arter reaktivitesi: endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde (21)
- d) Abdominal aortanın değerlendirilmesi: anevrizmaların saptanmasında (4)

Manyetik Rezonans Anjiyografi(MRA)

Bu yöntemle, aorta ve periferik damarlar yüksek görüntü kalitesi ile değerlendirilebilir (62). Contrast ile güçlendirilmiş MRA, anjiograma yakın görüntü elde edilmesini sağlayan yeni bir yöntem olup, gadolinyum enjeksiyonu sonrası alınan seri görüntülerin değerlendirilmesi temeline dayanır (62,67,89). Hastaların damar duvarlarında



Şekil-1: Aterosklerozun Patogenezi

gelişen aterosklerotik değişiklikler bu yöntemle erken dönemde saptanabilir (89). Gadolinyum iyotlu kontrastlara göre daha az toksik olan bir ajan olması (67) tercih nedenidir.

Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi(BTA)

Birçok vasküler hastalığın değerlendirilmesinde kullanılabilen hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Son zamanlarda kullanılan sıralı multi-detektör sistemlerle, eskiden kullanılan tek detektörlü BTA'ya kıyasla yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmektedir (62,71). Konvansiyonel anjiyografiye kıyasla üstünlükleri; tek işlem sonrası birçok açıdan volumetrik ölçümler elde edilebilir, daha az invazivdir, damar yapıların anatomik yapılarla ilişkisi değerlendirilebilir, daha ucuzdur (62). MRA'den üstünlükleri; tarayıcılarla daha dar alanları değerlendirilerek daha yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilebilir, kalsifikasyonları daha iyi gösterir ve metal stent varlığında da uygulanabilir (62). MRA'ye göre dezavantajı; kullanılan kontrast maddenin daha nefrotoksik olması ve iyonize radyasyona maruziyettir (62).

Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi(DSA)

Konvansiyonel anjiyografi tekniği ile yapılan anjiogramın, yüksek çözünürlüklü cihazlarla görüntülenmesi ve bilgisayar programları ile görüntülerden damar dışı yapıların silinmesi yöntemiyle elde edilen verilerin değerlendirilmesi temeline dayanır (62). Bu yöntemin US, MRA ve BTA yöntemlerine üstünlüğü tanı ve tedavinin aynı seansta yapılabilmesi, damar gradyantlerinin katater yardımıyla ölçülmesi, fizyolojik ve yüksek çözünürlüklü görünüm elde edilmesidir (62). Geliştirilen gadolinyum + CO2 şelasyonlarının düşük nefrotoksisite ve alerjik yan etkilerinin azlığı, daha küçük kataterlerin ve radyal arter gibi daha küçük arterlerin kullanılması bu yöntemin güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini arttırmaktadır (62). DSA'nın dezavantajları; radyasyona maruziyet, kataterizasyona bağlı vasküler komplikasyonların yanı sıra diğer tekniklere göre daha pahalı olmasıdır (62).

2.2.c. Ateroskleroz ile ilişkili mortalite

Genel olarak tüm dünyada en sık ölüm nedeni ateroskleroz ilişkili olaylardan kaynaklanmaktadır (1,18,58,59). Aterosklerotik hastalıkların en yaygın şekilleri aterosklerotik kalp hastalığı ve serebro-vasküler hastalıklar (SVH)'dir (1,58). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kadın ve erkeklerde görülen en sık ölüm nedeni koroner arter hastalığı olarak tespit edilmiş olup SVH'lar ise ABD'deki üçüncü en sık ölüm nedenidir (1,58). Serebro-vasküler olayların büyük kısmının aterotrombotik nedenlere bağlı olduğu saptanmıştır (1). Bu veriler aterosklerozun dünyada en yaygın ölüm nedeni olması ve global olarak ne kadar büyük bir epidemiyolojik problem olduğunu göstermesi açısından oldukça anlamlıdır.

2.3. KAROTİS İNTİMA ve MEDYA KALINLIĞI

2.3.a. Karotis intima ve medya kalınlığının ateroskleroz ile ilişkisi

Ateroskleroz tüm arter duvarını etkileyen bir hastalıktır (24). Yapılan çalışmalarda arter duvar kalınlığının artışı, özellikle intima ve medya kalınlığı (İMK) ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (19,24). Bir çok karşılaştırmalı çalışma göstermiştir ki; KVH olanlarda İMK artmıştır ve İMK artmış kişilerde de KVH sıklığı daha fazladır (19,33,61,86). Geroulakos ve arkadaşları, koroner anjiyografisi yapılan 75 semptomatik koroner arter hastası ile asemptomatik 40 olgunun karotis İMK'ları karşılaştırmıştır (33). Koroner anjiyografisi yapılan hastaların karotis İMK'ları kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur (33). Bu çalışmada ek olarak, anjiyografi esnasında darlık saptanan hastaların, darlık saptanmayan hastalara göre intima ve medyaları daha kalın olarak ölçülmüştür (33). Ayrıca darlık saptanan damar sayısı arttıkça İMK'nda da artış olduğu gözlemlenmiştir (33). Genel toplumda B-mode US ile ölçülen İMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılmış üç büyük ölçekli çalışma vardır (19,61,86). Siyah ve beyaz ırklardan, 7,289 kadın ve 5,552 erkek hastanın alındığı ARIC çalışmasında, karotis İMK'ları değerlendirilmiştir (19). Sonuç olarak KVH'ı olanların, hastalığı olmayanlara göre ırk ve cinsiyetten bağımsız olarak, ortalama İMK'ları daha yüksek bulunmuştur (19). Benzer sonuçlar

tek merkezli prospektif bir çalışma olan ve 55 yaş ve üzeri 7983 kişinin katıldığı Rotterdam çalışmasında da elde edilmiştir (86). Hastalar 2.7 yıl takip edilmiş, çalışmanın sonunda, başlangıç IMK'nın artmış MI riski ile ilişkili olduğu bulunmuş (86). IMK ile asemptomatik hastalarda KVH ilişkisi Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group tarafından 4,476 kardiyo-vasküler hastalığı olan hastanın katıldığı, 6 yıl takipli çalışma ile de ortaya konulmuştur (61). Bu çalışmada hastaların bazal IMK'ları ölçülmüş, sonrasında yapılan ölçümler bazale göre orantılanmıştır. IMK'larındaki değişime göre hastalar 5 gruba ayrılmış (61). 1. grup en düşük (< %5), 5. grup en yüksek artışı olan hastaları içerecek şekilde (>%25) çalışma dizayn edilmiş. Gruplar arasında MI gelişme riskleri karşılaştırılmış, birinci gruba göre risk ikinci grupta 1.54, üçüncü grupta 1.84, dördüncü grupta 2.01 ve beşinci grupta 3.15 kat artmış olarak bulunmuştur (61). Bu çalışmaların ortak sonucu; non invazif bir yöntem olan B-mode US ile ölçülen karotis IMK'nın koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif değere sahip olduğudur.

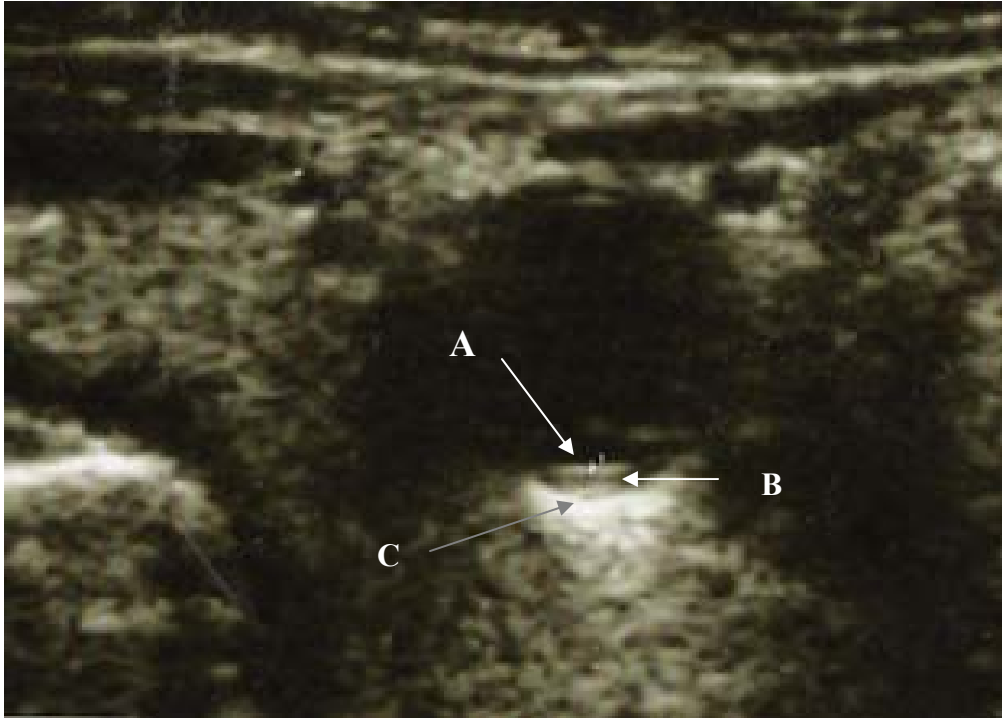
MATERYAL-METOD

3.1. HASTA-KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Çalışmaya Ocak 2005 ve Mayıs 2006 arasında romatoloji polikliniğine başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyan 26 (16 erkek - 10 kadın) ankilozan spondilit tanılı hasta dahil edildi. Kontrol grubu için genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 (12 erkek - 8 kadın) sağlıklı birey alındı. Hastaların tamamının AS tanısı 1984 modifiye New York kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Hastalar kontrol grubuyla yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak eşleştirildi. Hipertansiyon öyküsü olan veya ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan kişiler, hiperlipidemi öyküsü olan ya da ölçülen LDL değeri 165 mg/dl'nin, trigliserit değeri 350 mg/dl'nin üzerinde olan kişiler ya da hiperlipidemi tedavisi alanlar, diabetes mellitus hastaları ya da bozulmuş açlık glikozu olanlar (açlık kan şekeri >110 mg/dl), kronik böbrek yetmezliği olanlar, ailesinde erken MI öyküsü olanlar (erkek <55 yaş, kadın <65 yaş), uzun süreli (6 aydan uzun) steroid tedavisi kullanan hastalar, serebrovasküler olay geçiren veya iskemik kalp hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmediler. Hastaların demografik bulguları aşağıda verilmiştir (Tablo- 6).

3.2. KAROTİS İNTİMA ve MEDYA KALINLIĞININ ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Hastaların ve kontrol grubunun karotis intima ve medya kalınlıkları, olguların hastalık durumundan ve laboratuvar parametrelerinden habersiz tek bir kişi tarafından değerlendirilmiştir. Tüm hastaların karotis intima ve medya kalınlıkları Logic 9 sistem (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) ile 7,5 MHz transduser kullanılarak elde edilen yüksek çözünürlüklü US görüntülerinden ölçülmüştür. İMK ölçümü için gri skala kullanılmıştır (79). Gri skala ile değerlendirmede, damar duvarında damar lümenine komşu ilk ekojenik alan intima olup, sonraki zayıf ekojenik alan ise medyadır (79) . (Şekil 2a). Hastalarda plak varlığı (Şekil 2b); tüm karotis segmenti değerlendirilirken, damar lümeni içerisine doğru kalsifiye olan veya olmayan komponentler içeren fokal protrüzyon olarak tanımlanmıştır (86). İMK, karotis bulbus dilatasyonunun sagittal olarak 1 cm altındaki proksimal segmentinde ölçülmüştür. Ortalama İMK değerlendirilirken plak kalınlığı hesaplama katılmamıştır.



Şekil 2a: **A** intima: lümen için e bakan ilk ekojen çizgi, **B** medya: birinci ve ikinci ekojenik alanlar arasında görülen zayıf ekojenik alan. **C** adventisya: ikinci ekojenik alan.



Şekil 2b: Hipoekoik plağın B-mode US görüntüsü.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Sonuçların değerlendirilmesi SPSS v 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar ortalama \pm SD (standart deviasyon) olarak sunuldu. AS'li hastaların değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılırken Student's *t* testi kullanıldı. IMK ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak için ise Pearson's korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

AS'li hastalar ve kontrol grubu; demografik değişkenler, KVH riskleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit düzeyleri ve sigara içme durumlarına göre eşleştirilmiş olup benzer özelliklere sahiptiler. AS'li hastalarda kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi istatistiksel anlamlı olarak düşük idi (Tablo-6).

Tablo-6: AS'li Hastaların ve Kontrol Grubunun Özellikleri

	Ankilozan Spondilit (n=26)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
Cinsiyet (E/K)	16/10	12/8	p = 0,918
Yaş	41,7±10,6	39,3±6,6	p = 0,369
Vücut kitle indeksi	22,9±3,1	25,8±2,8	p = 0,003
Sistolik tansiyon	117,3±12,8	117±6,3	p = 0,913
Diyastolik tansiyon	73,4±7,4	76,7±6,9	p = 0,134
Sigara içen hasta sayısı	8	5	p = 0,675
Sigara içim miktarı (paket/yıl)	2,8±5,2	3,3±7,6	p = 0,824
Total kolesterol (mg/dl)	188,1±36,7	189,9±48,3	p = 0,887
LDL kolesterol (mg/dl)	116,2±27,7	119,9±48,3	p = 0,671
HDL kolesterol (mg/dl)	51,2±12,0	51,5±15,4	p = 0,945
VLDL kolesterol (mg/dl)	20,8±10,2	24,6±11,5	p = 0,244
Trigliserit (mg/dl)	103,3±50,3	134,3±71,2	p = 0,091
ESH (mm/sa)	26,8 ± 18,2	9,2 ± 7,9	p < 0,001
CRP (mg/dl)	10,4 ± 18,1	1,6 ± 2,4	p = 0,039

Ortalama ESH, ankilozan spondilitli hastalarda ($26,8 \pm 18,2$ mm/saat) olup, kontrol grubundan ($9,2 \pm 7,9$ mm/saat) anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0,001$). Ortalama CRP düzeyi AS'li hastalarda ($10,4 \pm 18,1$ mg/dl), kontrol grubuna ($1,6 \pm 2,4$ mg/dl) oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,039$) (Tablo-6).

Kontrol gurubundaki hastalar herhangi bir tedavi almazken, 26 ankilozan spondilitli hastanın 26'sı (% 100) non steroidal anti inflamatuvar (NSAİ) ilaç, 25/26'sı (% 96,2) salazopyrin, 5/26'sı (% 19,2) metotreksat kullanıyordu. Tetkik edildiği güne kadar etanersept ya da steroid kullanan hasta yoktu (Tablo-7). AS'li hastaların ortalama semptom süreleri $9,8 \pm 7,6$ (2-30) yıl olup, ortalama tanı süreleri $5,1 \pm 7,2$ (0-30) yıl olarak saptandı.

Tablo-7: AS'li Hastaların Kullandıkları İlaçlar

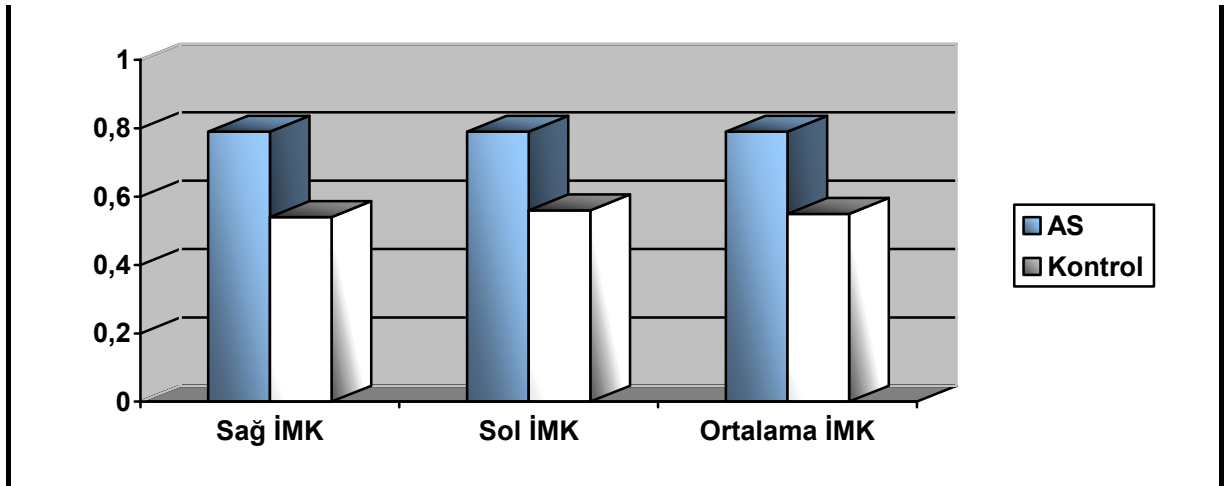
	NSAİİ	SLZ	MTX	STEROİD	ETANERSEPT
AS (n=26)	26 (%100)	25 (%96,2)	5 (%19,2)	0	0

Her iki grubun ortalama karotis IMK'ları arasında (AS hastalarında $0,79 \pm 0,18$ mm, kontrol grubunda $0,55 \pm 0,10$ mm) anlamlı fark vardı ($p < 0,001$) (Tablo 8). Ortalama sağ karotis IMK, kontrol grubunda $0,54 \pm 0,09$ mm, AS hastalarında $0,79 \pm 0,20$ mm bulundu ($p < 0,001$). Ortalama sol karotis IMK, kontrol grubunda $0,56 \pm 0,11$ mm, AS hastalarında $0,79 \pm 0,17$ mm olarak saptandı ($p < 0,001$). Aterosklerotik plak sıklığı AS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla idi (Tablo 8a ve 8b) . 26 AS' linin 5'inde plak saptanırken (%19,2), 20 kontrol grubunda hiç kimsede aterosklerotik plak izlenmedi ($p = 0,038$) (Tablo-8a).

Tablo-8a: AS'li Hastaların ve Kontrol Grubunun Karotis US Sonuçları

	Ankilozan Spondilit (n=26)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
Ortalama İMK (mm)	0,79±0,18	0,55±0,10	p < 0,001
Sağ İMK (mm)	0,79±0,20	0,54±0,09	p < 0,001
Sol İMK (mm)	0,79 ±0,17	0,56±0,11	p < 0,001
Aterosklerotik plak	5/26(%19,2)	0/20	p = 0,038

Tablo 8b: AS'li Hastaların ve Kontrol Grubunun İMK'nın Karşılaştırılması



Ankilozan spondilitli hastalarda, yaş, Schöber testi sonuçları ve serum LDL düzeyleri ile karotis İMK'ları arasında korelasyon vardı (Tablo 9). Hastaların eritrosit sedimentasyon hızları semptom süreleri, hastalık süreleri, sigara kullanımları, VKİ'leri, serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile karotis İMK arasında korelasyon saptanamadı. Kontrol grubundaki hastaların bakılan benzer parametreleri ile karotis İMK'ları arasında korelasyon saptanamadı (Tablo-9).

Tablo-9: Karotisin Ortalama IMK ile Değişken Parametreler Arasındaki Korelasyon

Değişken	Ankilozan Spondilit (n = 26)	KONTROL
Yaş	r = 0,478, p = 0,013	r = 0,192, p = 0,418
Schöber	r = 0,509, p = 0,008	---
LDL	r = 0,434, p = 0,027	r = 0,144, p = 0,544
ESH	r = 0,032, p = 0,870	r = -0,242, p = 0,304
CRP	r = -0,062, p = 0,787	r = -0,062, p = 0,797
Sigara (paket/yıl)	r = -0,131, p = 0,525	r = 0,225, p = 0,340
VKİ	r = 0,232, p = 0,254	r = -0,141, p = 0,552
Semptom süresi	r = 0,150, p = 0,465	---
Hastalık süresi	r = -0,191, p = 0,350	---
Göğüs ekspansiyonu	r = 0,129, p = 0,531	---
Kolesterol	r = 0,312, p = 0,121	r = 0,008, p = 0,974
Trigliserit	r = 0,095, p = 0,643	r = 0,079, p = 0,742

TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatolojik hastalığı olan hastalarda mortalitenin normal popülasyona göre daha fazla olduğu ifade edilmektedir (17). Ayrıca bir çok yazar inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ateroskleroz gelişiminin hızlandığına değinmektedir (5,70,75). Bu artmış ateroskleroz gelişim riski sadece bilinen risk faktörleri ile izah edilememektedir. Kronik inflamasyonun ateroskleroza neden olabilecek bağımsız bir etken olduğu birçok çalışmada öne sürülmüştür (5,32) ve benzer şekilde aterosklerozun da düşük dereceli kronik inflamatuvar bir süreç olduğunu destekler birçok kanıt vardır (37,70,90). Romatizmal hastalıkların prototipi olan romatoid artrit de hızlanmış ateroskleroz gelişimi kronik inflamasyona bağlanmıştır (75). Romatoid artriti olan hastalarda da aterosklerozun subklinik bulguları karotis İMK'nın ultrasonografik olarak incelenmesi ile de gösterilmiş ve inflamasyon parametreleri ile korelasyon bulunmuştur (25).

Endotel hasarı ateroskleroz gelişiminin temel başlangıç noktası olup, hasarın olası nedeni endotel hücrelerinin ve fonksiyonlarının regülasyonunda kurulmuş otokrin ve parakrin dengenin (28) bozulmasına bağlanmaktadır. İnflamasyon bağlı endotelde oluşan dengesizlik; endotel yüzeyinden adezyon moleküllerinin salınımı, inflamatuvar hücrelere ligandlarla bağlanması, damar duvarına infiltrasyon, kemokinlerin salınımı, sitokinlerin üretilmesi ve prokoagulan faktörlerin salınımı sonucunu doğurur (52). Endotel aktivasyonu sonucu aktive olan birçok molekülün, monosit ve T lenfositlerin damar duvarına geçişine, monositlerin aktivasyonu sonucu makrofajlara dönüşümüne, endotelin altına düz kas hücrelerinin göçüne neden oldukları düşünülmektedir (16,31,43,50,65,76).

Ankilozan spondilit (AS), spondilartritlerin (SpA) en sık karşılaşılan formudur (45). AS; kronik, sistemik, inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (42,45,84). AS'in ıımlı bir seyri olup, alevlenme ve remisyonlarla karakterize, kendini sınırlayan bir gidiş vardır (84). Ankilozan spondilitli hastalarda mortalite genel popülasyona göre yaklaşık 1.5 kat artmıştır

(48) ve sıklıkla dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı bulunmuştur (11,47,48). AS hastalarında en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmesine rağmen (11,47,48) buna artmış ateroskleroz riskinin neden olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (26).

Ateroskleroz tüm arter duvarını etkileyen bir hastalıktır (24). Yapılan çalışmalarda arter duvar kalınlığının artışı, özellikle intima ve medya kalınlığı (İMK) ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (19,24). Bir çok karşılaştırmalı çalışma göstermiştir ki; KVH olanlarda İMK artmıştır ve İMK artmış kişilerde de KVH sıklığı daha fazladır (19,33,61,86). Geroulakos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada anjiyografi esnasında darlık saptanan hastaların, darlık saptanmayan hastalara göre karotis intima ve medyaları daha kalın olarak ölçülmüştür (33). Ayrıca darlık saptanan damar sayısı arttıkça İMK'nda da artış olduğu gözlemlenmiştir (33). Genel toplumda B-mode US ile ölçülen İMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılmış üç büyük ölçekli çalışma ARIC çalışması (19), Rotterdam çalışması (86) ve Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group tarafından yapılan çalışmaların (61) ortak sonucu; non invazif bir yöntem olan B-mode US ile ölçülen karotis İMK'nın koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif değere sahip olduğudur (19,61,86).

Bu bilgiler ışığında AS'li hastalarımızda subklinik ateroskleroz bulgularının B-mode US ile değerlendirdik. AS'li hastaların karotis İMK'ları, yaş, cinsiyet, serum lipidleri, sigara alışkanlıkları, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından benzer olan kontrol grubunun karotis İMK'larıyla karşılaştırıldı. Çalışmada AS'li hastaların karotis İMK'ları ve karotid arterde aterosklerotik plak prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu bulgular AS'te subklinik aterosklerozun kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olduğunu yansıtmaktadır. Karotis İMK'ları hastaların yaşı, LDL ve hastalığın progresyonu ile ilişkili olan Schöber testi sonucu ile korelasyon gösterirken, ESH, CRP, sigara kullanımı, semptom süresi, hastalık süresi ile hastalığın progresyonu ile ilişkili bir diğer parametre olan göğüs

ekspansyonu ile korelasyon saptanamadı. Hastalığın aktivitesini gösteren parametrelerden eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin, AS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen, İMK'nın sedimentasyon hızı ve CRP ile korelasyon göstermemesinin olası nedeninin hasta sayısının azlığı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde yayınlanan Sarı ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer çalışmada AS'li hastaların karotis İMK'ları kontrol grubunun İMK'larından farklı bulunmamıştır (74). Bizim sonuçlarımızla farklılık gösteren bu durumun nedeninin, yapılan çalışmadaki hastaların bizim hasta grubumuzdan daha genç olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ortaya çıkan çelişkili sonuçların netleştirilebilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel popülasyonda olduğu gibi (19,61,86) artmış karotis İMK'nın AS hastalarında da artmış korone arter hastalığı açısından prediktif değere sahip olma olasılığı oldukça yüksektir. Ancak, bunun gösterilebilmesi için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Çalışmamızda Ocak 2005 ve Mayıs 2006 arasında romatoloji polikliniğine başvuran 26 (16 erkek + 10 kadın) ankilozan spondilit tanılı hasta ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 (12 erkek + 8 kadın) sağlıklı birey alındı. Bu hastaların laboratuvar parametreleri retrospektif olarak kaydedildi. Alanında uzman radyolog tarafından karotis B-mode US yapılarak hastalarda ve kontrol grubunda aterosklerozun morfolojik bulguları tarandı.

Ankilozan spondilit tanısı almış olan hastaların, o güne kadar tutulan kayıtlarında ekstra-artiküler tutulum lehine herhangi bir öykü ya da bunu düşündürür bulguları yoktu. Hastaların 26/26'sı (%100) NSAİ ilaç, 25/26'sı (%96,2) salazopyrin, 5/26'sı (%19,2) metotreksat kullanırken hiçbiri etanersept veya steroid kullanmamıştı.

Karotis B-mode US ile ankilozan spondilitli hastalarda, aterosklerotik hastalığın morfolojik bulguları olarak değerlendirilen aterosklerotik plak sıklığı 5/26 (%19,2) kontrol grubuna göre (0/20) artmış bulundu ($p=0,038$) Ortalama, sağ ve sol karotis IMK, kontrol grubuna oranla yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Ankilozan spondilit hastalarında, kontrol grubuna kıyasla inflamasyonun laboratuvar bulguları olan ESH ve CRP düzeyi daha yüksek idi ($p < 0,001$ ve $p=0,039$). AS'li hastaların IMK'ları, yaş, LDL ve Schöber testi sonuçlarıyla korele bulundu, bunun dışındaki verilerle herhangi bir ilişki saptanamadı.

Hasta sayısının az olması nedeniyle IMK'nın hastalık aktivite bulguları ile korelasyonunun yeterince değerlendirilememesi daha büyük ölçekli çalışmaları gerekli kılmaktadır. Hasta sayısının daha fazla olduğu bir çalışmayla, AS'in klinik ve laboratuvar parametreleri, hastalık aktivite indeksleri ve radyolojik aktivite indeksleri ile karotis IMK arasındaki ilişki daha anlamlı bir biçimde ortaya konulabilir.

KAYNAKLAR

1. 2006 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2006.
2. Allen RL, Raine T, Haude A, Trowsdale J, Wilson MJ. Leukocyte receptor complex encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J Immunol.* 2001;167:5543–5547.
3. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydinler S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:255–259.
4. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1531–1539.
5. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD (2002) Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 1:338–347.
6. Bennett PH, Burch TA. The epidemiological diagnosis of ankylosing spondylitis. In: *Population studies of the rheumatic diseases* Bennett PH, Wood PHN, editors.. Amsterdam: Excerpta Medica; 1968. p. 305-13.
7. Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;70:191–203.
8. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al: Magnetic Resonance Imaging Examinations of the Spine in Patients With Ankylosing Spondylitis, Before and After Successful Therapy With Infliximab. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1126 –1136.

9. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58-67.
10. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:229–234.
11. Breban M. Animal models and in vitro models for the study of aetiopathogenesis of spondiloarthropathies. *Bailleres Clin rheumatol.* 1998 Nov; 12(4):611-26.
12. Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, Cox DD. Primary noncemented total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: clinical and radiographic results at an average follow-up period of 6 years. *J Arthroplasty.* 1996;11:802– 812.
13. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823–1828.
14. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:883– 886.
15. Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S43– 49.
16. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930 – 2.
17. Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 1995 Dec;8(4):229-41.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing risk factors for chronic disease jordan, 2004.MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Jun 16;55(23):653-5.

19. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483–494.
20. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325–2329.
21. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1082]. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257–265.
22. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1980;39:545–549.
23. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22: 1104–1107.
24. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III33-8.
25. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O’Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1833-1840.
26. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Love G. D. O, and Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with

- non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clinical Science* 2005; (109): 171–176.
27. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:618–627.
 28. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology *Circulation.* 2004;109:2617-2625.
 29. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135:331–340.
 30. Fraile A, Collado MD, Mataran L, Martin J, Nieto A. TAP1 and TAP2 polymorphism in Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Exp Clin Immunogene.* 2000;17:199 – 204.
 31. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94:2493– 503.
 32. Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2005 14:679-682. Geroulakos G, O’Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1994;15:781–785.
 33. Geroulakos G, O’Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1994;15:781–785.

34. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, Fernandez Sanchez JA, Lopez-Vazquez A, Rodriguez Perez A, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol.* 2001;28: 1288–1293.
35. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:359-67.
36. Hansson G. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1876–1890.
37. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685– 95.
38. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001; 286:1317–1324.
39. Hohler T, Schaper T, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1489 –1492.
40. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:249 –254.
41. Jara L.J, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo M.C. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 195–201.
42. Kabasakal Y : Spondilartritler: Romatoloji Elkitabı. Doğanavşargil E, Gümüşiş G (ed) Birinci baskı, Güven Kitapevi, İzmir 2003, S:501-539.

43. Kassirer M, Zeltser D, Prochorov V, Schoenman G, Frimerman A, Keren G. Increased expression of the CD11b/CD18 antigen on the surface of peripheral white blood cells in patients with ischemic heart disease: further evidence for smoldering inflammation in patients with atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:555–9.
44. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism. Vol. I. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
45. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002; 136:896 –907.
46. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 2001;947:199–205.
47. Lehtinen, K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1980;9 (3) : 145-7.
48. Lehtinen, K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1993; (52): 174–176.
49. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135–1143.
50. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(Suppl 2):S9– 12.
51. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868– 74.
52. Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:59–66.
53. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2001;28: 144–155.

54. Maksymowych WP, Tao S, Vaile J, Suarez-Almazor M, Ramos-Remus C, Russell AS. LMP2 polymorphism is associated with extraspinal disease in HLA-B27 negative Caucasian and Mexican Mestizo patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2000;27:183–189.
55. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408–415.
56. Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep*. 1999;1:156–164.
57. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18: 185–192.
58. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Lanti M. Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US Railroad cohort of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(5):417-24.
59. Minh HV, Huong DL, Wall S, Byass P, Chuc NT. Cardiovascular Disease Mortality and Its Association With Socioeconomic Status: Findings From a Population-based Cohort Study in Rural Vietnam, 1999-2003. *Prev Chronic Dis*. 2006 Jul;3(3):A89. Epub 2006 Jun 15.
60. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:85– 89.
61. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and

- media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
62. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: Imaging Circulation 2004;109:2626-2633.
 63. Ozturk MA, Oktar SO, Unverdi S, Ureten K, Goker B, Haznedaroglu S, et al. Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int.* 2006 Jan 10;:1-6.
 64. Ozturk MA, Unverdi S, Oktar SO, Bukan N, Gulbahar N, Ureten K et al. Vascular endothelial growth factor and carotis intima media thickness in patient with Behçet's disease. *Ann. Rheum. Dis.* July 2006; (65); supp. II: 71.
 65. Paffen E, De maat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res.* 2006 Jul 1;71(1):30-9.
 66. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation.* 2002;106:820–825.
 67. Prince MR. Body MR angiography with gadolinium contrast agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1996;4:11–24.
 68. Reveille J.D., Arnett F.C. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management *The American Journal of Medicine* (2005) 118, 592–603.
 69. Rivard A, Andres V. Vascular smooth muscle cell proliferation in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Histol Histopathol.* 2000;15:557–571.
 70. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:15– 26.
 71. Rubin GD. Techniques for performing multidetector-row computed tomographic angiography. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2001;4:2–14.

72. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966–70.
73. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol.* 1999;26:2622-7.
74. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis *Rheumatology* 2006;45:283–286.
75. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
76. Speidl WS, Exner M, Amighi J, Kastl SP, Zorn G, Maurer G, et al. Complement component C5a predicts future cardiovascular events in patients with advanced atherosclerosis. *Eur Heart J* 2005: 2294 – 9.
77. Stone MA, Payne U, Schentag C, Rahman P, Pacheco-Tena C, Inman RD. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:148 –155.
78. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol.* 2001; 28:1862–1866.
79. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics.* 2005 Nov-Dec;25(6):1561-75.
80. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1994 Dec 1;180(6):2359-64.

81. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330–5.
82. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med.* 2000;160: 2969–2975.
83. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
84. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley’s Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039–1053.
85. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241–249.
86. Van der Meer I.M, Bots M.L, Hofman A, del Sol A.I, van der Kuip D.A.M and Witteman J.C.M. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction The Rotterdam Stud *Circulation.* 2004;109:1089-1094.
87. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis: a structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58:399–406.
88. Vargas-Alarcon G, Londono JD, Hernandez-Pacheco G, Gamboa R, Castillo E, Pacheco-Tena C, et al. Heat shock protein 70 gene polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:48–51.
89. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH 3rd, Cannon RO 3rd, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with

- gadoliniumenhanced double-oblique MR imaging initial results. *Radiology*. 2002; 223:566–573.
90. Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta*. 2006 Apr;366(1-2):74-80.
91. Zalba G, Beaumont J, San Jose G, Fortuno A, Fortuno MA, Diez J. Vascular oxidant stress: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol Biochem*. 2000;56:57–64.