



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VARLIĞININ
VENTRİKÜLER-ARTERİYEL COUPLING ARTIŞI
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU

**RİZE
2023**



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VARLIĞININ
VENTRİKÜLER-ARTERİYEL COUPLING ARTIŞI
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU

Dr. Öğr. Üyesi Elif ERGÜL

Danışman

**RİZE
2023**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VARLIĞININ VENTRİKÜLER-
ARTERİYEL COUPLING ARTIŞI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Öğr. Üyesi Elif ERGÜL danışmanlığında, Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından .././... tarihinde Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın 10.01.2023 tarih ve 01/2023 sayılı yazısı ile “ANKİLOZAN SPONDİLİT VARLIĞININ VENTRİKÜLER-ARTERİYAL COUPLING ARTIŞI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez konusunun Arş.Gör.Dr. Gökhan Barutcu tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 16.03.2023 tarih ve 2023/82 sayılı kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 16.03.2023 tarih 2023/82 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde; ilgi, sabır ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, tez çalışmamda üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Elif ERGÜL'e,

Hekimliğin tıp sanatını uygulamak olduğunu öğreten ve iyi bir klinisyen olmayı öğreten Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU'na; Kardiyoloji Kliniği Sorumlusu Doç. Dr. Hakan DUMAN'a; kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa ÇETİN'e, Doç. Dr. Ahmet Seyda YILMAZ'a, Doç. Dr. Nadir EMLEK'e, Dr. Öğr.Üyesi Hüseyin DURAK'a, ebedi hayata intikal etmiş merhum Prof. Dr. Turan ERDOĞAN'a, kliniğimizden ayrılmış olan Prof. Dr. Yüksel ÇİÇEK'e, Prof. Dr. Emre DURAKOĞLUGİL'e,

Çalışma arkadaşından daha fazlası olan; birbirimizin ikinci ailesi olduğumuz ve dostluklarımızın bir ömür boyunca süreceğine inandığım kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Muhammet ERGÜL'e, Arş. Gör. Dr. Muhammet ÖZTÜRK'e, Arş. Gör. Dr. Haldun KOÇ'a, Arş. Gör. Dr. M.Mürsel ÖĞÜTVEREN'e, Arş. Gör. Dr. Ayşenur ŞAHİN'e, Arş. Gör. Dr. Ahmet Yasin TUNCER'e, Arş. Gör. Dr. Ahmet ÖZSİPAHİ'ye, Arş. Gör. Dr. Yusuf HOPAÇ'a, Arş. Gör. Dr. Abuzer DURAN'a, Arş. Gör. Dr. Nagihan HOŞ BAYRAKTAR'a, Arş. Gör. Dr. Cemal KOÇAK'a, Arş. Gör. Dr. Şuayp OSMANOĞLU'na,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum kıdemlilerime ve uzmanlarıma,

Kardiyoloji kliniğinin yoğunluğunu sıcak muhabbet ve güler yüz ile unutturan ve çalışma ortamımızı güzelleştiren; kardiyoloji servisi, koroner yoğun bakım ünitesi, anjiyo ünitesi ve kardiyoloji polikliniği hemşire, sekreter, teknisyen ve personellerine,

Asistanlık hayatına ilk adım attığım ve henüz emekleme aşamasında iken elimden tutup yürümeyi öğreten; bilgi, beceri ve deneyimlerini paylaşmaktan

çekinmeyen; benim ablam ve ağabeyim saydığım Uzm. Dr. Ece HASTAŞ
USTA'ya ve Uzm. Dr. Mustafa USTA'ya,

Teşekkürün en büyüğünü hakkeden, bugünlere gelmemi sağlayan,
yaşayamadıkları hayallerini çocukları yaşasın diye çabalayan, her zaman yanımda
olduklarını bildiğim annem Nermin BARUTCU'ya, babam Birol BARUTCU'ya;
ağabeyim Erkan BARUTCU'ya,

Teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU

RİZE 2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Spondiloartropatiler birbiriyle ilişkili olan ve klinik olarak birbiri içerisine geçmiş inflamatuvar romatolojik hastalıklar grubudur. Ankilozan spondilit, spondiloartropatilerin en sık görülen ve en ağır seyredabilen alt grubudur. Primer patolojik tutulum alanları sakroilyak eklemler, aksiyal iskelet, periferik eklemler ve tendonlardır. Bunlara ilaveten; bağırsak, cilt, genital organlar ve gözde tutulum olabilir. Aort yetersizliği ve ileti anomalileri gibi bazı spesifik kardiyovasküler hastalıklar olabilir. Kardiyovasküler hastalıklar dünyanın pek çok bölgesinde önde gelen ölüm nedenidir. Ankilozan spondilit ve diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarda artmış kardiyovasküler hastalık yükü ve kardiyovasküler risk bilinmektedir. Bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansa sahip olması ile kısmen açıklanabilir. Var olan inflamatuvar süreç bu durumun oluşmasında büyük öneme sahiptir. Kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim son zamanlarda daha çok dikkat çekmiştir. Çünkü hem miyokardiyal hem de vasküler fonksiyonları iyileştiren müdahaleler kalp yetmezliğine, kalp kapak hastalığına ilerlemeyi geciktirebilir ve prognozu iyileştirebilir. Ventriküler-arteriyel coupling, arteriyel ve miyokardiyal fonksiyonun belirtecidir ve Ea/Ees oranı olarak ifade edilir. Ea, arteriyel elastansı; Ees ise ventriküler elastansı yansıtır. Anatomik ve fonksiyonel olarak birbirine bağlı olan kalp ve arteriyel sisteminin hem istirahatte hem de egzersiz sırasında dokulara yeterli basınç ve akışı sağlayacak şekilde yapılandırıldığı fikrinden ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada hastanemiz Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve romatoloji polikliniği tarafından ankilozan spondilit tanısı ile izlenen hastalarda ventriküler ve arteriyel sistem fonksiyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif bir çalışma olarak planlandı. 20.03.2023 ile 10.07.2023 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve romatoloji polikliniği tarafından AS tanı almış olan 62 hasta (n=62) ve cinsiyet, yaş açısından uyumlu olacak şekilde oluşturulan kontrol grubunda yer alan 47 gönüllü (n=47) ile gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan hastaların isim,

cinsiyet, yaş, boy ve kilo bilgileri alındı. Hastaların özgeçmişleri sorgulanarak ek hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı varlıkları sorgulandı. Bunlara ek olarak hastaların kardiyovasküler hastalık yönüyle aile öyküsü varlığı, sigara içme durumları, covid aşısı olma durumu sorgulandı. Bu bilgiler hastalar ile yüz yüze görüşülerek edildi. Kardiyoloji polikliniği tarafından rutin olarak istenen elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve temel kan tetkikleri değerlendirildi. Bilgisayar destekli bir uygulama aracılığıyla (iElastance© - Apple iOS App) Ea, Ees ve VAC (Ea/Ees oranı) değeri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %41,9'si (n=26) kadın, %58,1'i (n=36) erkektir. Hastaların ortalama yaş $43,32 \pm 12,06$ olarak bulunmuştur. VAC değerine göre hastalar ve kontrol grubundaki kişileri, ortalamanın altında kalanlar (n=70) ve üstünde kalanlar (n=39) olmak üzere iki gruba ayırdık. İki grubun demografik ve labaratuvar verilerini univariate analizle karşılaştırdığımızda VAC değeri ortalamanın üzerinde olan grupta ankilozan spondiliti olan hasta oranı daha yüksek olarak bulundu ($p < 0.01$). Univariate sonra multivariate logistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde ankilozan spondilitin (OR=55.1, CI%95 6.847-443.1; $P < 0.001$) artmış VAC düzeyiyle bağımsız ilişkili olduğunu bulduk.

Sonuç: Çalışmamızda sonucunda ankilozan spondilitin artmış VAC düzeyiyle bağımsız ilişkili olduğunu bulduk. Kardiyovasküler açıdan klinik fayda sağlamak için ankilozan spondilit hastalarında kardiyak tutulumun varlığına işaret eden patolojik değişiklikleri erken aşamalarında tespit edilmelidir. Bu çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde erken kardiyak tutulumu tespit etmek için kullanılabilecek yöntemlerden biri VAC hesaplaması olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Ventriküler-arteriyel coupling (VAC), kardiyovasküler hastalık

ABSTRACT

Introduction and Aim: Spondyloarthropathies are a group of interrelated and clinically intertwined inflammatory rheumatological diseases. Ankylosing spondylitis is the most common and most severe subgroup of spondyloarthropathies. Primary pathological areas of involvement are sacroiliac joints, axial skeleton, peripheral joints and tendons. In addition to these, intestine, skin, genital organs and eye may be involved. There may be some specific cardiovascular diseases such as aortic regurgitation and conduction anomalies. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in many parts of the world. Increased cardiovascular disease burden and cardiovascular risk are known in ankylosing spondylitis and other inflammatory rheumatological diseases. The increased cardiovascular mortality and morbidity in this patient group may be partially explained by the high prevalence of cardiovascular risk factors. The existing inflammatory process is of great importance in the formation of this condition. The interaction between the heart and the arterial system has received more attention recently. Because interventions that improve both myocardial and vascular functions can delay progression to heart failure, heart valve disease and improve prognosis. Ventricular-arterial coupling is a marker of arterial and myocardial function and is expressed as the ratio Ea/Ees . Ea reflects arterial elastance; Ees reflects ventricular elastance. It emerged from the idea that the heart and arterial system, which are anatomically and functionally interconnected, are structured to provide adequate pressure and flow to the tissues, both at rest and during exercise. In this study, it was aimed to investigate the ventricular and arterial system functions in patients who applied to the cardiology outpatient clinic of our hospital and were followed up by the rheumatology outpatient clinic with the diagnosis of ankylosing spondylitis.

Material and Methods: This study was planned as a prospective study. The study was carried out with 62 patients ($n=62$) who applied to the cardiology outpatient clinic of Recep Tayyip Erdogan University Medical Faculty Training and Research Hospital between 20.03.2023 and 10.07.2023 and were diagnosed with AS by the rheumatology outpatient clinic and with 47 volunteers ($n=47$) in

the control group, which was formed to be compatible in terms of gender and age. Name, gender, age, height and weight information of the patients participating in the study were obtained. The histories of the patients were questioned and the presence of additional hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and coronary artery disease was questioned. In addition to these, the presence of family history in terms of cardiovascular disease, smoking status, and covid vaccination status were questioned. This information was obtained through face-to-face interviews with patients. Electrocardiography, echocardiography and basic blood tests routinely requested by the cardiology outpatient clinic were evaluated. Ea, Ees and VAC (Ea/Ees ratio) were calculated via a computer aided application (iElastance® - Apple iOS App).

Results: 41.9% (n=26) of the patients included in the study were female and 58.1% (n=36) were male. The mean age of the patients was 43.32 ± 12.06 years. We divided the patients and control subjects into two groups according to their VAC values as those below the mean (n=70) and those above the mean (n=39). When we compared the demographic and laboratory data of the two groups with univariate analysis, the rate of patients with ankylosing spondylitis was found to be higher in the group with a VAC value above the average ($p < 0.01$). When we evaluated with univariate and then multivariate logistic regression analysis, we found that ankylosing spondylitis (OR=55.1, CI 95% 6.847-443.1; $P < 0.001$) was independently associated with increased VAC level.

Conclusion: In our study, we found that ankylosing spondylitis was independently associated with increased VAC level. In order to provide clinical benefit in terms of cardiovascular disease, pathological changes indicating the presence of cardiac involvement should be detected in the early stages of ankylosing spondylitis patients. When the results of this study are analyzed, one of the methods that can be used to detect early cardiac involvement may be the calculation of VAC.

Key Words: Ankylosing spondylitis, ventriculo-arteriel coupling, kardiovascular disease

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER	3
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2.2.Eklem Dışı Tutulumlar	4
2.2.2.1. Göz tutulumu	4
2.2.2.2. Gastrointestinal tutulum	4
2.2.2.3.Deri tutulumu.....	5
2.2.2.4.Kemik tutulumu	5
2.2.2.5.Kardiyak tutulum	5
2.2.2.6. Akciğer tutulumu	5
2.2.2.7. Böbrek tutulumu	5
2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA KARDİYOvASKÜLER PROFİL	6
2.3.1. Kardiyovasküler Risk Faktörleri	7
2.3.1.1. Metabolik sendrom	7
2.3.1.2. Dislipidemi	7
2.3.1.3. Hipertansiyon	8

2.3.1.4. Diyabetes mellitus.....	8
2.3.1.5. Sigara	8
2.3.1.6. Subklinik ateroskleroz.....	9
2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA EKO KARDİYO GRAFİK BULGULAR	10
2.5. VENTRİKÜLER-ARTERİYEL COUPLING	13
2.5.1. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinde Ventriküler- arteriyel Coupling Kullanımı	15
2.5.2. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinde Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı	16
2.5.3. Hipertansiyonda Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı	17
2.5.4. Sistemik İnflamatuar Hastalıklarda Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı	18
2.5.5. Sepsis ve Septik Şok durumunda Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışmanın Şekli	20
3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	20
3.3. Örneklem ve Evren.....	20
3.4. Ekokardiyografi Değerlendirilmesi.....	21
3.5. Elektrokardiyografi Değerlendirilmesi.....	25
3.6. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ	39
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	40
8.KAYNAKLAR	41

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1 : Spondiloartropatiler için ESSG Sınıflama Kriterleri	3
Tablo 2: SV Diyastolik Disfonksiyonunun EAE/ASE klavuzlarına Göre Derecelendirilmesi (97, 98)	12
Tablo 3: VAC Rutin Pratikte Kullanımına Örnekler	15
Tablo 4: <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) 2021 Kalp yetmezliği Klavuzuna Göre KEFKY Tanı Kriterleri (119)	17
Tablo 5: Hastaların Yaş Bilgileri	27
Tablo 6: Hastaların Kan Basıncı, Kalp Hızı ve EF Değerleri	28
Tablo 7: Hastaların Hemogram Parametreleri	29
Tablo 8: Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	29
Tablo 9: Hastaların İşlem Öncesi İlaç Kullanımı	29
Tablo 10: VAC ortalama değer altındaki ve üstündeki hastaların demografik verileri	30
Tablo 11: VAC ortalama değer altındaki ve üstündeki olanların laboratuvar bulguları	31
Tablo 12: İstatistiksel olarak farklılık gösteren parametrelerin univariate ve multivariate logistik regresyon analizi	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi (71)	9
Şekil 2: Sol ventrikül basınç-hacim döngüsü. EDV: diastol sonu hacim, ESV: sistol sonu hacim.....	14
Şekil 3: M-mod yardımı ile SV sistol sonu ve diastol sonu çapları, EDV, ESV, IVS ve PW kalınlığı ölçümü	22
Şekil 4: Modifiye Simpson yöntemi ile A4C ve A2C görüntülerinde EDV ve ESV hesaplanması	23
Şekil 5: Transmitral akım değerlendirilmesi; E dalgası, DT, A dalgası, E/A oranı ölçümü	24
Şekil 6: Transmitral akım değerlendirilmesi; PEP, IVRT, IVCT, ET ölçümü (132)	24
Şekil 7: Hastaların cinsiyete göre dağılımı	27
Şekil 8: Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastaların sayısı	28

SİMGELER ve KISALTMALAR

A	: Geç diyastolik dolum hızı
A2C	: Apikal iki boşluk
A3C	: Apikal üç boşluk
A4C	: Apikal dört boşluk
A5C	: Apikal beş boşluk
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokerleri
AS	: Ankilozan spondilit
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AY	: Aort yetmezliği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CIMT	: Karotis arterin intima media kalınlığı
CRP	: C-reaktif protein
CW Doppler	: Sürekli dalga dopler
DEFKY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DT	: Deselerasyon zamanı
E	: Eken diyastolik dolum hızı
EDV	: Sol ventrikül diyastol sonu hacim
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESV	: Sol ventrikül sistol sonu hacim
ET	: Ejeksiyon zamanı
EYDK	: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
FAC	: Fraksiyonel alan değişimi

FMD	: Endotel bağımlı dilatasyon
HDL	: Yüksek yoğunlukla lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IgA	: İmmünglobülin A
IVCT	: İzovolümetrik kasılma zamanı
IVRT	: İzovölümetrik gevşeme süresi
IVS	: İnterventriküler septum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEFKY	: Korunmuş ejeksiyonlu kalp yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KY	: Kalp yetmezliği
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVAD	: Sol ventrikül destek cihazı
LVOT	: Sol ventrikül çıkış yolu
MI	: Myokardiyal enfarktüs
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NYHA	: New York Hearth Association
PEP	: Pre-ejeksiyon zamanı
PG	: Plazma glukozu
PSW	: Pre-sistolik a dalgası
PW Doppler	: Nabız dalga doppler
PW	: Arka duvar
PWV	: Nabız dalga velositesi
RA	: Romatoid artrit
SA	: Sol atrium
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLE	: Sistemik lupus eritamatozus
SpA	: Spondiloartropati
SV	: Sol ventrikül
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVO	: Serebrovasküler olay
TG	: Trigliserid

VAC : Ventriküler-arteriyel coupling
VKİ : Vücut kitle indeksi



1.GİRİŞ

Spondiloartropatiler (SpA) birbiriyle ilişkili olan ve klinik olarak birbiri içerisine geçmiş inflamatuvar romatolojik hastalıklar grubudur. Ankilozan spondilit (AS), bu hastalık grubuna dahildir (1). AS; sırt ağrısı, ilerleyici spinal daralma, entesopati, periferik artrit ve eklem dışı tutulumların olduğu aksiyal iskelet sisteminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (2). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyanın pek çok bölgesinde önde gelen ölüm nedenidir. AS ve diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarda artmış KVH yükü ve kardiyovasküler risk bilinmektedir (3). Bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansa sahip olması ile kısmen açıklanabilir. Var olan inflamatuvar süreç bu durumun oluşmasında büyük öneme sahiptir. (4). AS’de karakteristik kardiyovasküler komplikasyonlar aort yetmezliği (AY), ileti anomalileri, mitral kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve perikardittir (5, 6). Yapılan bazı çalışmalarda görülmüş ki kronik hastalığı olanlarda mevcut hastalığı ile ilişkisiz bozuklukların tedavisi eksik veya yetersiz yapılmaktadır (7). Bundan dolayı, AS hastalarında hipertansiyon (HT) gibi kardiyovasküler risk faktörleri tedavisiz kalabilir. Ayrıca AS hastalarında kardiyovasküler problemler maskelenebilir (5). Örneğin, kardiyak kökenli göğüs ağrısı kas iskelet sistemi kaynaklı olarak düşünülebilir.

Ventriküler-arteriyel coupling (VAC) on yıllar önce ortaya atılan bir konsepttir. Anatomik ve fonksiyonel olarak birbirine bağlı olan kalp ve arteriyel sisteminin hem istirahat hem de egzersiz sırasında dokulara yeterli basınç ve akışı sağlayacak şekilde yapılandırıldığı fikrinden ortaya çıkmıştır (8). Bu konseptin avantajı kardiyovasküler sistemi tek ve birbirine bağlı bir sistem olarak değerlemesidir (9). Kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim son zamanlarda daha çok dikkat çekmiştir. Çünkü hem miyokardiyal hem de vasküler fonksiyonları iyileştiren müdahaleler kalp yetmezliğine (KY), kalp kapak hastalığına ilerlemeyi geciktirebilir ve prognozu iyileştirebilir (10, 11). VAC, arteriyel ve miyokardiyal fonksiyonun belirtecidir ve Ea/Ees oranı olarak ifade edilir. Ea, arteriyel elastansı; Ees ise ventriküler elastansı yansıtır (12). Ea/Ees oranı KY ve artan arteriyel sertliğin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir

ve her ikisi de böbrekler gibi uç organlarda hasara neden olan bozulmuş mikrosirkülasyonla bağımsız olarak ilişkilidir. VAC optimal değeri Ea/Ees oranının 0.5-1 aralığında olmasıdır ve bu değer sol ventrikülün (SV) çalışmasının ideal olduğunu gösterir (13, 14). Ea artışı ve Ees'deki düşme nedeniyle KY de Ea/Ees oranı artar ve bu artış kalp fonksiyonlarının azalması ile ilişkilidir (15).

Bu çalışmada hastanemiz Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve romatoloji polikliniği tarafından ankilozan spondilit tanısı ile izlenen hastalarda ventriküler ve arteriyel sistem fonksiyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTROPATİLER

Spondiloartropatiler (SpA) birbiriyle ilişkili olan ve klinik olarak birbiri içerisine geçmiş inflamatuvar romatolojik hastalıklar grupudur. SpA; AS, psöriatik artrit, reaktif artrit ve artrit ilişkili kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak ayrılır. Bu hastalıklar birbiriyle kesişen klinik ve radyolojik özellikleri paylaşır ve doku uyumluluk faktörü HLA-B27 ile ilişkilidir. SpA; European Spondyloarthropathy Study Group- Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından sınıflandırılmıştır (1). AS, SpA'ların en sık görülen ve en ağır seyredebilen alt grubudur (2).

Tablo 1 : Spondiloartropatiler için ESSG Sınıflama Kriterleri

İnflamatuvar Bel Ağrısı	veya	Sinovit- *Asimetrik veya ağırlıklı olarak alt eksremitede
-------------------------	------	---

+aşağıdakilerden bir tanesi

- Entezit (topuk)
- Pozitif aile öyküsü
- Psöriyazis
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit/servisit veya akut diyare
- Kalça bölgesi ağrısı (sağ ve sol gluteal bölgeler arasında gezici değişebilen)
- Sakroiliit

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

AS; sırt ağrısı, ilerleyici spinal daralma, entesopati, periferik artrit ve eklem dışı tutulumların olduğu aksiyal iskelet sisteminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (2). Primer patolojik tutulum alanları sakroilak eklemler, aksiyal iskelet, periferik eklemler ve tendonlardır. Bunlara ilaveten; bağırsak, cilt, genital organlar ve gözde tutulum olabilir. AY ve ileti anomalileri gibi bazı spesifik kardiyovasküler hastalıklar olabilir (16-18).

Tipik olarak hayatın üçüncü dekatında ortaya çıkar. Tahmini prevelans %0,2-1,2'dir. AS, erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir (19). Ülkemizde de 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada AS prevelansı %0,49 olarak bulunmuştur (20).

Kemikleşme ve ankiloza ilerleyen inflamatuvar entesopati hastalığın patolojik temelini oluşturur. Ekstraartiküler belirtiler ise hem sıklık hem de şiddet açısından büyük farklılıklar gösterir. En sık görülen eklem dışı belirtiler üveit, barsak hastalığı, akciğer, kalp, deri, kemik ve böbrek tutulumudur. Birçok çalışma göstermiştir ki eklem dışı bulguların yüksek insidansı kontrol altında olmayan sistemik inflamasyon ile ilişkilidir (19).

AS, genetik ile olan ilişkinin en kuvvetli olduğu hastalıklardan birisidir. Bu hastalıkta ailesel yatkınlık önemlidir. Aile çalışmalarında genetik risk faktörlerinin hastalığa yatkınlıkta %80-90 sorumlu olduğu gösterilmiştir. Hastalığın patogenizinde önemli rol oynayan HLA-B27 geni 1973 yılında tanımlanmış olup, AS hastalarında %90-95 oranında pozitif olarak saptanmıştır (21, 22).

2.2.2.Eklem Dışı Tutulumlar

AS tanılı hastalarda eklem dışı tutulumların taranması, tedavi ve tutulumların yönetiminde önemlidir.

2.2.2.1. Göz tutulumu

Üveit, dışta sklera, konjonktiva ve ön kamara ile içte retina arasında gözün orta tabakası olan uveal yolun inflamasyonunu belirtmek için kullanılır (23). Üveit, AS'nin en sık eklem dışı tutulumudur. Hastaların %20-30'u hayatlarının bir döneminde üveit görülmektedir. Hastalık süresi ile üveit prevelansı artar. Vakaların %90'nı anterior, akut ve monolateraldir (24). Klinik olarak fotofobinin eşlik ettiği ağrılı kırmızı göz, artmış göz yaşı ve bulanık görüş ile karakterizedir.

2.2.2.2. Gastrointestinal tutulum

Eklem hastalığı ile bağırsak inflamasyonu arasında yakın bir ilişki vardır. Örneğin, yatkın bireylerde *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* veya *Campylobacter* ile bağırsağın bakteriyel enfeksiyonunu ishalin başlamasından sonraki birkaç gün ila haftalar içinde reaktif artrit olarak anılan bir periferik artrit izleyebilir. Reaktif artrit, çoğu durumda kendi kendini sınırlayan bir durum olmakla birlikte, reaktif

artritli hastaların %20 kadarında 10-20 yıl içinde AS gelişir. AS'li hastaların %5-10'unda Crohn hastalığı veya ülseratif kolitin mevcut olduğu bildirilmiştir (25).

2.2.2.3.Deri tutulumu

Çeşitli serilerde, AS hastalarının %10-25'ninde eşlik eden psöriatik lezyonlar olduğu rapor edilmiştir. Eş zamanlı psöriatik deri tutulumu olan hastalarda daha fazla periferik eklem tutulumu mevcuttur (26).

2.2.2.4.Kemik tutulumu

Kemik gücünün kaybindan sorumlu olan diffüz osteoporoz, AS'nin iyi bilinen özelliklerindendir. Kemik kaybı hastalığın erken dönemlerinde başlar ve ağırlıklı olarak omurga kemiklerinin tutar (27).

2.2.2.5.Kardiyak tutulum

AS hastalarında kardiyak sorunların prevalansı %10-30 arasındadır (28). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında ileti anormallikleri, kalp kapak hastalıkları ve kardiyomiyopatilerin sıklığı daha fazladır (29). Skleroza neden olan inflamatuvar süreç primer olarak aort kökü tutulumu yaparak AY'ye neden olabilir. Endokard ve miyokard dokusunun etkilenmesi neticesinde atrioventriküler blok veya dal bloğu gelişebilir (29).

AS hastalarında ölüm oranı genel popülasyona göre yaklaşık 2 kat artmıştır. Bu durum artmış kardiyovasküler riske bağlıdır (30, 31).

2.2.2.6. Akciğer tutulumu

AS hastalarında pulmoner hastalıklar olduğu iyi bilinmektedir (32). Buna rağmen pulmoner etkilenmenin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

1980'lerin ortalarında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (BT) ortaya çıkışı, yaygın akciğer hastalığı olan birçok durumda invaziv olmayan bir yöntem kullanarak tüm akciğer parankimini ve plevrayı incelemeye imkan tanıdı (33). Yüksek çözünürlüklü BT ile değerlendirilen ve 55 AS hastasının yer aldığı bir çalışmada 29 hastada pulmoner patolojiler saptandı. Bunlar interstisyel akciğer hastalığı, apikal fibrozis, amfizem, bronşektazi, buzlu cam görünümüdür (34).

2.2.2.7. Böbrek tutulumu

AS hastalarında renal bozuklukları insidansının %10-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Özellikle immünoglobulin A (IgA) içeren immün komplekslerin birikmesi, renal amiloid birikimi, mikroskobik hematüri, mikroalbuminüri ve

azalmış böbrek fonksiyonu ve kreatinin klirensi ile ilişkili glomerülonefrit dahil olmak üzere çeşitli böbrek anomalileri olabilir (35).

2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER PROFİL

KVH dünyanın pek çok bölgesinde önde gelen ölüm nedenidir. AS ve diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarda artmış KVH yükü ve kardiyovasküler risk bilinmektedir (3). İnflamatuvar romatoloji hastalıklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artmıştır (36). AS hastalarında ölüm oranı genel popülasyona göre yaklaşık 2 kat artmıştır. Bu durum artmış kardiyovasküler riske bağlıdır (30, 31).

Kardiyovasküler hastalıkların için bilinen geleneksel risk faktörlerini AS hastalarında daha sıktır (37). AS hastaları, yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre daha sık olarak sigara içen ve daha yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip kişilere rol olarak tanımlanmıştır. Sigara içme durumu ve VKİ'ye göre ayarlandıktan sonra, bu hastaların C-reaktif protein (CRP), interleukin-6 ve fibrinojen seviyeleri de önemli ölçüde arttı. Bu, AS hastalarında kardiyovasküler hastalığa zemin hazırlayabilen sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (37, 38).

AS hastalarında görülen en karakteristik kardiyovasküler bozukluklar; ileti anormallikleri, AY ve daha az sıklıkta olmak üzere perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığıdır (5). İnterventriküler septumun membranöz parçasını etkileyen fibrozis ve inflamasyona senkonder olarak atriyoventriküler nod etkilenebilir. Bu durum AS hastalarında ileti anormalliklerinin nedeni olabilir (18). AY, aortik inflamatuvar sürecin sinüs valsalvanın hemen arkasındaki ve üzerindeki aort duvarını etkilediği için gelişir. Bu durum; skarlaşmış, fibrotik, kalınlaşmış ve kısalmış aort kapağı uçlarına, uçların kenarlarının içe doğru kıvrılmasına ve aort yetersizliği ile sonuçlanan genişlemiş aort köküne yol açar (39, 40).

AS hastalarında karakteristik kardiyovasküler lezyonların haricinde myokardiyal tutulum, özellikle SV disfonksiyonu, oluşabilir. Ribeiro ve ark. aşikar kardiyak semptomu olmayan ve AS tanılı 28 hastayı incelediğinde

hastaların 5'inde SV dilatasyonu, SV kontraksiyonunda azalma ve anormal sistolik zaman aralığı tespit etmiştir (41). Brewerton ve ark. tarafından yapılan ve 30 AS hastasının yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kişi ile karşılaştırıldığı çalışmada, myokard dokusundaki aşırı bağ doku artışı ile ilişkili olarak sol ventrükül fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir (42). Gould ve ark. KVH dışlanan 18 ila 45 yaş aralığındaki 21 AS hastası ile 24 sağlıklı kontrol grubunu değerlendirdi. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif düzeyde seyreden AS hastalarında dahi, çeşitli düzeylerde diastolik disfonksiyon tespit edilmiştir (43). Yıldırım ve ark. 88 AS hastasını ve 31 sağlıklı kontrol grubunu incelediği çalışmada, SV diastolik fonksiyonunun AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde bozulduğunu bulmuşlardır (44).

2.3.1. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.3.1.1. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom; bel çevresi veya VKİ ile değerlendirilen obezite ile karakterize durumdur. Sistolik veya diastolik HT, hiperglisemi (yüksek açlık plazma glukoz seviyeleri), dislipidemi (değişmiş trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri), diabetes mellitus (DM) ve KVH gelişimi ile ilişkilidir. AS hastalarında metabolik sendrom prevalansı %35 ile %46 arasında değişmektedir ve bu genel popülasyondan daha yüksektir (45).

2.3.1.2. Dislipidemi

Aterojenik bir lipid profili KVH gelişiminde bir risk faktörüdür. Sistemik inflamasyon lipid yapısı ve fonksiyonların aterojenik bir yapıya dönüşümüne neden olabilir (46). Artmış total kolesterol düzeyleri, artmış total/HDL kolesterol oranı, artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi, artmış lipoprotein (a) düzeyi ve azalmış HDL düzeyi genel popülasyona göre artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (47, 48). HDL düzeyinin yüksekliği KVH için iyi bilinen bir koruyucu faktördür (37). AS hastaları ile yapılan çalışmaların çoğunda kontrol grubuna göre daha düşük HDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır (49-51). Bu durumun aksinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Rosner yapmış olduğu bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında normal HDL kolesterol düzeyi tespit etmiştir (52). Dahası, İsveçli bir grup tarafından yapılan çalışmada, dislipidemi prevalansının AS hastalarında artmadığı

gösterilmiştir (53). Bu çelişkili bulgular daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

2.3.1.3. Hipertansiyon

HT genel popülasyona bakıldığında KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg artış (115 mmHg üstünde) ve diastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış (75 mmHg üstünde) majör kardiyovasküler olay riskini iki katına çıkarır (54, 55). HT sıklığı AS hastalarında genel popülasyona göre daha yüksektir (56, 57). Muhtemelen enflamasyonun artışı ve fiziksel aktivitenin sınırlandırılmasına bağlı olarak, HT sıklığı hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (58). COMOSPA çalışması, hipertansiyon öyküsü olmayan SpA hastalarının %14,7'sinde sistolik KB'nin arttığını ortaya koydu (57). Hem tek hem de çok değişkenli analiz sonucunda, hipertansiyonun SpA süresi ile ilişkili olduğunu ve hastalık süresindeki her 5 yıllık artış için HT prevelansının artışı 1.13 kat olduğunu gösterdi (59).

2.3.1.4. Diyabetes mellitus

DM hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde major halk sağlığı sorunudur. Global Burden Disease Study, 2017 yılında tüm dünyada tip 2 DM olan kişi sayısının yarım milyarın üzerinde olduğunu tahmin etmiştir ve her yıl 22 milyon yeni vakanın tespit edildiğini göstermiştir (60). DM hastalarında mortalite ve morbiditeye neden olan en önemli komplikasyon KVH gelişmesidir (61, 62). AS hastalarında DM prevelansı %7,3-13,5 arasında değişir ve bu oran genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (53, 63-65).

2.3.1.5. Sigara

Sigara kullanımı, KVH gelişme riski açısından bir risk faktörüdür. Avrupa merkezli yapılan çalışmada sigara kullanımının 10 yıllık ölümcül KVH riskini iki katına çıkarmakla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (66). Avers ve ark. sigara kullanan ve kullanmayan kişilerde AS başlangıç yaşı, hastalık süresi veya hastalığın ortaya çıkması ile ilişkili bir fark bulamamıştır (67). Fakat, sigara kullanımı AS hastalarında daha kötü klinik gidiş, daha kötü radyolojik ve fonksiyonel sonuçlar ile ilişkilidir. Doran ve ark. da sigara kullanımı ile AS hastalarında kötü fonksiyonel sonuç arasındaki ilişkiyi göstermiştir (68).

2.3.1.6. Subklinik ateroskleroz

Endotelial disfonksiyon, plak yapısının değişmesi ve protrombotik durum inflamatuvar hastalıklarda artmış aterosklerotik yükse katkıda bulunur (69). TNF, IL-6 ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinler endotelial disfonksiyon ve aterogenezin patogenezinde rol alır (70).



Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi (71)

Damar duvarındaki değişimleri göstermek için birçok invaziv ve non-invaziv teknikler kullanılır. En sık kullanılan non-invaziv teknikler; ultrasonografi ile karotis arterin intima media kalınlığının (CIMT) ölçülmesi, nabız-dalga velositesi (PWV) ve endotel bağımlı dilatasyon (FMD)'dur (56).

CIMT, aterosklerozun tekrar edilebilir ve damar duvarındaki yapısal değişiklikleri erkenden saptayabilen bir belirteçtir. Artmış CIMT myokardial enfarktüs (MI) ve serobrovasküler olay (SVO) için bağımsız bir ön gördürücüdür (72). 60 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, artmış CIMT; AS başlangıç yaşı, hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite ve inflamatuvar belirteçler ile pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (73).

PWV, arter duvarındaki sertliği ölçen non-invaziv bir metoddur. Gelecekteki kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler mortalite ve tüm sebeplere

bağlı mortalite için güçlü bir ön gördürücüdür (74, 75). Arter duvarındaki sertleşme ve hastalık aktivitesinin araştırıldığı 24 AS hastası ve 24 kontrol grubun olduğu bir çalışmada PVW hasta grubunda belirgin derecede yüksek olduğu görüldü (76).

Endotelyal disfonksiyon, DM ve HT gibi kardiyovasküler bir risk faktörüdür (70). İnflamasyon; koagülasyon sisteminde değişiklik, artmış vazokonstriksiyon ve bozulmuş vazodilatasyona neden olur. FMD ölçümündeki bozukluk, brakial arter çapını kullanan endotelyal disfonksiyon göstergesi olan bir ölçümdür ve genel popülasyonda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (77). Sarı ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada FMD ölçümü ile ortaya çıkan bozulmuş endotel disfonksiyonu varlığının, AS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazl olduğu saptanmıştır (78).

1535 AS hastası ve 1347 normal kontrol grubunun incelendiği 35 farklı çalışmaya içeren bir meta analizde hasta grupta artmış CIMT ve PVW, azalmış FMD saptandı. Bu sonuca göre AS hastalarının subklinik ateroskleroz açısından yüksek riskli olduğu düşünülmüş, erken dönem tarama ve gerekirse tedaviye daha çok önem verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (79).

2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR

AS, aksial eklemleri ve omurgayı etkileyen inflamatuvar romatolojik bir hastalıktır (80). AS'nin eklem dışı tutulumları arasında, kardiyak tutulum prevalansı yüksektir ve AS'de ölümün başlıca nedenleri arasındadır (81, 82).

Kardiyak anormallikler, öncelikle aort kökü ve aort kapakçıklarını tutan sklerozan inflamatuvar sürecin bir sonucu olabilir. Bu inflamasyon aortik anüler dilatasyona, kapak uçlarında retraksiyona ve AY neden olabilir. Ayrıca, hastalık süreci ventriküler septuma ve atriyoventriküler noda da yayılarak iletim bozukluklarına yol açabilir (30, 39, 83). Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte miyokardiyum ve perikard tutulumu da bildirilmiştir (30, 39, 42, 84). Sistemik inflamasyon yavaş yavaş kardiyomyosit hasarına ve kalpte artmış kolajen birikimine neden olur. Bu durum SV diyastolik disfonksiyonu ve KEFKY gelişim için önemli bir risk faktörüdür (85).

Kalp döngüsü sistol (kasılma ve ejeksiyon) ve diyastol (gevşeme ve dolma) olmak üzere 2 fazı kapsar. Sistolik SV fonksiyonu, atım hacminin (her kasılmayla dışarı atılan SV hacmi) SV diyastol sonu hacmine bölünmesi ve %100 ile çarpılmasıyla elde edilen ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılarak tanımlanır. Normal sistolik SV fonksiyonu genellikle %55 ila %70'lik bir EF arasında değişir. Sistolik SV disfonksiyonu, $EF < \%50$ olarak tanımlanır (86).

KY, kalbin doku perfüzyonu ve oksijenasyon gereksinimlerini karşılamak için normal dolum basınçlarında yeterli kan pompalanmasını sağlayamamasıdır (87) KY'nin sistolik SV disfonksiyonu ve diyastolik SV disfonksiyonu olmak üzere iki farklı türü vardır. Sistolik SV disfonksiyonu, EF'de azalma ile bozulmuş kardiyak kontraktilitedir. Kardiyak genişleme ve fonksiyonel miyokardiyal kütle kaybı ile ilişkilidir (88). Ancak Diastolik SV disfonksiyonunda EF normal sınırlar içinde kalır. Ventrikül, düşük ventriküler basınçta kanı atriumdan ventrikül içine alamaz ve bu durum beraberinde kanın ventriküle dolumunda bir gecikmeye neden olur. Gecikmiş dolumu telafi etmek için atriyal basınç artar, bu durum pulmoner ve sistemik venöz dönüşü engel oluşturur (89). Diastolik SV disfonksiyon, ileri formlarında sistolik KY'ye benzer semptomlarla diyastolik kalp KY olarak kendini gösterir (90, 91). Genel popülasyonda asemptomatik diyastolik SV disfonksiyonunun klinik önemi henüz tam olarak net değildir; ancak, bazı çalışmalar bunun artmış tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (91-93). Standart doppler ekokardiyografi kullanan çalışmalarda %20 ila %49 arasında değişen oranlarda diyastolik SV disfonksiyonunun AS hastalarında sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (42, 84, 94-96). Bu veriler ışığında AS hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite nedenlerinden biri asemptomatik diyastolik SV disfonksiyonunun varlığına olabilir.

İki boyutlu transtorasik ekokardiyografi, kardiyovasküler tutulumu ancak morfolojik değişiklikler belirginleştğinde saptar; bu da artmış kardiyovasküler mortaliteden sorumludur. Bu yüzden erken kardiyovasküler tutulumu, sistolik ve diyastolik SV disfonksiyonunu teşhis etmek için farklı ekokardiyografik yöntemler kullanılarak daha ayrıntılı bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Diyastolik SV fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan

transtorasik ekokardiyografik parametreler arasında erken pik dolum hızının (E) geç diyastolik dolum hızına (A) bölünmesi (E/A oranı); deselerasyon zamanı (DT), erken diyastolik lateral anüler hız (Em) ve izovolümetrik gevşeme süresi (IVRT) yer alır (Tablo 2). Bu parametrelere göre, diyastolik LV disfonksiyonu şu 3 kategoride derecelendirilir: hafif (derece I), orta/psödo-normal (derece II) ve kısıtlayıcı (derece III) (97).

Tablo 2: SV Diyastolik Disfonksiyonunun EAE/ASE klavuzlarına Göre Derecelendirilmesi (97, 98)

Ekokardiyografik parametreler	Grade I (hafif)	Grade II (psödonormal)	Grade III (restriktif)
E/A oranı (m/s)	<0.8	0.8-1.5 (valsalva manevrası ile $\geq$ %50 düşüş)	≥ 2
DT (ms)	>200	160-200	<160
IVRT (ms)	≥ 100		<60
Em sept (cm/s)	<8	<8	<8
Em lat (cm/s)	<10	<10	<10

SV: Sol ventrikül, EAE: European Association of Echocardiography, ASE: American Society of Echocardiography, DT: Deselerasyon zamanı, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı, E: Erken pik dolum hızı, A: Geç diyastolik dolum hızı, Em: Erken diyastolik anüler hız

Alması ve ark. tarafından 2017 yılında 67 AS hastası ve yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada; AS tanılı hastalarda SV diyastolik disfonksiyon oranı, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti (%20,9'a karşılık %5,0; $P=0,026$). Ayrıca, AS'li olguların kontrol grubuna göre daha düşük SV EF vardı ($P=0,020$) ve SV sistolik disfonksiyonu (SV EF <%55 olarak tanımlandı) AS grubunda kontrol grubuna göre daha sıklıkla %20,9'a karşılık %7,5; $P=0,067$) (99).

AS hastalarında hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleri yaygındır ve AS hastalarında artmış KVH riskin önemli nedenlerinden biridir (100-102). Bununla birlikte, global longitudinal strain (GLS) ile ölçülen SV miyokard disfonksiyonu gibi subklinik kardiyak disfonksiyonun varlığının, kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış KVH riskini öngördüğü iyi bilinmektedir. Ayrıca, GLS'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, KV mortaliteyi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve malign aritmileri tahmin etmede ejeksiyon fraksiyonu gibi geleneksel LV sistolik fonksiyon ölçümlerinden daha iyi performans sergilediği gösterilmiştir (103, 104). Ayrıca düşük GLS'nin miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve KV ölüm gibi KV

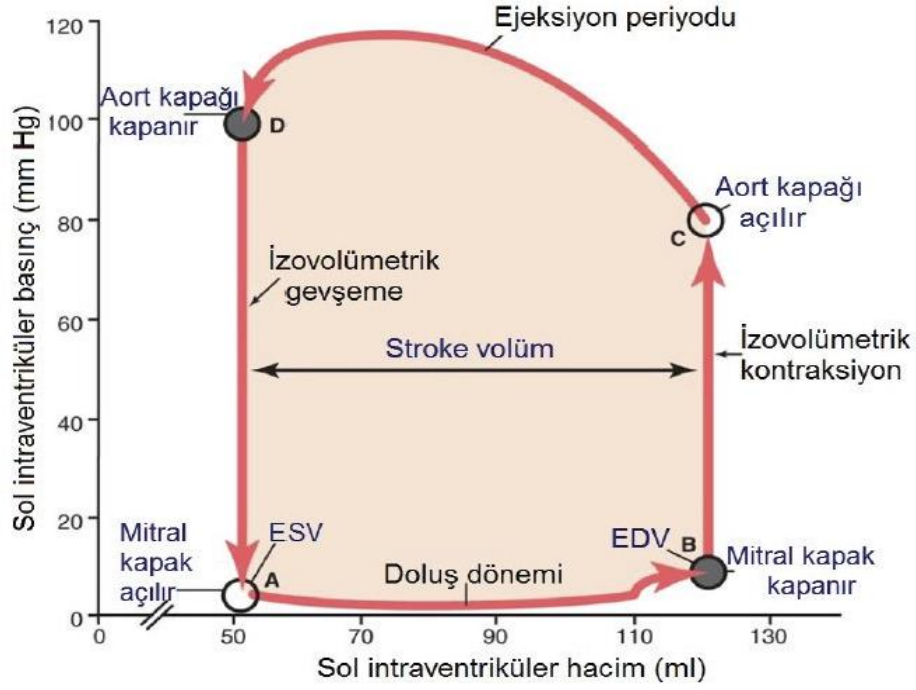
olayları tahmin ettiği gösterilmiştir (105). GLS'nin klinik uygulamada değerlendirilmesi artık kılavuzlar tarafından önerilmektedir (106), çünkü düşük GLS'nin saptanması, normal bir ejeksiyon fraksiyonuna ve yaygın geleneksel KV risk faktörlerine bakılmaksızın artmış KV mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (105).

2.5. VENTRİKÜLER-ARTERİYEL COUPLING

VAC on yıllar önce ortaya atılan bir konsepttir. Anatomik ve fonksiyonel olarak birbirine bağlı olan kalp ve arteriyel sisteminin hem istirahatte hem de egzersiz sırasında dokulara yeterli basınç ve akışı sağlayacak şekilde yapılandırıldığı fikrinden ortaya çıkmıştır (8). Bu konseptin avantajı kardiyovasküler sistemi tek ve birbirine bağlı bir sistem olarak değerlemesidir (9). Kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim son zamanlarda daha çok dikkat çekmiştir. Çünkü hem miyokardiyal hem de vasküler fonksiyonları iyileştiren müdahaleler KY ortaya çıkmasını, kalp kapak hastalığına ilerlemeyi geciktirebilir ve prognozu iyileştirebilir (10, 11).

VAC, arteriyel ve miyokardiyal fonksiyonun belirtecidir ve Ea/Ees oranı olarak ifade edilir. Ea , arteriyel elastansı; Ees ise ventriküler elastansı yansıtır (12). Ea , önyükü ifade eder ve sistol sonu basınç / atım hacmi olarak hesaplanır. Sol ventrikül Ees ise görece önyükten bağımsız sol ventrikül performansını ve ventrikül duvarının sertleşmesini ifade eder. Ees , kalbin farklı yükleme koşullarında farklı kardiyak döngülerin sistol sonu noktalarının birleşmesinden türetilen düz bir çizginin eğimine karşılık gelir. Bu çizgi, kalp hacmini 1 birim artırmak için gereken intrakaviter basıncı temsil eder; bu maksimum ventriküler sertliğin bir ifadesidir ve en iyi şekilde PV döngüsü ile temsil edilir (P : basınç, V : hacim). Suga ve ark. tarafından önerilen PV döngüsü konsepti, toplam kasılma enerjisini temsil eder ve miyokardiyal O_2 tüketimi ile ilişkilidir. PV döngüsündeki sol ventrikül değişiklikleri 4 faz içerir: (1) izovolümik gevşeme, (2) diyastol, (3) izovolümik kasılma ve (4) ventriküler sistol (Şekil 2) (107). Ees ; kontraktileteye, sol ventrikülün geometrisine ve sol ventriküldeki sertleşmeye hassastır (108). Ea ise; periferik rezistans, total vasküler kompliyans ve kalp hızı ile ilişkilidir (109). Önceki çalışmalar göstermiştir ki, Ea/Ees oranı ile hesaplanan VAC'ın optimal 0,5-

1 aralığındadır. Bu oran 1 olduğunda sol ventrikül ve arteriyal sistemin optimal düzeyde eşlendiğini ve sol ventrikül iş yükünü ideal düzeyde olduğunu gösterir (13, 14).



Şekil 2: Sol ventrikül basınç-hacim döngüsü. EDV: diastol sonu hacim, ESV: sistol sonu hacim

Chen ve ark. tarafından geliştirilen Ekokardiyografi/Doppler Tek Vuru Methodu (*Echocardiography/Doppler Single Beat Method*) Ea/Ees oranının değerlendirilmesinde altın standart ölçümdür (12). Geliştirilen formülün ve hasaplamanın rutin pratikte kullanılması için bilgisayar destekli programlar geliştirilmiştir (iElastance® - Apple iOS App). Uygulamada sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SV EF), atım hacmi (*stroke volume*), pre-ejeksiyon zamanı (PEP) ve ejeksiyon zamanı (ET) parametreleri kullanılmaktadır (110). Kullanılan parametrelerin non-invaziv olarak bir ekokardiyografi cihazı aracılığıyla elde edilmesinden dolayı en yaygın kullanılan ölçüm yöntemidir (111). Tablo 3'te VAC rutin pratikte kullanımına ilişkin farklı koşullarda oluşabilecek değerlerle beraber örnekler verilmiştir.

Tablo 3: VAC Rutin Pratikte Kullanımına Örnekler

Hasta	Yaş	SKB (MmHg)	DKB (MmHg)	EF (%)	Atım hacmi	PEP	ET	Ea	Ees	VAC
Hasta 1: Normotansif	60	113	64	57	91.87	108.42	440.98	1.11	0.92	1.2
Hasta 2: Hipertansif	60	141	68	52	57.38	116.77	441.19	2.21	1.37	1.61
Hasta 3: KEFKY	69	95	50	55	48.78	98.36	301.12	1.75	0.95	1.84
Hasta 4: DEFKY	61	94	56	39	69.05	137.19	393.45	1.23	0.6	2.03

VAC: Ventriküler-arteriyel coupling, Ea: Arteriyel elastans, Ees: Ventriküler elastans, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ET: Ejeksiyon zamanı, DKB: Diyastolik kan basıncı, PEP: Pre-ejeksiyon zamanı, SKB: Sistolik kan basıncı

2.5.1. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinde Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (DEFKY), doku hipoperfüzyonuyla sonuçlanacak şekilde kardiyak fonksiyonlar (SV EF ve atım hacmi) bozulmuştur. Bu grup hastalarda vasküler hacmi ve arteriyel yükü arttırmak için Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin aktive olur ve bu durum arteriyel elastansta (Ea) bir artışa yol açar. Artmış Ea ve azalmış Ees'nin kombinasyonu; aşırı aktifleştirilmiş sempatik aktiviteye bağlı doğrudan kardiyotoksisite ve miyokardiyal oksijen talebinin artışı ile hastada kardiyovasküler fonksiyonun daha da kötüleşmesine neden olan bir kısır döngü oluşturur (15).

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS- ELD) çalışmasında, DEFKY olan 887 yaşlı hasta incelenmiş. Beta blokör ile yapılan tedavi öncesinde ve tedaviden 12 hafta sonraki VAC, Ea, Ees ve Ea/Ees oranı ölçülmüş (ortalama EF %41,6 $\pm$ 13,5). 12 hafta sonrasında Ea düşmüş, Ees değişmemiş ve atım hacmi optimal VAC (1,7'den 1.5'e) düzeyi ise artmış (112). Aynı metodoloji Ky ve ark. tarafından tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortalite açısından kayıtlı ve izlenen 466 DEFKY hastada (ortalama EF %27) prognostik parametreler olarak kullanıldı. Bazal Ea değeri yükselmiş (1,66 mm Hg/mL), Ees belirgin şekilde azalmış (0,89 mm Hg/mL) ve VAC değeri 2,0 olarak tespit edildi. Ea ve Ea/Ees oranı aynı zamanda *New York Heart Association* (NYHA) sınıflaması ile ilişli bulunmuştur. EF, Ea ve VAC değeri; mortalite, kalp nakli, sol ventrikül destek cihazı (LVAD) ve hastaneye yatış ile ilişli bulunmuştur. Diğer yandan Ees tek başına sol ventrikül kasılma fonksiyonunu ve vasküler sistem ile

ventrikül arasındaki ilişkiyi Ea/Ees kadar güçlü yansıtmamaktadır. Bu yüzden tek başına mortalite ve morbidite ile ilişkili değildir (113).

2.5.2. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinde Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı

Korunmuş ejeksiyonlu kalp yetmezliğinin (KEFKY) tipik olarak, artmış LV duvar sertliği, bozulmuş diyastolik gevşeme ve artmış arteriyel sertlik ile karakterizedir. Yaşlı bireylerde, özellikle kadınlarda, sistemik hipertansiyon, diyabet ve obezite hastalarında sık görülen bir durumdur. Art yükteki artış O₂ tüketimindeki artışla birlikte sol ventrülül yeniden şekillenmesine, sol ventrikül hipertrofisine, diyastolik disfonksiyona ve koroner perfüzyonun azalmasına bağlı kronik subendokardiyal iskemiye yol açar (15). Arteriyel sertlik de özellikle egzersizle tetiklenen ventriküler arteriyel uyumsuzluk, ardyük bağımlı diastolik disfonksiyon ve subendokardiyal iskemiye yol açar KEEKY patofizyolojisine katkıda bulunur (114-116).

KEFKY'nin teşhisi zor olabilir çünkü SV EF belirgin şekilde baskılanmamıştır ve birçok kalp yetmezliği semptomu nispeten nonspesifiktir. Gerçekten, KEEKY şüphesi olan bir hastada diğer olası kardiyak ve kardiyak olmayan etiyolojiler dikkatle değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır. Bilinen komorbid durumların varlığına ek olarak, fizik muayene KEEKY'nin tanımlanmasını kolaylaştıran ipuçları sağlayabilir (117). *European Society of Cardiology* (ESC), KEEKY tanısı için klavuz yayınlamıştır. ESC kriterleri iki boyutlu ekokardiyografi ölçümlerini [SV boyutu, duvar kalınlığı ve kütle; sol atrium (SA) boyutu, tranmitral akım değişkenleri, doku doppler görüntüleme] ve plazma natriüretik peptit konsantrasyon ölçümünü içerir (Tablo 4) (118).

Tablo 4: European Society of Cardiology (ESC) 2021 Kalp yetmezliği Klavuzuna Göre KEFKY Tanı Kriterleri (119)

Kalp Yetmezliği Semptomları
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu $\geq$ %50
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm <97 mL/m ²
Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonunun Kanıtı
• Ortalama $e' <9$ cm/sec • $E/e' \geq 13$ • Sol atriyum hacim indeksi > 34 mL/m² • Sol ventrikül kütle indeksi ≥ 115 g/m² (erkek); ≥ 95 g/m² (kadın) • BNP ≥ 35 pg/mL ya da NT-proBNP ≥ 125 pg/mL

Ekokardiyografi/Doppler tek vuru methodu (*Echocardiography/Doppler Single Beat Method*) KEFKY hastalarında değerlendirilmiştir. KEFKY hastalarında hem Ea hem de Ees değerleri normal popülasyona göre artmış olarak saptanmıştır. İstirahat durumunda Ea normal sağlıklı popülasyona göre %18 daha yüksek, Ees ise %20 daha yüksek olarak saptanmış. Bu durum KEFKY hastalarında normal VAC değeri ile sonuçlanır. Hipertansiyon tanılı ya da KEFKY'si olan erkekler ile kadınlar karşılaştırıldığında, kadınlar daha yüksek EA ve EES değerlerine sahiptir (120). Lam ve ark. hipertansiyon tedavisinin VAC üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Tedavinin, arteriyel ve sol ventrikül sertliğini azalttığı, VAC'ı düşürdüğü, kardiyak işi azalttığı ve kardiyak etkinliği arttırdığı gösterildi, ancak bu değişiklikler kadınlarda daha azdı. VAC'ın farklı bileşenlerinin değeri göz önüne alındığında, özellikle kadınlarda, tedaviye hastalığın çok erken evrelerinde başlamak önemli görünmektedir (120).

2.5.3. Hipertansiyonda Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı

Miyokardiyal ve arteriyel fonksiyon belirteçleri arasındaki ilişki, hipertansiyon, diyabet ve enflamatuar hastalıklarda VAC'yi tanımlamak ve ölçmek için kullanılmıştır (85, 121-124). Araştırmacılar, vücut yüzey alanı ve atım hacminden bağımsız olarak toplam arteriyel uyum ile Ees arasında ters bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak hem hipertansif hem de KEFKY hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Ea/Ees (<0.6) azalmıştır (111, 123). Hipertansif hastalarda artmış ardyük Ea değerinde artışı neden olur. Eğer ventriküler pompa performansı ardyük artışı ile başa çıkabilirse, VAC bozulmuş ventriküler verimlilik pahasına korunacaktır. Bu senaryo, normal yaşlanma ve

arteriyel hipertansiyon ile ilişkili artan Ea'ya yanıt olarak Ees'deki telafi edici artışı karakterize eder. Ventrikülün telafi edebildiği limitler aşıldığında (ardükte ilerleyici artış, ventrikül iş yükünde artış gibi) VAC bozulur (125).

Lam ve ark. tarafından erken evre hipertansiyonu olan 527 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, antihipertansif tedavi VAC'ı, arter sertliğini ve SV sistolik ve diyastolik fonksiyonunu iyileştirmiştir (126). Bu çalışmada, Ea/Ees oranındaki değişiklikler, EF, *stroke work indeksi*, SV verimliliği ve mitral E/e' 'deki değişikliklerle ters orantılıydı. Ayrıca, 6 aylık antihipertansif monoterapiden sonra Ea/Ees oranında (VAC) düzelme, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) ve dihidropiridin kalsiyum antagonistleri ile iyileşen SV fonksiyonu ve SV hipertrofinin gerilemesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (127).

2.5.4. Sistemik İnflamatuvar Hastalıklarda Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), AS, psöriyazis, gut ve orta ve büyük damar vaskülitleri; ateroskleroz, subklinik SV işlev bozukluğu ve artmış kardiyovasküler olay riski ile karakterizedir (127-129). VAC ile ilgili olarak, sistemik inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres arter sertliğinde bir artışa neden olabilir, bu da miyokardiyal sertleşmeye paralel olarak Ea değerinde artışa yol açar (85).

Antiinflamatuvar tedavinin ventriküler-arteriyel ayrışmayı (*ventricular – arterial decoupling*) hafiflettiği gösterilmiştir. RA hastaları üzerinde yapılan çift-kör, çapraz bir çalışmada, anakinra (bir rekombinant interleukin (IL)-1 reseptör antagonisti) enjeksiyonu, arteriyel kompliyans, sistemik vasküler dirençte ve E/E' 'de iyileşme ile sonuçlanmıştır (128).

2.5.5. Sepsis ve Septik Şok durumunda Ventriküler-arteriyel Coupling Kullanımı

Sepsis ve septik şok, hemodinamik yönetim açısından kritik bakım gerektirir. Sepsiste hemodinamik bozukluklar sıklıkla kardiyovasküler fonksiyonun tüm bileşenlerini içerir. Değişken derecelerde kardiyak disfonksiyon ve periferik vazomotor tonus kaybı ile karakterize edilirler (130). Her iki fenomen

de miyokardiyal performans ile periferik vasküler fonksiyon arasındaki etkileşimi etkileyebilir. Dolayısıyla, VAC'ı değerlendirmek sepsis ve septik şokun yönetiminde kullanılabilir.

Guarracino ve ark. 25 septik şoklu ve 25 non-septik hastadan yoğun bakım ünitesine kabul edildiğinde hemodinamik verileri karşılaştırdı (131). Bu hastalar ilk sıvı resüsitasyonundan sonra, fakat vazoaktif tedaviye başlamadan önce, incelenmiştir. VAC, tek atım yöntemiyle Ees tahmini ve periferik Ea birleştirilerek incelenmiştir. Ventriküler-arteriyel uyumsuzluğu, $Ea/Ees >1,36$ olarak tanımlandı. Septik şok hastalarında daha düşük Ea [1,4 (1,1–1,48)- 2,3 (2,02–2,45) mmHg/mL, $P<0,0001$] ve aynı zamanda orantılı olarak daha düşük Ees [0,7 (0,59–1,1) vs. 2,1 (1,57–2,3) mmHg/mL, $P<0.0001$] tespit edildi. Dolayısıyla VAC, septik olmayan grupla karşılaştırıldığında septik hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti [1.81 (1.49–2.03) ve 1.07 (0.95–1.18), $P=0.01$]. Bu klinik çalışma, septik şokun, esas olarak bozulmuş bir SV performansı ile ilgili olan bir ventriküler-arteriyel uyumsuzluk ile ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmaydı.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Yapmış olduğumuz bu çalışma prospektif, kesitsel nitelikte bir çalışmadır.

3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışma için 20.03.2023 ile 10.07.2023 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve romatoloji polikliniği tarafından AS tanısı almış olan 62 hasta (n=62) ve cinsiyet, yaş açısından uyumlu olacak şekilde oluşturulan kontrol grubuna 47 gönüllü (n=47) dahil edildi. Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 16.03.2023 tarihinde 2023/83 no'lu onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilerek hastalardan yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uyumlu idi.

3.3. Örneklem ve Evren

Çalışmaya; çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve onam veren, romatoloji polikliniği tarafından modifiye New York kriterlerine göre (132) AS tanısı almış ve bu tanı ile izlenen, çalışmanın yapıldığı tarihlerde kardiyoloji polikliniğine başvuran ve tetkik istenen; dışlanma kriterlerini karşılayan hastalar dışında tüm hastalar dahil edildi. 18 yaş altı, kalp yetmezliği ($EF < 40\%$), ciddi böbrek yetmezliği ($eGFR < 30 \text{ ml/dk/1.7 m}^2$), orta ve üzeri kalp kapak hastalığı ve malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya katılan hastaların isim, cinsiyet, yaş, boy ve kilo bilgileri alındı. Hastaların özgeçmişleri sorgulanarak ek hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı (KAH) varlıkları sorgulandı. Bunlara ek olarak hastaların kardiyovasküler hastalık yönüyle aile öyküsü varlığı, sigara içme durumları sorgulandı. Bu bilgiler hastalar ile yüz yüze görüşülerek edildi.

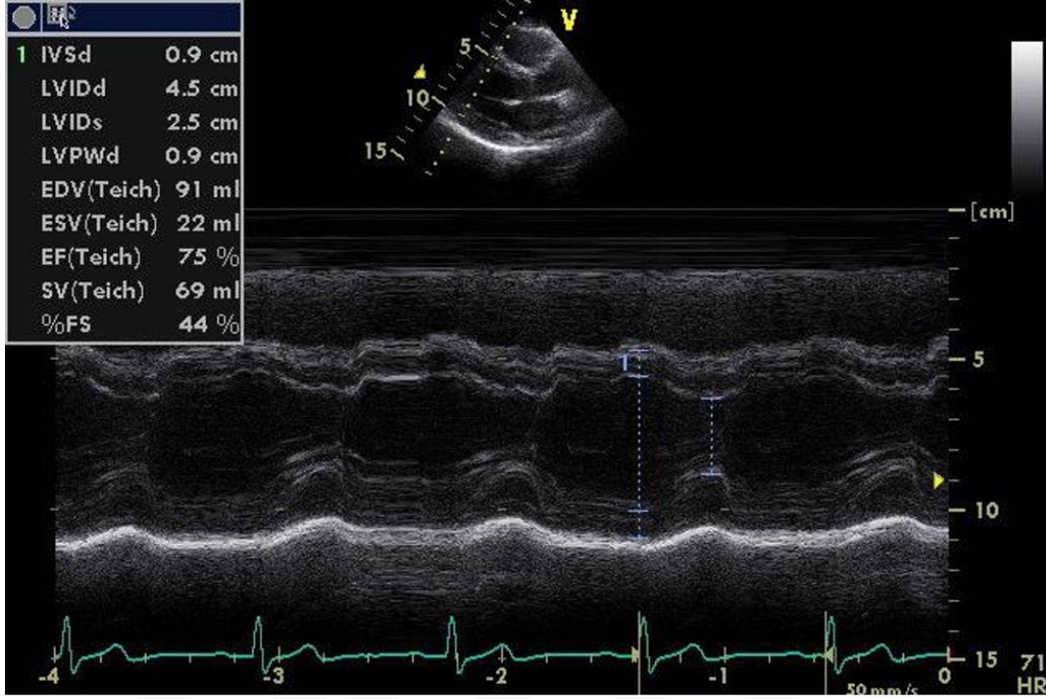
Çalışmaya dahil olanların kardiyoloji polikliniği tarafından rutin olarak istenen elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve temel kan tetkikleri değerlendirildi.

Birinci derece yakınlarında KAH varlığı olması aile öyküsü varlığı durumu olarak kabul edildi. Antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yüksekliğinin var olması durumunda hastalar hipertansif hasta olarak kabul edildi. Diabetes Mellitus tanısı için, önceden konulmuş tanısının olması veya tanı almamış olsa dahi laboratuvar değerlerinde HbA1c $\geq$ 6,5 veya açlık plazma glukozu (PG) $\geq$ 126 mg/dl olması tanı kriteri olarak kabul edildi. Hiperlipidemi tanısı varlığı hekim tarafından tedavisi başlanmış olması ya da tetkiklerinde LDL>130 mg/dl veya total kolesterol>200 mg/dl saptanması durumlarında kabul edildi. Günde en az bir sigara adet içilmesi sigara içiciliği olarak kabul edildi.

3.4. Ekokardiyografi Değerlendirilmesi

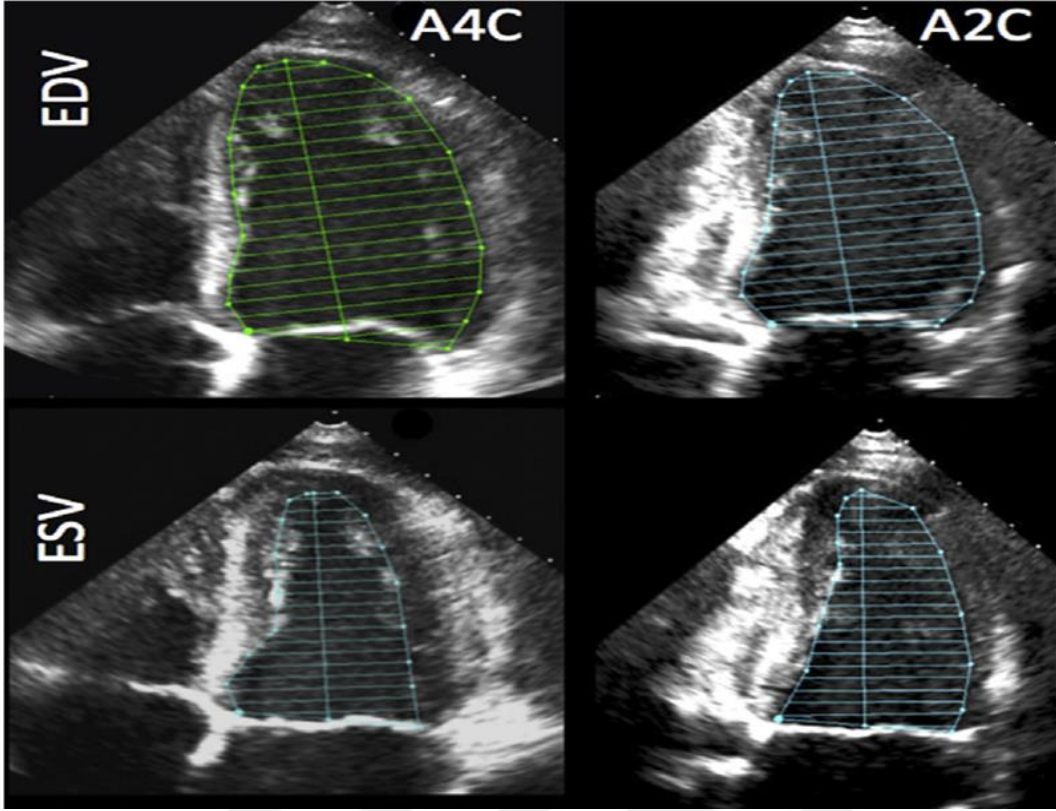
Çalışmaya dahil olan hasta grubu ve kontrol grubunda yer alanların EKO görüntülemesi iki boyutlu ekokardiyografi cihazı 1 ila 5 MHz X5-1 dönüştürücülü Philips Epiq 7 sistemleri (Philips Medical Systems, Andover, MA) kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyet'i kılavuzlarınca belirlenen (106) şekilde deneyimli bir hekim tarafından yapıldı. Sol lateral dekübit pozisyonunda parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk (A4C), apikal beş boşluk (A5C), apikal üç boşluk (A3C) ve apikal iki boşluk (A2C) görüntüleri ekokardiyografi cihazının dahili saklama alanına kaydedildi. Tüm EKO süreci boyunca tek lead elektrokardiyografi kaydı sürekli olarak alındı.

Parasternal uzun aks görüntüsünde mitral kapağın altındaki kordalar seviyesinde M-mod yardımı ile sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, EDV, ESV, diyastol sonunda interventriküler septum (IVS) ve SV posterior duvar (PW) kalınlığı ölçüldü (Şekil 3). Parasternal uzun aks görüntüsünde M-mod aort köküne dik olacak şekilde hizalarak atriyal diyastolde SA çapı ölçüldü. SV EF cihaz tarafından M-mod yöntemi ile otomatik olarak hesaplandı.



Şekil 3: M-mod yardımı ile SV sistol sonu ve diyastol sonu çapları, EDV, ESV, IVS ve PW kalınlığı ölçümü

Sol ventrikül hacmi için ölçümler, sol ventrikül boşluğunun kavite duvarının taranmasıyla yapıldı. Bu ölçümler, sırasıyla her bir görünümde en büyük ve en küçük görünür alanlar olarak tanımlanan, diyastol sonu (EKG’de QRS kompleksinin başlangıcı) ve sistol sonu (EKG’de T dalgasının bitişi) apikal dört ve iki boşluk görünümünde yapıldı. Papiller kaslar ve trabeküller izleme dışında tutulur ve kavitenin bir parçası olarak kabul edildi. Tarama, mitral kapak annulus seviyesinde SV boyunca yatay bir çizgi çizilerek tamamlanır. Modifiye Simpson yöntemi olarak tanımlanan bu yöntem ile EDV, ESV SV EF hesaplandı (Şekil 4). Her iki ölçüm metodunun ortalaması alındı. Atım hacmi (*stroke volume*), EDV- ESV olarak hesaplandı.



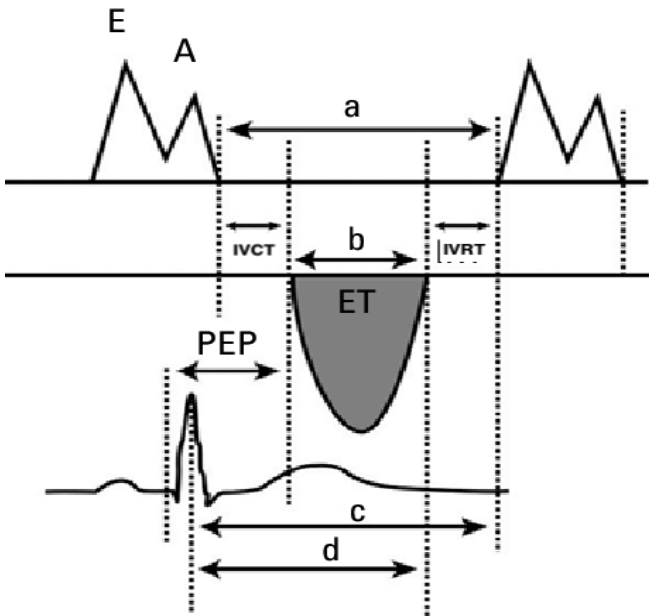
Şekil 4: Modifiye Simpson yöntemi ile A4C ve A2C görüntülerinde EDV ve ESV hesaplanması

Apikal dört boşluk pencereden; gain ayarı yapıldıktan sonra Doku Doppler değerlendirilmesi (TDI) yapıldı. Septal, lateral ve triküspit lateral duvar sistolik velosite (S'), erken (E') ve geç (A') diastolik velositeleri ölçüldü.

Transmitral akım değişkenleri [IVRT, izovolümetrik kasılma zamanı (IVCT), ET, PEP, DT, mitral E dalgası, mitral A dalgası], mitral kapak uçları seviyesine yerleştirilmiş nabız dalga dopler (PW Doppler) aracılığı ile ölçüldü. PEP, sol ventrikülün elektriksel depolarizasyonu (EKG'de QRS dalgasına karşılık gelir) ile ventriküler ejeksiyonun başlangıcı arasında geçen süre olarak ölçüldü ve bu değer kalp kapakçıkları kapalıyken SV kasılma periyodunu temsil eder. ET, aort kapağının açılması ve aort kapağının kapanması arasında geçen süre (SV'ün kanı aorta pompalandığı sistol fazı) olarak ölçüldü. (Şekil 5 ve Şekil 6).



Şekil 5: Transmitral akım değerlendirilmesi; E dalgası, DT, A dalgası, E/A oranı ölçümü



Şekil 6: Transmitral akım değerlendirilmesi; PEP, IVRT, IVCT, ET ölçümü (133)

VAC değerinin hesaplanması için EKO öncesinde hasta grubu ve kontrol grubunda yer alanların kan basıncı OMRON M2 Basic marka otomatik tansiyon aleti ile non-invaziv olarak brakiyal arterden ölçüldü. Daha sonrasında kan basıncı ve EKO'dan elde edilen veriler kullanılarak [sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), SV EF, atım hacmi, PEP ve ET] Chen ve ark. tarafından geliştirilen Ekokardiyografi/Doppler Tek Vuru Methodu (*Echocardiography/Doppler Single Beat Method*) algoritmasına dayanan bilgisayar destekli bir uygulama aracılığıyla (iElastance© - Apple iOS App) Ea, Ees ve VAC (Ea/Ees oranı) değeri hesaplandı. Ea/Ees oranı ile hesaplanan VAC'ın optimal 0,5-1 aralığındadır. Bu oran 1 olduğunda sol ventrikül ve arteriyal sistemin optimal düzeyde eşlendiğini ve sol ventrikül iş yükünü ideal düzeyde olduğunu gösterir (13, 14). Elde edilen değerler AS grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

3.5. Elektrokardiyografi Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil olan hasta grubu ve kontrol grubunda yer alanların 12 derivasyonlu EKG kayıtları 10 dk istirahat sonrasında 20 mm/mV amplitüt ve 50 mm/sec hızda standart sırt üstü pozisyonda alındı. EKG'leri bilgisayar destekli bir uygulama yardımıyla (EP Calipers© - Apple iOS App) değerlendirildi.

3.6. İstatiksel Analiz

Hastalar hesaplanan VAC değeri ortalama düzeyine göre ($VAC=0.884$) $\geq$ VAC Ortalama ve $<VAC$ Ortalama olarak iki gruba ayrıldı. Devamlı değişkenler mean $\pm$ standard deviation, kategorik değişkenler yüzdelik olarak verildi. Normal dağılımın belirlenmesinde visual (histograms, probability plots), analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) yöntemleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler median (25% Persantil-75% Persantil) şeklinde verildi. Normal dağılım gösteren değerlerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U-test testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square veya Fisher's exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.005 olarak kabul edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren parametrelerin artmış VAC düzeyini belirlemedeki etkinliğini ortaya koymak için önce univariate logistik regresyon ardından bu

analizdede de anlamlılığı devam eden parametrelei multivariate logistik regresyon analiziyle (backwar metody) değerlendirdik. Analiz için SPSS (Version 19.0, Inc., Chicago, IL) kullandık.



4. BULGULAR

Bu çalışma için 20.03.2023 ile 10.07.2023 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve romatoloji polikliniği tarafından AS tanı almış olan 62 hasta (n=62) ve cinsiyet, yaş açısından uyumlu olacak şekilde oluşturulan kontrol grubuna 47 gönüllü (n=47) dahil edilmiştir. Hastaların bazı demografik Tablo 5'te verilmiştir.

Hastaların %41,9'si (n=26) kadın, %58,1'i (n=36) erkektir (Şekil 7). Yaşları 23 ile 72 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $43,32 \pm 12,06$ olarak bulunmuştur.

Tablo 5: Hastaların Yaş Bilgileri

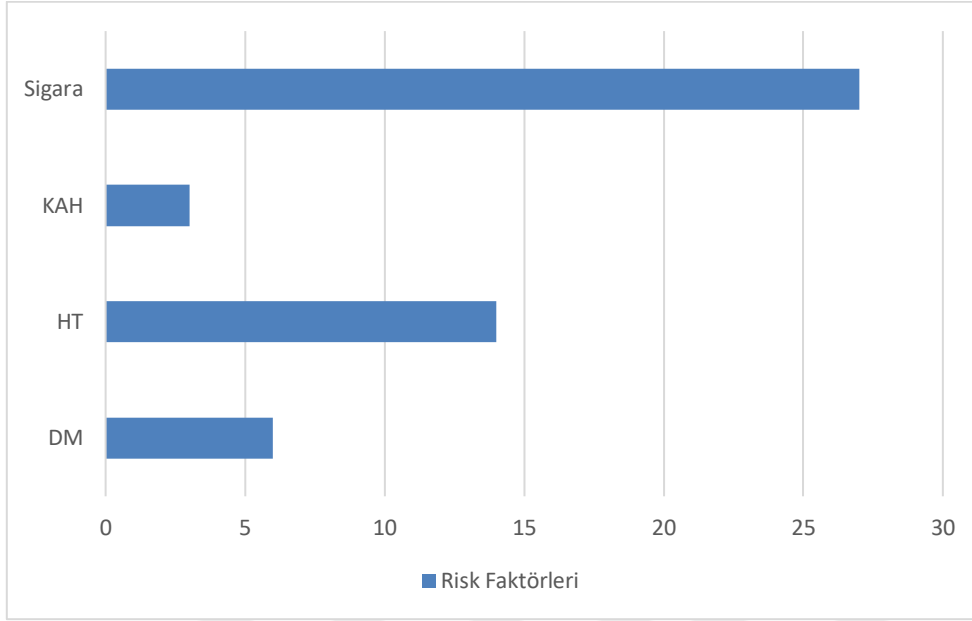
	Mean $\pm$ SD	Medyan (Min-Max)
Yaş	43,32 $\pm$ 12,06	40,50 (23-72)

Mean: ortalama, SD: standart sapma, Min: minimum değer, Max: maksimum değer



Şekil 7: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların %9,7'sinde (n=6) diyabet, %22,6'sında (n=14) hipertansiyon, %4,8'inde (n=3) KAH tanısı varlığı bulunmaktadır. Hastaların %43,5'si (n=27) sigara kullanmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastaların sayısı

Hastaların vital bulguları ve ejeksiyon fraksiyon değerleri (EF) tablo 6'da verilmiştir. Çalışmamızda 62 AS tanılı hastaların ortalama EF değerleri %61,13±3,78 iken, en düşük EF değeri %53,8 ve en yüksek EF değeri %69,9 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Kan Basıncı, Kalp Hızı ve EF Değerleri

	Mean±SD	Medyan (Min-Max)
<i>Diyastolik Kan Basıncı</i>	73,42±10,55	70 (55-100)
<i>Sistolik Kan Basıncı</i>	117,21±15,03	115 (95-160)
<i>EF</i>	61,13±3,78	61,05 (53.8-69.9)
<i>Kalp hızı</i>	73,50±14,01	73,50(52-110)

EF: Ejeksiyon fraksiyon değeri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların temel hemogram değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Hemogram Parametreleri

	Mean±SD	Medyan (Min-Max)
HGB	13,84±1,71	14,20 (9,7-17,9)
WBC	7,092±2,66	7,51 (3,67-18,25)
Lenfosit	2,46±0,67	2,44 (1,04-4,13)

HGB Hemoglobin, WBC: Beyaz kan hücresi,

Çalışmamıza dahil edilen hastaların bazı biyokimyasal parametreleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

	Mean±SD	Medyan (Min-Max)
Glukoz	98,97±20,65	95 (70-196)
Kreatinin	0,78±0,17	0,79 (0,47-1,21)
eGFR	104,48±16,89	109 (68-132)
CRP	7,10±6,50	5 (1,26-36,40)
Total Kolesterol	200,71±43,01	196 (72-316)
TG	134,88±72,80	123 (14-382)
LDL	123,75±36,04	123 (47-218)
HDL	50,06±11,09	49,2 (31,70-73,20)

eGFR: glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, TG: Trigliserid, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hastaların %8,1’i (n=5) beta bloker, %12,9’u (n=8) kalsiyum kanal blokörü, %20,96’sı (n=13) ACEİ veya ARB grubu ilaç, %16,1’i (n=10) diüretik, %8,1’i (n=5) statin ve %4,8’i (n=3) oral antidiyabetik ya da insülin kullanmaktadır. Hastaların ilaç kullanım durumuna ait veriler tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların İşlem Öncesi İlaç Kullanımı

	n (sayı)	% (yüzde)
Beta Blokör	9	12,9
KKB	8	12,90
ACEİ/ARB	13	20,96
Diüretik	10	16,1
Statin	5	8,1
OAD/İnsülin	44	23,15

KKB: Kalsiyum kanal blokörü, ACEİ/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokörü, OAD: Oral Antidiyabetik

VAC değerine göre hastalar ve kontrol grubundaki kişileri, ortalamanın altında kalanlar (n=70) ve üstünde kalanlar (n=39) olmak üzere iki gruba ayırdık. İki grubun demografik ve labaratuvar verilerini univariate analizle karşılaştırdığımızda (Tablo 10 ve 11) VAC değeri ortalamanın üzerinde olan grupta AS'li hasta oranı daha yüksek; SKB, DKB, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri daha düşüktü. Her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasada SVEF (p=0.067) ve dislipidemili hasta oranı (p=0.069) VAC düzeyi artmış grupta daha düşüktü.

Tablo 10: VAC ortalama değerin altındaki ve üstündeki hastaların demografik verileri

	VAC <Ortalama (n=70)	VAC ≥Ortalama (n=39)	p
Erkek cinsiyet n (%)	43(61.4)	25(64.1)	0.474
Yaş (yıl)	42.6±10.8	43.6±13.4	0.632
Ankilozan Spondilit	24(34.3)	38(97.4)	<0.001*
KAH n (%)	6(8.6)	3(9.2)	0.591
VKİ	27.6±4.7	28.2±5.8	0.574
SKB(Ofis) (mmHg)	125.4±19.1	117.1±16.6	0.026*
DKB(Ofis) (mmHg)	80±10.9	72.3±11.1	0.001*
DM n (%)	5(7.1)	4(10.3)	0.409
LVEF (%)	64.8±13.1	60.7±3.3	0.067
HT n (%)	14(20)	9(23.1)	0.442
Dislipidemi n (%)	35(50)	13(33.3)	0.069
Sigara n (%)	27(38.6)	16(41)	0.480
Beta Blokör n (%)	6(8.6)	4(10.3)	0.510
KKB n (%)	7(10)	7(17.9)	0.295
ACE/ARB n (%)	12(17.1)	8(20.5)	0.424
Diüretik n (%)	7(10)	6(15.4)	0.295
Statin n (%)	5(7.1)	3(7.7)	0.596
OAD/İnsülin n (%)	4(5.7)	3(7.6)	0.348

KAH: Koroner arter hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diaistolik kan basıncı, DM: Diabetes Mellitus, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, HT: Hipertansiyon, HT: Hipertansiyon, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, OAD: Oral antidiyabetik

*istatistiksel olarak anlamlı, p<0.001

Tablo 11: VAC ortalama değerin altındaki ve üstündeki olanların laboratuvar bulguları

	VAC <Ortalama (n=70)	VAC ≥ Ortalama (n=39)	p
WBC	7.3±1.7	8.2±3.1	0.053
Lenfosit	2.3±0.6	2.5±0.6	0.218
CRP	3.9(2.6-6.4)	5(3.1-7.8)	0.101
Hemoglobin	14.2±1.7	13.9±1.8	0.388
Glukoz	98.6±29.9	101.2±23.8	0.649
Kre	0.8±0.17	0.81±0.16	0.723
eGFR	104.2±15.9	102.3±18.2	0.596
Total Kolesterol	211.5±46.4	192.8±43.4	0.046*
LDL	138.9±40.3	117.6±37.1	0.009*
HDL	46.8±11.1	49.2±11.3	0.310
TG	161.9±101	129.1±75.7	0.092

WBC: Beyaz kan hücresi, Kre: Kreatinin, eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, CRP: C-reaktif protein

*istatistiksel olarak anlamlı, $p < 0.001$

Univariate analizde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gösteren parametreleri önce univariate sonra multivariate logistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde AS'nin (OR=55.1, CI%95 6.847-443.1; $P < 0.001$) artmış VAC düzeyiyle bağımsız ilişkili olduğunu bulduk (Tablo 12).

Tablo 12: İstatistiksel olarak farklılık gösteren parametrelerin univariate ve multivariate logistik regresyon analizi

	Univariate 95% CI			Multivariate 95% CI		
	OR	Lower-Upper	p	OR	Lower-Upper	p
Ankilozan Spondilit	72.8	9.414-563.5	<0.01	55.1	6.847-443.1	<0.001*
SBP	0.971	0.947-0.997	0.029			
DBP	0.936	0.899-0.975	0.001	0.98	0.933-1.031	0.440
Total Kolesterol	0.991	0.982-1.001	0.053			
LDL	0.985	0.074-0.997	0.012	0.98	0.973-1.003	0.123

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diaastolik kan basıncı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sonucunda AS'nin artmış VAC düzeyiyle bağımsız ilişkili olduğunu bulduk.

VAC, miyokardiyal kontraktıl fonksiyon ile arteriyel dolaşımın karşı koyduğu yük arasındaki etkileşimi karakterize eder. Bu etkileşim kardiyovasküler performansı ve etkinliği tanımlar ve ventriküler ve arteriyel elastanslar ilişkilendirilerek analitik olarak tanımlanabilir. VAC hesaplanması, ventriküler basınç ve hacimlerin invaziv ölçümlerini gerektirmesine rağmen, Ees ölçümüm için invaziv olmayan yöntemler ve Ea'nın periferik tahmin hesaplaması geliştirilmiştir. Bu non-invaziv yöntemler sınırlı da olsa, kritik hastalardaki potansiyel uygulamaları gösterilmiştir. VAC, kardiyovasküler sistemin nasıl çalıştığını anlamak için köklü ve değerli bir araç olsa da yoğun bakım uygulamaları arasına girmesi konusunda umut verici adımlar atılmaktadır (134). Önceki çalışmalar göstermiştir ki 15 yıldan daha uzun süre hastalık varlığı olarak tanımlanan uzun süreli AS varlığında kardiyak tutulum daha sık görülmektedir (135). Bu bağlamda, kardiyak tutulumu varlığına işaret eden patolojik değişiklikleri AS erken aşamalarında tespit etmek klinik fayda sağlamaktadır. Bu çalışmada erken kardiyak tutulumu tespit etmek için kullanılabilecek yöntemlerden biri olan VAC hesaplaması kullanıldı.

SVEF, kalp fonksiyonunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan indekstir. Bununla birlikte, miyokard liflerinin dağılımı SV duvarı boyunca tekdüze değildir ve kalp kası liflerinin düzeni 3 yönde görülmüştür: uzunlamasına, enine ve eğik. Çeşitli kardiyak patolojilerde uzunlamasına fonksiyonun radyal/çevresel indeksler değişmeden önce değiştiği bilinmektedir; bu nedenle, uzunlamasına miyokardiyal fonksiyonun analizi, LVEF etkilenmeden önce LV sistolik fonksiyonundaki subklinik bozulmanın teşhisinde yardımcı olabilir (136).

VAC ile SVEF arasındaki ilişki matematiksel olarak $SVEF = Ees / (Ees + Ea)$ olarak tanımlanabilir. VAC parametresi olarak SVEF'in bu ifadesi, sağlıklı insanlarda ortalama SVEF değerinin neden genellikle %65 civarında olduğunu açıklar. Fizyolojik koşullarda kardiyovasküler sistem maksimum SV etkinliğine yakın çalıştığı için VAC 0,5 ($Ea=1$, $Ees=2$) ve $SVEF = \%67$ olmalıdır (137).

Klasik kalp merkezli basınç-akış modelini tamamlayan VAC kavramı, bütünleşmiş bir basınç-hacim ilişkisinden ventriküller ile büyük arterler arasındaki etkileşimleri tanımlar (138-140). SV ve arteriyel sistem, ventrikül elastanslarıyla tanımlanır [örn. ventriküler elastans (Ees), arteriyel elastans (Ea)] ve VAC, Ea/Ees oranıyla tanımlanır (139). Kardiyovasküler sistemin etkinliği ve etkinliği, kalp ve damar sistemi arasındaki düzenlenmiş etkileşimlerin sonucudur. Akut dolaşım yetmezliği olan hastalarda optimal hemodinamik müdahale, kardiyovasküler sistem için en düşük enerji maliyeti (yüksek verimlilik) ile etkinliği artıracaktır (141).

Kardiyoloji çalışmaları, VAC'ın özellikle SV fonksiyonu değiştirildiğinde enerjik maliyeti açıklayan bir parametreyi temsil edebileceğini göstermiştir (142, 143). VAC hasta sonuçlarıyla ilişkili hemodinamik bir parametre olduğuna dair açık kanıtlar vardır (142, 144-146).

AS gibi kronik inflamatuvar hastalıklar KVVH için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (147-149). Klinik KVVH'den önce kalp ve arterlerde subklinik değişiklikler olduğu ve bu tür subklinik organ hasarının varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (150-154). AS, genel popülasyonla karşılaştırıldığında ateroskleroz, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve bu, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla tam olarak açıklanamamaktadır. AS'li hastalarda aterosklerotik hastalık patogenezinde kronik inflamatuvar süreç ve otoimmunitenin rol oynayabileceği belirtilmektedir (155). Ateroskleroz kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu, aterojenez sürecindeki kritik erken adımdır ve genellikle arter sertliği ölçülerek değerlendirilir (156). Asemptomatik bir popülasyonda klinik bulgu vermeden önce subklinik aterosklerotik vasküler değişikliklerin tanınması, risk sınıflandırması ve en sonunda KVVH'nin önlenmesi için önemlidir. Arteriyel sertlik; vasküler hasar ve aterosklerozun en erken belirtilerinden biridir (157). Demir ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan, 60 AS hastası ile 60 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmanın ana bulgusu, geleneksel KVVH risk faktörleri hariç tutulduğunda AS'li hastalarda PWV ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı

(EYDK) değerlerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olmasıdır (158). Bu durum AS hastalarından KVH göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Klinik pratikte, AS hastalarında kardiyak tutulumu ait semptomlar nadiren görülmektedir. AS hastalarında görülen en karakteristik kardiyovasküler bozukluklar ise ileti anormallikleri, genişlemiş aort kökünün neden olduğu AY ve daha az sıklıkta olmak üzere perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığıdır (5). AS hastalarında karakteristik kardiyovasküler lezyonların haricinde myokardiyal tutulum, özellikle sol ventrikül disfonksiyonu, oluşabilir.

Ribeiro ve ark. aşikar kardiyak semptomu olmayan ve AS tanılı 28 hastayı incelediğinde hastaların 5'inde sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül kontraksiyonunda azalma ve anormal sistolik zaman aralığı tespit etmiştir (41). Brewerton ve ark. tarafından yapılan ve 30 AS hastasının yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kişi ile karşılaştırıldığı çalışmada, myokard dokusundaki aşırı bağ doku artışı ile ilişkili olarak sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir (42). Van Eijk ve ark. AS hastalarında endotele bağlı vazodilatasyon ve kapiller rekrutmentin neden olduğu bozulmuş mikrovasküler fonksiyon saptanabileceğini bildirmiştir (159). Kronik inflamasyonun AS hastalarında erken KAH gelişmesi neden olabileceği düşüncesiyle 2015 yılında yapılan, 5 tane retrospektif kohort çalışması ve 5 tane kesitsel çalışmayı içeren bir meta-analizde AS hastalarındaki KAH riski AS hastası popülasyonda incelendi. AS hastalarında KAH riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu [havuzlanmış risk oranı 1.41 (%95 CI: 1.29-1.54)] gösterdi. Alt grup analizi, kohort ve kesitsel çalışmalar için sırasıyla 1,36 (%95 CI: 1,31-1,41) ve 2,08 (%95 CI: 1,28-3,40) havuzlanmış risk oranlarıyla her iki çalışma türü için de istatistiksel olarak anlamlı bir artmış KAH riski ortaya koydu (160). Almasi ve ark. tarafından 2017 yılında 67 AS hastası ve yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada; AS tanılı hastalarda SV diyastolik disfonksiyon oranı, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti (%20,9'a karşılık %5,0; P=0,026). Ayrıca, AS'li olguların kontrol grubuna göre daha düşük SV EF vardı (P=0,020) ve SV sistolik disfonksiyonu (SV EF <%55 olarak tanımlandı) AS grubunda kontrol grubuna göre daha sıkı (%20,9'a karşılık %7,5; P=0,067) (99). Bu çalışmalardan farklı olarak Güneş ve ark. tarafından

yapılan çalışmada SV ve SA ait ölçümler, aort kökü ölçümü ve SV EF (63.5 ± 3.4 'e karşılık 63.4 ± 2.5 ; $p=0.956$) her iki grup arasında benzerdi (161). 2018 yılında 55 hasta ile yapılan bir kesitsel çalışmada ise AS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında SV EF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla 58.27 ± 1.8 karşılık 59.80 ± 2.10 ; $p=0.008$) (162). 2019 yılında yapılan, Norveç merkezli, 106 AS hastası ve eşleştirilmiş 106 kontrol grubunu içeren bir kohort çalışmada SV EF her iki grupta da normal olarak saptandı (sırasıyla 66 ± 6 karşılık 67 ± 5) ($p=0,05$) (163). SV diyastolik disfonksiyonu patogenezi çok faktörlüdür ve henüz bilinmemektedir. İlk olarak AS'de varolan sistemik inflamasyonun SV diyastolik disfonksiyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. İnflamasyonun bir dizi potansiyel patofizyolojik mekanizma ile SV'yi etkilediği ve SV işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (85, 164). İkinci olarak, kapak patolojileri ve inflamasyona bağlı aşırı basınç yüklenmesi intrakardiyak SV hipertrofisine katkıda bulunabilir. Hipertrofik kalp genişlemeye başladığında gevşeme yeteneği azalabilir (165). Aksine Türkmen ve ark. tarafından yapılan çalışmada IVS ölçümleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir (166). AS'li hastalarda SV diyastolik disfonksiyonu prevalansı artmış olup bu durum sistemik inflamasyon süreci nedeniyle olabilir. Çünkü sistemik inflamasyon yavaş yavaş kardiyomiyositlere zarar verir ve miyokardda artan kollajen birikimine neden olur (166). Amiloidoz, aort yetmezliği, iletim bozuklukları ve mitral kapak yetmezliği de AS'li hastalarda SV diyastolik fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunabilir (30, 42).

Crowley ve ark tarafından yapılan çalışmada, KVH olmayan 59 AS hastasının 12'sinde (%20) anormal diyastolik dolum paterni izlendi. Bunların 7 tanesi $E/A < 0.9$ olması ile, 2 tanesi uzamış DT ve IVRT süresi ile ve 3 tanesi restriktif dolum paterni ile karakterize edildi (94). Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilirken EAE ve ASE klavuzlarını göz önünde bulunduran iki ayrı çalışmada diyastolik disfonksiyonun AS hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Acar ve ark. (167) tarafından yapılan çalışmada 40 AS hastasının 12'sinde (%30) ve kontrolün grubundaki 42 kişiden 5'inde (%12), Okan ve ark. (160) tarafından yapılan çalışmada 49 AS hastasının 22'sinde (%45) ve kontrol grubundaki 33 kişinin 6'sında (%18) diyastolik disfonksiyon gösterilmiştir.

Brunner ve arkadaşları AS hastalarında diyastolik ventriküler fonksiyonu yansıtan mitral E/A oranının normal popülasyondan düşük olduğunu gösterdi (29). Türkmen ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada da AS hastalarında mitral E/A oranı anlamlı olarak düşüktü (166). Gould ve ark. KVH dışlanan 18 ila 45 yaş aralığındaki 21 AS hastası ile 24 sağlıklı kontrol grubunu değerlendirdi. Bilinen hiçbir kardiyak komplikasyon öyküsü olmayan AS hastalarında diyastolik disfonksiyon ve SV kompliyansında belirgin bir azalma olduğunu öne sürmüşlerdir. Aksine AS hastalarında kontrollere göre SVEF açısından fark yoktu (43). Yıldırım ve ark. 88 AS hastasını ve 31 sağlıklı kontrol grubunu incelediği çalışmada, E dalga velositesi ve E/A oranını daha düşük; DT ve IVRT ise daha uzun olarak tespit etmişlerdir. Bu veriler ışığında sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde bozulduğunu bulmuşlardır (44).

AS hastaları ile yapılan çalışmaların çoğunda kontrol grubuna göre daha düşük HDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır (49-51). Bu durumun aksinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Rosner yapmış olduğu bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında normal HDL kolesterol düzeyi tespit etmiştir (52). Dahası, İsveçli bir grup tarafından yapılan çalışmada, dislipidemi prevalansının AS hastalarında artmadığı gösterilmiştir (53). Güneş ve ark. tarafından yapılan çalışmada, AS ve normal hasta grubu arasında VKİ, SKB, DKB, total kolesterol, LDL, HDL ve TG değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamış (161). 2018 yılında Özen ve ark. tarafından çalışmada dislipidemi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (162). Bizim çalışmamızda da VAC değeri ortalamanın üzerinde olan hastalarda dislipidemi oranı düşük bulunmuştur. Ayrıca VAC değeri ortalamanın üstünde olan grupta SKB ve DKB ortalamsı daha düşük bulundu. Bu çelişkili bulgular daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Haroon ve ark. tarafından 21473 AS hastasını ve 86606 kontrol grubunu içeren retrospektif kohort çalışmasında, AS'li hastalarda hipertansiyon ve KBH prevalansı daha yüksek olduğu görüldü. NSAID'lerin uzun süreli kullanımı, AS'de daha yüksek hipertansiyon ve KBH oranlarına katkıda bulunmuş olabilir. AS'li hastalarda vasküler morbiditenin yüksek olduğu bildirilmiştir (4). COMOSPA

çalışması, hipertansiyon öyküsü olmayan SpA hastalarının %14,7'sinde sistolik KB'nin arttığını ortaya koydu (57). Yapılan çalışmalarda AS hastaların HT sıklığı %11 ila %43,6 arasındadır ve genel popülasyona göre daha yüksektir (53, 63, 64, 168). Değişen LV yapısı daha önce RA ve gut (özellikle HT, obezite ve diyabet gibi KV risk faktörleri mevcut olduğunda) gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda rapor edilmiştir (169-173) Bu durum Midtbø ve ark. tarafından yapılan çalışmada AS'li hastalar için de geçerli olduğu görüldü (174). AS'li hastalarda yapılan önceki çalışmalarda, HT prevalansının daha yüksek olduğu ve diyabet prevalansının genel popülasyonla karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (4, 100). Buna karşılık, Midtbø ve ark. tarafından yapılan çalışmada, AS'li hastalar ve kontroller arasında HT prevalansı benzerdi (174). Çalışmamızda kan basıncının daha düşük bulunması kullanılan medikal tedavilerin bir sonucu olabilir.

Dikkat çekici bir şekilde, AS'ye sahip olmak, KV risk faktörlerinden bağımsız olarak, SV hipertrofisi ve daha yüksek SV kütlesinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (174). SV hipertrofisinin temel olarak kan basıncı gibi hemodinamik faktörlerle ilişkili olduğuna dair geleneksel anlayış son zamanlarda sorgulanmıştır. Randomize klinik çalışmalarda sistematik antihipertansif tedavi sırasında SV kütlesinin azaldığı gösterilmiş olsa da (175, 176), gerçek dünyadaki uygulamalardan önceki yayınlar, modern antihipertansif tedaviye rağmen kalıcı LV hipertrofisinin yaygın olduğunu göstermiştir (177, 178). Bu sonuçlar, inflamasyon gibi hemodinamik olmayan faktörlerin LV hipertrofisinin patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir (179). Midtbø ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (174). AS'de daha önce ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) ile hesaplanan daha yüksek hastalık aktivitesinin artmış arter sertliği (180) ile ilişkili olduğunu ve üveit öyküsünün HT ve ateroskleroz (181) varlığı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.

Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da VAC değeri ortalamanın üzerinde olan grupta CRP değeri daha yüksek izlendi. Güneş ve ark. tarafından yapılan, 35 AS hastası ve 25 sağlıklı gönüllünün incelendiği bir çalışmada; CRP düzeyi AS hastalarında anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmış (17.8 ± 3.3 'e karşılık 2.7 ± 0.8 ; $p < 0.001$) (161). 2018 yılında Özen ve ark.

tarafından yapılan 55 AS hastasına karşılık 20 sağlıklı kişinin incelendiği çalışmada 55 hastanın %40'ında CRP değerinin referans aralığın (>5 mg/L) üstünde olduğu tespit edildi. Bu oran kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.042$) (162). Son zamanlarda, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak AS'li 14 hasta üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, diffüz interstisyel fibrozun bir belirteci olan artmış miyokardiyal extrasellüler hacmin daha yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP ve Eritrosit sedimentasyon hızı [ESH]) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (182).



6. SONUÇ

Çalışmamızda sonucunda AS'nin artmış VAC düzeyiyle bağımsız ilişkili olduğunu bulduk. Kardiyovasküler açıdan klinik fayda sağlamak için AS hastalarında kardiyak tutulumun varlığına işaret eden patolojik değişiklikleri erken aşamalarında tespit edilmelidir. Bu çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde erken kardiyak tutulumu tespit etmek için kullanılabilecek yöntemlerden biri olarak non invaziv yöntemlerin kullanıldığı Ekokardiyografi/Doppler Tek Vuru Methodu (*Echocardiography/Doppler Single Beat Method*) ile hesaplanan VAC kullanılabilir. VAC hesaplamasının AS hastalarında erken kardiyak tutulumu tespit etmek için rutin kullanıma girmesi için randomize, çok merkezli, geniş katılımlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın yapıldığı yer düşünüldüğünde AS sahip hasta popülasyonun az olması nedeniyle görece az sayıda hasta ile ve sadece tek bir merkezde yapılmış bir çalışma olması, AS'nin doğası gereği cinsiyet dağılımının eşit olmaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır. Daha geniş popülasyonlu çalışmalarla bu bulguların doğrulanmasına ve altta yatan mekanizmanın ayrıntılı değerlendirilmesinde fayda olacaktır



8.KAYNAKLAR

1. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(10):1218-27.
2. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(suppl 3):iii8-iii18.
3. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(5):851-69.
4. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Annals of internal medicine*. 2015;163(6):409-16.
5. O'Neill T, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(6):705.
6. O'Neill T, King G, Graham I, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(5):652-4.
7. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(21):1516-20.
8. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Annals of biomedical engineering*. 1984;12(2):163-89.
9. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Annals of biomedical engineering*. 1992;20(1):41-62.
10. Fortuni F, Butcher SC, Dietz MF, van der Bijl P, Prihadi EA, De Ferrari GM, et al. Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling in Secondary Tricuspid Regurgitation. *The American Journal of Cardiology*. 2021;148:138-45.
11. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *European journal of heart failure*. 2019;21(4):402-24.
12. Chen C-H, Fetits B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou K-R, Ding P-A, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):2028-34.
13. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1986;250(6):R1021-R7.
14. De Tombe PP, Jones S, Burkhoff D, Hunter WC, Kass DA. Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1993;264(6):H1817-H24.
15. Vriz O, Elmula F-EMF, Antonini-Canterin F. Noninvasive Assessment of Ventricular-Arterial Coupling in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2021;17(2):245-54.
16. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Annals of internal medicine*. 2002;136(12):896-907.
17. MA K, van der Linden S. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:107-13.

18. Youssef W, Russell AS. Cardiac, ocular, and renal manifestations of seronegative spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology*. 1990;2(4):582-5.
19. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology*. 2009;48(9):1029-35.
20. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(2):305-9.
21. Lancashire L, editor OP-25 Practical Applications of Systems Biology Bioinformatics in Translational Science and Drug Discovery. 3rd INTERNATIONAL BAU-DRUG DESIGN CONGRESS; 2015: Department of Biophysics School of Medicine, Bahcesehir University Istanbul
22. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(5):296-304.
23. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(3):487-505.
24. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):955-9.
25. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(11):2306-7.
26. Goupille P. Psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):466-70.
27. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(7):1290-8.
28. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases. *Heart*. 2008;94(8):1089-101.
29. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clinical rheumatology*. 2006;25(1):24-9.
30. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(6; SUPP/28):S-11.
31. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(3):174-6.
32. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):496-502.
33. El Maghraoui A, Chaouir S, Bezza A, Tabache F, Abouzahir A, Ghafir D, et al. Thoracic high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis and without respiratory symptoms. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(2):185-6.
34. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clinical rheumatology*. 2004;23(2):123-8.
35. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(2):371-3.
36. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(4):460-9.

37. 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. *Clinical Science*. 2005;109(2):171-6.
38. Van Halm V, Van Denderen J, Peters M, Twisk J, Van Der Paardt M, Van Der Horst-Bruinsma I, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(11):1473-7.
39. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Annals of internal medicine*. 1998;128(9):781.
40. Nagyhegyi G, Nadas I, Banyai F, Luzsa G, Geher P, Molnar J, et al. Cardiac and cardiopulmonary disorders in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1988;6(1):17-26.
41. Ribeiro P, Morley K, Shapiro L, Garnett R, Hughes G, Goodwin J. Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiter's disease. *European Heart Journal*. 1984;5(5):419-22.
42. Brewerton D, Goddard D, Moore R, Revell P, Gibson D, Jones T, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis: A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *The Lancet*. 1987;329(8540):995-8.
43. Gould B, Turner J, Keeling D, Hickling P, Marshall A. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(2):227-32.
44. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2002;21(2):129-34.
45. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(5):710-4.
46. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(9):513-23.
47. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Annals of internal medicine*. 1994;121(9):641-7.
48. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ, editors. *Novel risk factors for atherosclerosis*. Mayo Clinic Proceedings; 2000: Elsevier.
49. López-Medina C, Jiménez-Gómez Y, Moltó A, Schiotis RE, Marzo-Ortega H, van Gaalen FA, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: an ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. *Joint Bone Spine*. 2018;85(4):447-53.
50. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):57-63.
51. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT, editors. *Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2004: Elsevier.
52. Rössner S. Further studies on serum lipoproteins in connective tissue diseases. *Atherosclerosis*. 1978;31(1):93-9.
53. Chou C, Lin M, Peng C, Wu Y, Sung F, Kao C, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014;43(2):132-6.

54. Council E, Redon J, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159-219.
55. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324.
56. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018;32(3):369-89.
57. Moltó A, Etcheto A, Van Der Heijde D, Landewé R, Van den Bosch F, Molano WB, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1016-23.
58. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in spondyloarthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:62.
59. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(7):701-9.
60. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
61. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The lancet*. 2017;389(10085):2239-51.
62. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews endocrinology*. 2018;14(2):88-98.
63. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):550-6.
64. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, Zhou S-M, Husain MJ, Macey S, et al., editors. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis—a retrospective cohort study using routine data. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2012: Elsevier.
65. Chen H-H, Yeh S-Y, Chen H-Y, Lin C-L, Sung F-C, Kao C-H. Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritis increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatology international*. 2014;34(2):265-70.
66. Members TF, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(11):NP1-NP96.
67. Aaverns H, Oxtoby J, Taylor H, Jones P, Dziedzic K, Dawes P. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1996;25(3):138-42.

68. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(2):316-20.
69. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Current rheumatology reports*. 2012;14(5):415-21.
70. Ramonda R, Nigro AL, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(12):773-8.
71. Hung OY, Brown AJ, Ahn SG, Veneziani A, Giddens DP, Samady H. Association of wall shear stress with coronary plaque progression and transformation. *Interventional Cardiology Clinics*. 2015;4(4):491-502.
72. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
73. Hamdi W, Bouaziz MC, Zouch I, Ghannouchi MM, Haouel M, Ladeb MF, et al. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(2):322-6.
74. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
75. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
76. Avram C, Drăgoi RG, Popoviciu H, Drăgoi M, Avram A, Amaricăi E. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(8):2017-22.
77. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):344-51.
78. 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(3):283-6.
79. Bai R, Zhang Y, Liu W, Ma C, Chen X, Yang J, et al. The relationship of ankylosing spondylitis and subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *Angiology*. 2019;70(6):492-500.
80. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European journal of internal medicine*. 2011;22(6):554-60.
81. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos A. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):612-20.
82. Yang DH. Ankylosing spondylitis and cardiac abnormalities. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2012;20(1):23-4.
83. Huffer LL, Furgerson JL. Aortic root dilatation with sinus of valsalva and coronary artery aneurysms associated with ankylosing spondylitis. *Texas Heart Institute Journal*. 2006;33(1):70.
84. Yildirim A, Aksoy S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2002;21:129-34.
85. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American college of cardiology*. 2013;62(4):263-71.

86. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American society of echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
87. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(22):1557-64.
88. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function: clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Archives of internal medicine*. 1996;156(2):146-57.
89. Mehra M, Lavie C, Ventura H. Diastolic dysfunction: What role does it play in heart failure? IM-MORGANVILLE THEN MONTVALE NJ-. 1995;16:12-.
90. Gaasch W. Diastolic dysfunction of the left ventricle: importance to the clinician. *Advances in internal medicine*. 1990;35:311-40.
91. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289(2):194-202.
92. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2002;105(16):1928-33.
93. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):2005-11.
94. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnihan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *The American journal of cardiology*. 1993;71(15):1337-40.
95. Khan M, Sun J, Balher R. Echocardiographic evidence of altered cardiac diastolic function in ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 1987;329(8548):1501.
96. Sun JP, Khan MA, Farhat AZ, Bahler RC. Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *International journal of cardiology*. 1992;37(1):65-72.
97. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography*. 2009;10(2):165-93.
98. Members ATF, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.
99. Almasi S, Farahani B, Samiei N, Rezaei Y, Mahmoodi H, Qorbani M. Echocardiographic and electrocardiographic findings in patients with ankylosing spondylitis without cardiovascular risk factors. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2020;15(2):43.
100. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(11):2167-72.

101. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):557-63.
102. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8):1396-404.
103. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
104. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):356-64.
105. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *European journal of heart failure*. 2014;16(12):1301-9.
106. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
107. Suga H, Hayashi T, Shirahata M. Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1981;240(1):H39-H44.
108. Chen C-H, Nakayama M, Nevo E, Fetis BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1221-7.
109. Kelly RP, Ting C-T, Yang T-M, Liu C-P, Maughan WL, Chang M-S, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86(2):513-21.
110. Trambaiolo P, Figliuzzi I, Salvati M, Bertini P, Brizzi G, Tocci G, et al. Ventriculo-arterial coupling in the intensive cardiac care unit: A non-invasive prognostic parameter. *International Journal of Cardiology*. 2022;348:85-9.
111. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of applied physiology*. 2008;105(4):1342-51.
112. Zanon F, Aggio S, Baracca E, Pastore G, Corbucci G, Boaretto G, et al. Ventricular-arterial coupling in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy: may we predict the long-term clinical response? *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(1):106-11.
113. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1165-72.
114. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2170-7.

115. Vinereanu D, Nicolaidis E, Boden L, Payne N, Jones C, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart*. 2003;89(4):449-50.
116. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
117. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70.
118. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
119. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
120. Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2014;16(5):535-42.
121. Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, Parissis J, Tzortzis S, Pavlidis G, et al. Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio in hypertension. *European Journal of Clinical Investigation*. 2019;49(2):e13049.
122. Ikonomidis I, Tzortzis S, Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, Papamichael C, et al. Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 2008;22(10):687-98.
123. Kuznetsova T, D'hooge J, Kloch-Badelek M, Sakiewicz W, Thijs L, Staessen JA. Impact of hypertension on ventricular-arterial coupling and regional myocardial work at rest and during isometric exercise. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(8):882-90.
124. Zito C, Fabiani I, La Carrubba S, Carerj L, Citro R, Benedetto F, et al. P4460 Diabetes mellitus and ventriculo-arterial coupling. *European Heart Journal*. 2017;38(suppl_1).
125. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Frontiers in physiology*. 2012;3:90.
126. Lam CS, Shah AM, Borlaug BA, Cheng S, Verma A, Izzo J, et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. *European heart journal*. 2013;34(9):676-83.
127. Iakovou I, Karpanou EA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Cokkinos DV. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method. *International journal of cardiology*. 2004;96(3):355-60.
128. Ikonomidis I, Makavos G, Papadavid E, Varoudi M, Andreadou I, Gravanis K, et al. Similarities in coronary function and myocardial deformation between psoriasis and

coronary artery disease: the role of oxidative stress and inflammation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(3):287-95.

129. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(4):619-28.

130. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive care medicine*. 2014;40:1560-3.

131. Guarracino F, Ferro B, Morelli A, Bertini P, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. *Critical care*. 2014;18(2):1-6.

132. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(4):361-8.

133. İnci S, Erol MK, Bakırcı EM, Hamur H, Değirmenci H, Duman H, et al. Effect of percutaneous mitral balloon valvuloplasty on right ventricular functions in mitral stenosis: Short-and mid-term results. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(4):289.

134. García MIM, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Annals of translational medicine*. 2020;8(12).

135. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1397-404.

136. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*. 2013;14(3):205-12.

137. Robotham JL. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology*. 1991;74:172-83.

138. Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circulation research*. 1989;65(2):483-93.

139. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *The American journal of cardiology*. 1977;40(5):748-53.

140. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *American heart journal*. 1993;125(6):1659-66.

141. Takaoka H, Takeuchi M, Odake M, Yokoyama M. Assessment of myocardial oxygen consumption (Vo₂) and systolic pressure–volume area (PVA) in human hearts. *European heart journal*. 1992;13(suppl_E):85-90.

142. Aslanger E, Assous B, Bihry N, Beauvais F, Logeart D, Cohen-Solal A. Association between baseline cardiovascular mechanics and exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2016;16(8):608.

143. Maurer MS, Sackner-Bernstein JD, El-Khoury Rumbarger L, Yushak M, King DL, Burkhoff D. Mechanisms underlying improvements in ejection fraction with carvedilol in heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(3):189-96.

144. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Ginhina C, Leballi E, et al. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(11):1239-45.

145. Chang MC, Mondy JS, Meredith JW, Holcroft JW. Redefining cardiovascular performance during resuscitation: ventricular stroke work, power, and the pressure-volume diagram. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;45(3):470-8.

146. Guinot P-G, Longrois D, Kamel S, Lorne E, Dupont H. Ventriculo-arterial coupling analysis predicts the hemodynamic response to norepinephrine in hypotensive

postoperative patients: a prospective observational study. *Critical Care Medicine*. 2018;46(1):e17-e25.

147. Agca R, Heslinga S, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes I, Peters M, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):17-28.

148. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315.

149. Semb A, Ik Dahl E, Hisdal J, Olsen I, Rollefstad S. Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory joint diseases. *International journal of cardiology*. 2016;223:331-6.

150. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. 2010;56(1):99-104.

151. Gerds E, Rossebø AB, Pedersen TR, Cioffi G, Lønnebakken MT, Cramariuc D, et al. Relation of left ventricular mass to prognosis in initially asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(11):e003644.

152. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1454-9.

153. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Annals of internal medicine*. 1991;114(5):345-52.

154. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(22):1561-6.

155. Łosińska K, Korkosz M, Kwaśny-Krochin B. Endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2019;57(2):100-5.

156. Calvet D, Touzé E, Laurent S, Varenne O, Sablayrolles J-L, Boutouyrie P, et al. Aortic stiffness measurement improves the prediction of asymptomatic coronary artery disease in stroke/transient ischemic attack patients. *International Journal of Stroke*. 2014;9(3):291-6.

157. Kim H-L, Kim S-H. Pulse wave velocity in atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2019;6:41.

158. Demir K, Avcı A, Ergulu Esmen S, Tuncez A, Yalcın MU, Yılmaz A, et al. Assessment of arterial stiffness and epicardial adipose tissue thickness in predicting the subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2021;43(2):169-74.

159. Van Eijk I, Peters M, Serne E, Van der Horst-Bruinsma I, Dijkmans B, Smulders Y, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor α blockade. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):362-6.

160. Okan T, Sari I, Akar S, Cece H, Goldeli O, Guneri S, et al. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler,

myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography*. 2008;25(1):47-56.

161. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Sahin M, Yazmalar L. Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta Cardiol*. 2009;64(3):385-92.

162. Ozen S, Ozen A, Unal EU, Tufekcioglu O, Ataman S, Yalcin AP. Subclinical cardiac disease in ankylosing spondylitis. *Echocardiography*. 2018;35(10):1579-86.

163. Midtbø H, Semb AG, Matre K, Rollefstad S, Berg IJ, Gerds E. Left ventricular systolic myocardial function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(9):1276-83.

164. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Sahin M, Yazmalar L. Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta cardiologica*. 2009;64(3):385-92.

165. Cuspidi C, Sala C, Muiesan ML, De Luca N, Schillaci G. Right ventricular hypertrophy in systemic hypertension: an updated review of clinical studies. *Journal of Hypertension*. 2013;31(5):858-65.

166. Turkmen S, Askin L, Uzel KE, Nacar H, Kavalci V, Akturk E, et al. Association of high-sensitivity troponin T with left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2020;26(3):87-93.

167. Acar G, Sayarlioglu M, Akcay A, Sokmen A, Sokmen G, Altun B, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling characteristics in patients with ankylosing spondylitis. *Echocardiography*. 2009;26(5):549-57.

168. Chen H-H, Yeh S-Y, Chen H-Y, Lin C-L, Sung F-C, Kao C-H. Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritis increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatology international*. 2014;34:265-70.

169. de Simone G, Mancusi C, Izzo R, Losi MA, Aldo Ferrara L. Obesity and hypertensive heart disease: focus on body composition and sex differences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016;8(1):1-9.

170. Gerds E, De Simone G, Lund B, Okin P, Wachtell K, Boman K, et al. Impact of overweight and obesity on cardiac benefit of antihypertensive treatment. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(2):122-9.

171. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ open*. 2012;2(1):e000282.

172. Midtbø H, Gerds E, Kvien TK, Olsen IC, Hirth A, Davidsen ES, et al. Disease activity and left ventricular structure in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015;54(3):511-9.

173. Myasoedova E, Davis III JM, Crowson CS, Roger VL, Karon BL, Borgeson DD, et al. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(7):1713-8.

174. Midtbø H, Gerds E, Berg IJ, Rollefstad S, Jonsson R, Semb AG. Ankylosing spondylitis is associated with increased prevalence of left ventricular hypertrophy. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(9):1249-55.

175. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Circulation*. 2001;104(11):1248-54.

176. Gerds E, Cramariuc D, De Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(6):809-15.

177. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girfoglio D, Lee ET, Howard BV, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3):e000144.
178. Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdtts E, Losi MA, Canciello G, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):e004152.
179. Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation*. 2015;131(11):1019-30.
180. Berg IJ, van der Heijde D, Dagfinrud H, Seljeflot I, Olsen IC, Kvien TK, et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(4):645-53.
181. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D, Kvien TK, Hisdal J, Olsen IC, et al., editors. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2014: Elsevier.
182. Biesbroek PS, Heslinga SC, Konings TC, van der Horst-Bruinsma IE, Hofman MB, van de Ven PM, et al. Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2017;103(10):745-52.