



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA GÖZ  
TUTULUMUNUN ORBİTAL DOPPLER İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖMER FARUK SEVİNÇ

UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ONUR TAYDAŞ

2023-SAKARYA



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA GÖZ  
TUTULUMUNUN ORBİTAL DOPPLER İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖMER FARUK SEVİNÇ

UZMANLIK TEZİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ONUR TAYDAŞ

2023-SAKARYA

## BEYAN

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

\*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/03/2021 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:

31/12/2022

Ömer Faruk Sevinç

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca eğitimimize bizden daha fazla önem veren, her zaman bizi anlayışla karşılayan her sorunumuzda çözüm üreten ve bize hem mesleki anlamda hem de sosyal hayatımızda her zaman ilham veren kliniğimizin ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Mehmet Halil Öztürk'e;

Asistanlığa başladığım günden itibaren üzerimde emeği büyük olan her zaman her sorunumuzda ulaşabildiğimiz ve bize güler yüzle yaklaşan, mesleki kazanımlarımda büyük pay sahibi hocalarım Prof. Dr. Yasemin Gündüz başta olmak üzere Doç. Dr. Alper Karacan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Fuldem Mutlu'ya;

Hem tez sürecinde, hem bilimsel anlamda hem de girişimsel radyoloji alanında çalışırken her zaman bana destek olan her sorunumuzda kolaylıkla ulaşabildiğimiz ve bize her zaman yardımcı olan Doç. Dr. Onur Taydaş'a;

Yine girişimsel radyoloji alanında çalışırken bana her zaman hem abilik hem hocalık yapan, bu alandaki kazanımlarımda büyük rol oynayan sosyal hayatta da her zaman görüştüğüm hocalarım Doç. Dr. Ömer Faruk Ateş, Dr. Öğr. Üyesi Gürkan Danışan ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özdemir'e;

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan her sorunumuzda sabırla bize yardımcı olan Uzm. Dr. Akif Ergüven, Uzm. Dr. Kıyasettin Asil, Uzm. Dr. Yakup Ersel Aksoy, Uzm. Dr. Özlem Kitiki Kaçira ve hem asistanlık sürecinde hem uzmanken beraber çalıştığımız Uzm. Dr. Mehmet Ersavaş başta olmak üzere kliniğimiz uzman doktorlarına;

Hayatımın her döneminde aklımda olacak anılar biriktirdiğimiz, beraber çalışıp beraber güldüğümüz meslek hayatımda tekrar beraber çalışmak istediğim ve sosyal hayatta zaten hep görüşeceğim benden önce eğitimini tamamlayan kıdemlilerim ve benden sonra eğitime başlayan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecinde ve sosyal hayatta iyi niyetli tavrıyla her zaman bize yardımcı olan girişimsel radyoloji ünitesi sorumlu hemşiresi canım ablamız Fatma Alkan başta olmak üzere kliniğimizin tüm hemşireleri, teknisyenleri ve personellerine;

Bütün hayatım boyunca destekleriyle ve sevgileriyle koşulsuz her zaman yanımda olan annem Ayten Sevinç, babam İsmail Mümtaz Sevinç ve kardeşlerim Fahrunnisa, Merva Betül ve Mehmet Emin Sevinç'e;

Her zorlukta bizim yanımızda olan ve kendi hayatlarından fedakarlık eden, desteklerini hiç esirgemeyen Yurdagül annem ve Yusuf babama;

Beni her zaman destekleyen varlığıyla hayatıma anlam katan, iyi günde kötü günde yanımda olan biricik eşim Fatma Burcu Sevinç'e ve canımdan daha çok sevdiğim kızlarımız Cemre Simay ve Deniz Miray'a ayrıca ailemizin minik dostları Yoda ve Aliş'e teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ömer Faruk Sevinç**

# İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| BEYAN.....   | i    |
| TEŞEKKÜR.....  | ii   |
| KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....   | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....   | vi   |
| TABLO LİSTESİ.....   | vii  |
| RESİM LİSTESİ.....   | viii |
| ÖZET .....   | ix   |
| ABSTRACT.....  | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....  | 3    |
| 2.1. Ankilozan Spondilit .....   | 3    |
| 2.2. Ankilozan Spondilitin Epidemiyolojisi.....                                | 4    |
| 2.3. Ankilozan Spondilitin Patogenezi.....                                     | 4    |
| 2.4. Ankilozan Spondilit Risk Faktörleri .....                                 | 7    |
| 2.5. Ankilozan Spondilit Klinik Bulguları ve Görülme Sıklıkları .....          | 8    |
| 2.6. Orbita ve Gözün Arteryal Sistemi.....                                     | 9    |
| 2.7. Orbita ve Gözün Venöz Sistemi.....  | 11   |
| 2.8. Ankilozan Spondilitte Göz Tutulumunun Değerlendirilmesi .....             | 13   |
| 2.8.1. Doppler ultrasonografi .....  | 14   |
| 2.8.2. Ankilozan spondilitli hastalarda göz tutulumunun değerlendirilmesi..... | 16   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....   | 18   |
| 3.1. Evren ve Örneklem .....   | 18   |
| 3.2. Yöntem.....   | 19   |
| 3.3. İstatistiksel Analiz.....   | 22   |
| 4. BULGULAR.....   | 24   |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....   | 28   |
| 6. KAYNAKLAR .....   | 35   |

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

- AS : Ankilozan spondilit  
ER : Endoplazmik retikulum  
IL : İnterlökin  
MHC : Majör histo-uyumluluk kompleksi  
PE : Piezoelektrik  
SI : Sakroiliak  
SNP : Tek nükleotid polimorfizmleri  
US : Ultrason

## ŞEKİL LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| Şekil 2. 1: Göz damarları, Oftalmik arter.....                    | 10 |
| Şekil 2. 2: İnsan gözünün illüstrasyonu.....                      | 12 |
| Şekil 2. 3: Sistemik dolaşıma venöz bağlantılar.....              | 12 |
| Şekil 2.4: Ultrason probunun (dönüştürücü) temel bileşenleri..... | 15 |



## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2. 1:</b> AS ile ilişkili GWAS ile tanımlanmış gen lokusları ve ilgili bağışıklık yolları .....                            | 6  |
| <b>Tablo 4. 1:</b> Hasta ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri.....                                     | 24 |
| <b>Tablo 4. 2:</b> Grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması.....   | 25 |
| <b>Tablo 4. 3:</b> Ankilozan spondilit olan ve olmayan hasta gruplarının demografik özellikler açısından karşılaştırılması.....     | 25 |
| <b>Tablo 4. 4:</b> Sol göze ait Doppler US bulgularının karşılaştırılması.....  | 26 |
| <b>Tablo 4. 5:</b> Sağ göze ait Doppler US bulgularının karşılaştırılması.....  | 26 |
| <b>Tablo 4. 6:</b> Ankilozan spondilit olan ve olmayan hasta gruplarının sol göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırılması..... | 27 |
| <b>Tablo 4. 7:</b> Ankilozan spondilit olan ve olmayan hasta gruplarının sağ göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırılması..... | 27 |

## RESİM LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Resim 3. 1:</b> Santral retinal arter çap ölçülmesi.....                        | 19 |
| <b>Resim 3. 2:</b> Sağ öz orbital doppler ultrason görüntüsü.....                 | 20 |
| <b>Resim 3. 3:</b> Sağ özde spektral doppler ultrason imleci yerleştirilmesi..... | 20 |
| <b>Resim 3. 4:</b> Sağ özde spektral doppler ultrason ölçümleri.....              | 21 |
| <b>Resim 3. 5:</b> Sol özde spektral doppler ultrason lmleri.....              | 22 |



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Ankilozan Spondilit (AS) omurga eklemlerini etkileyen kronik inflamatuvar bir otoimmün hastalıktır. AS'nin en yaygın eklem dışı bulgusu ön üveittir. Bu çalışmada amacımız Doppler ultrasonografi verilerini üveit olmayan AS hastalarıyla ve normal kontrol grubuyla karşılaştırmak üveit tanısının patofizyolojisini daha net açıklamaktır.

**YÖNTEM:** 01.01.2020-31.12.2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğine yönlendirilmiş AS'li hastaların ve hem AS olan hem de üveiti olan hastaların sağlam gönüllüler ile karşılaştırılması sonucu prospektif olarak veriler elde edilmiştir. Gönüllülere ait ölçümlerin tamamı Ultrason (Samsung) cihazı ile orbital bölgeye yönelik olarak gerçekleştirildi. Tüm gönüllülerde 7,5 Mhz Linner prob kullanıldı.

**BULGULAR:** AS pozitif olan hastaların ortalama hızı, rezistif indeks ve hacim ölçümleri, AS olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü. ( $p=0,028$ ,  $p=0,039$  ve  $p=0,038$ ). Ayrıca Doppler US bulgularının gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür.

**SONUÇ:** AS pozitif olan hastaların ortalama hızı, rezistif indeks ve hacim ölçümleri, AS olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmesi göz tutulumuna yatkınlığını göstermektedir. Bu tez üveit patogenezini anlamak ve erken tanı için bir ön çalışma olmuştur. Daha büyük gönüllü ölçeklerinde çalışılarak çalışmanın güvenilirliği artacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit, Doppler US, Üveit

## ABSTRACT

### **Evaluation of eye involvement with orbital doppler ultrasound in patients with Ankylosing Spondylitis**

**AIM:** Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects the joints of the spine. The most common extra-articular manifestation of AS is anterior uveitis. In this study, our aim is to compare the Doppler ultrasonography data with AS patients without uveitis and with the normal control group to explain the pathophysiology of the diagnosis of uveitis more clearly.

**MATERIALS AND METHODS:** Between 01.01.2020 and 31.12.2021, patients with ankylosing spondylitis who were referred to the Radiology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital and patients with both AS and uveitis were compared with healthy volunteers. All measurements of the volunteers were carried out with an Ultrasound (Samsung) device for the orbital region. A 7.5 Mhz Linner probe was used in all volunteers.

**RESULTS:** The mean velocity, resistive index and volume measurements of patients with AS were significantly higher than those without AS. ( $p=0.028$ ,  $p=0.039$  and  $p=0.038$ ). In addition, Doppler US findings were found to be similar between the groups.

**CONCLUSION:** The fact that the mean velocity, resistive index and volume measurements of patients with AS were significantly higher than those of patients without AS, indicating the predisposition to eye involvement. This thesis has been a preliminary study for understanding the pathogenesis of uveitis and for early diagnosis. The reliability of the study will increase by working on larger volunteer scales.

**Keywords:** Ankylosing Spondylitis, Doppler US, Uveitis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS), SpA ailesine ait kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Kim ve ark., 2005). AS, dünya nüfusunun %0,1 ila 1,4'ünü etkiler. AS duyarlılığı, bireyin genotipinden oldukça etkilenir ve AS hastalarının yaklaşık %95'i MHC Sınıf I molekülü HLA-B27'yi gen ekspresyonu pozitifliği gösterir. AS öncelikle aksiyal iskeleti etkiler ve spinal inflamasyon, özellikle sakroileit, kemik oluşumu ve eklem hasarı ile karakterizedir (Braun ve Sieper, 2007).

Şiddetli spinal değişiklikler ve spinal fonksiyon kaybı AS ile ilişkilidir. AS, bu eklem dışı belirtilerle başvuran AS hastalarının sırasıyla %10 %25 ve %10'unda İBH, üveit ve psoriasis ile ilişkilidir (Thomas ve Brown, 2010; Vander ve ark., 2007). Ayrıca, AS hastalarının yaklaşık %50'sinde subklinik intestinal inflamasyon bulguları vardır (Braun ve Sieper, 2007; De Vos ve ark., 1989). Hastaların yaklaşık %25'inde periferik entezit bulgusu olduğu düşünülmektedir (Gerster ve ark., 1977). AS hastalarında entezit ve ardından ilişkili kemiğin erozyonu eklem ossifikasyonuna (sindesmofit büyümesi) yol açarak deformite gelişimine katkıda bulunur (Ball, 1983). İnflamasyon ile kemik oluşumundaki patolojik değişiklikler arasındaki ilişkinin detayları halen tartışılmaktadır (Maksymowych ve ark., 2012).

AS tedavisi için lokal glukokortikoid enjeksiyonu, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve tümör nekroz faktör-alfa inhibitörleri uygulanabilir, ancak tedavi sonrası hastaların sadece yüzde 60'ı kabul edilebilir bir yanıt göstermiştir (Sieper ve Poddubnyy, 2017; Taurog ve ark., 2013).

AS'nin varlığı birkaç oftalmik hastalık ile ilişkilidir (Kemeny-Beke ve Szodoray, 2020). Akut ön üveit, AS hastalarının yaklaşık %30'unu oluşturan AS'nin en yaygın eklem dışı bulgusudur (Gouveia ve ark., 2012). Başka bir çalışmada, AS popülasyonunun % 32'sinde herhangi bir üveit öyküsü gözlenmiştir (Bisht ve ark., 2021). Ayrıca iridosiklitten daha az görülmekle birlikte AS varlığında koroidoretinit ve panüveit de gözlenmiştir (Ebrahimiadib ve ark., 2021). AS ile ilişkili diğer oftalmik hastalıklar papillit, retinal vaskülit, vitritis, sistoid maküla ödemi, pars plana eksüda ve epiretinal membranlardır (Rodriguez ve ark., 1994; Van Bentum ve ark., 2020). Bazı araştırmalar AS ile dış göz hastalığı arasında bir ilişki olma olasılığını bildirmiştir (Cabuk ve ark., 2017; Ebrahimiadib ve ark., 2021). Önceki bir çalışma,

AS'li hastaların daha zayıf bir korneaya, daha düşük kornea histerezisine ve daha ince bir merkezi kornea kalınlığına sahip olduğunu göstermiştir (Cabuk ve ark., 2017). Ek olarak, AS tanısı konan bireylerde konjonktivit ve sklerit gösterilmiştir (Ebrahimiadib ve ark., 2021; Murray ve Rauz, 2016). Bununla birlikte, AS'nin zaman dizisini araştıran ve dış göz hastalıklarını yeterli hasta sayısı ile takip eden az sayıda göreceli çalışma vardır. Hem AS hem de kornea bozuklukları gibi dış göz hastalıkları enflamatuvar yanıtlarla karakterize edildiğinden (Perez ve ark., 2020; Sharma, 2001; Smith, 2015), aralarında daha fazla doğrulama gerektiren potansiyel bir ilişki olabilir. Çalışmamız da AS hastalarını ve kontrol gruplarını uygun saatlerde hastaneye çağırıp gerekli ve detaylı bilgilendirme yapıp bilgilendirilmiş hasta onam formu imzalatıldıktan sonra hastayı sırt üstü yatırıp her iki göz kapağı üzerinden 7.5 Mhz lineer ultrason probu ile santral retinal arter önce aksiyel ve sagittal planda gri skalada değerlendirilmiş ve bu esnada çapı ölçülerek AS hastalarında retinal arter çapının artıp artmadığını, daha sonra doppler ve spektral Ultrason ile uygun açı verilerek pik sistolik hız ve end diastolik hızlarını ölçerek AS hastalarında hız karşılaştırması yapmayı, Vmax ve Rezistif indeks (RI) değerlerini ölçerek AS hastalarında direnç artışı olup olmadığını, Pulsatıf indeks (PI) ve Volümü ölçerek AS hastalarında damardaki kan akışının değişkenliğini ölçmeyi amaçladık. Bu şekilde Doppler ultrasonografi verilerini üveit olmayan AS hastalarıyla ve normal kontrol grubuyla karşılaştırarak üveit tanısının patofizyolojisini daha net açıklanması, erken tanı konulması ve tedavinin daha etkili olması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ankilozan Spondilit

Spondiloartropatinin yaygın bir türü olan AS, omurga eklemlerini etkileyerek şiddetli, kronik ağrıya neden olan kronik inflamatuvar bir otoimmün hastalıktır (Zhu ve ark., 2019). Omurga ve sakroiliak (SI) eklemlerin tutulumu, periferik eklemler, parmaklar, entezler hastalığın karakteristik özelliğidir. Bozulmuş omurga hareketliliği, duruş anormallikleri, kalça ağrısı, periferik artrit, entezit ve daktilit AS ile ilişkilidir.

İskelet dışı organlar da bu hastalıktan etkilenebilir. AS'nin en yaygın eklem dışı belirtileri arasında inflamatuvar barsak hastalığı (%50'ye kadar), akut ön üveit (%25 ila %35) ve sedef hastalığı (yaklaşık %10) bulunur. AS ayrıca kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla da ilişkilidir. Bu artmış riskin nedeninin AS'de görülen sistemik inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Göğüs duvarı ekspansiyonunun azalması ve spinal mobilitenin azalması hastaları kısıtlayıcı bir pulmoner paterne yatkın hale getirdiğinden, pulmoner komplikasyonlar AS ile ilişkilidir (Zhu ve ark., 2019). Buna ek olarak; AS, insanları vertebral frajilite kırığı insidansının en az iki kat artmasına yatkın hale getirmektedir. Bu hastalar, atlantoaksiyel subluksasyon, omurilik yaralanması ve nadiren kauda ekina sendromu riski altındadır.

AS vakaların %30'undan fazlasında göz tutulumu görülür ve akut iritis adı verilen göz iltihabı ataklarına yol açar (Ebrahimiadib ve ark., 2021). Akut iritis tipik olarak her seferinde bir gözü etkiler ve göz ağrısına ve ışığa karşı artan hassasiyete (fotofobi) neden olur. Nadiren AS, kalp, akciğerler ve sinir sistemini içeren ciddi komplikasyonlara da neden olabilir. AS kişilerin yüzde %6 ile 10'unda, cildi etkileyen sedef hastalığı veya her ikisi de sindirim sistemini etkileyen ülseratif kolit veya Crohn hastalığı gibi ek inflamatuvar bozukluklar vardır (Bañares ve ark., 1998).

## **2.2. Ankilozan Spondilitin Epidemiyolojisi**

Geleneksel anlamda "epidemioloji" terimi, bir hastalığın dağılımının ve gelişimi için risk faktörlerinin incelenmesi anlamına gelir.

AS, otuzlu yaşlarda görülmeye başlar (Feldtkeller ve ark., 2003). ABD, Finlandiya, Yunanistan ve Japonya'da AS'nin insidansını yalnızca birkaç çalışma bildirmiştir ve bunlar yıllık insidans oranını 100.000 de 0,5–8,2 olarak bildirmiştir. HLA-B27'nin daha yüksek prevalansı olan popülasyonlarda insidans oranı daha yüksektir (Akkoc ve Khan, 2005). HLA-B27, geniş bir etnik ve coğrafi çeşitlilikle tüm dünyada mevcuttur (Akkoc ve Khan, 2005; Bakland ve ark., 2005). AS 'nin prevalansı, bazı istisnalar dışında, dünya genelinde genel popülasyonda HLAB27'nin prevalansı ile ilişkili görünmektedir. HLA-B27'nin en yüksek frekansları Papua Yeni Gine'nin dağlık bölgelerindeki Pawaia kabilesinde %53 (Bhatia ve ark., 1988), Batı Kanada'daki Queen Charlotte Adaları'ndaki Haida Yerli Kızılderililerinde %50 ve Doğu Rusya'daki Chukotka Eskimolarında ise %40 olarak bildirilmiştir (Bhatia ve ark., 1988; Krylov ve ark., 1995) Buna karşılık, HLA-B27 prevalansı genel beyaz popülasyonda (Batı Avrupa kökenli) yaklaşık %8'dir (Alexeeva ve ark., 1994), İskandinav popülasyonlarında ve bazı Doğu Avrupa popülasyonlarında %16 görülme sıklığı bulunmaktadır (Khan ve ark., 1977). HLA-B27, Avustralya ve Doğu'nun genetik olarak karışmamış yerli popülasyonları arasında neredeyse yoktur.

## **2.3. Ankilozan Spondilitin Patogenezi**

AS erkeklerde daha baskın olarak görülen spinal artrit bir durumdur (Reveille ve Weisman, 2013). Ekstra aksiyel belirtiler arasında akut üveit, periferik artrit, entezit, sedef hastalığı, aort kökü ve bağırsak iltihabı bulunur (Stolwijk ve ark., 2015). AS; romatoid artrit farklı olarak, hem inflamatuvar eroziv osteopeni hem de olağandışı kemik büyümesini içerir. Omurgada, omurlar arasında sindesmofit oluşumunun köprülenmesi, nihayetinde ikonik bambu omurga ile sonuçlanır. Hasta bakış açısına göre, yıllarca süren ağrı ve katı kambur duruş, önemli sakatlık ve ekonomik maliyete neden olur (Boonen ve Severens, 2002). AS'nin sinsi ilerleyen doğası nedeniyle, semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki gecikme 8-10 yıl kadardır (Feldtkeller ve ark., 2003).

Otoimmün hastalıklar, genetik risk ve çevresel tetikleyicilerin karmaşık etkileşiminden gelişir. AS'de karmaşık etkileşimlerden etkilenmiş, genetik hastalıklardan biridir. Yüksek monozigotik ikiz uyumu (%63) ve ailesel agregasyon çalışmaları %90'ın üzerinde bir kalıtsallık gösterir (Brown ve ark., 1997). Majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I HLA-B27'nin varlığı, ABD popülasyonunun %6'sında görülmektedir ve AS'li hastaların %90'ından fazlasında meydana gelen genetik riskin büyük kısmını oluşturur. AS'nin dünya çapındaki farklı popülasyonlardaki prevalansı genel olarak HLA-B27 prevalansı ile ilişkilidir (Reveille, 2014). Bu MHC bağlantısının keşfinden 40 yıl sonra, HLA-B27'nin hastalığa nasıl etkili ve yatkınlık getirdiği konusu hala belirsizdir. Artritojenik peptitlerin sunumu, NK reseptörleri tarafından hücre yüzeyi HLA-B27 dimer tanıma ve HLA-B27'nin biyosentezi sırasında yanlış katlanma ve proinflamatuvar endoplazmik retikulum stresini tetikleme gibi benzersiz eğilimi dahil olmak üzere birçok teori sorgulanmıştır ve bu ortaya atılan hipotezler çok fazla sorgulanmıştır (Colbert ve ark 2014; Taurog, 2010). HeLa hücrelerine transfekte edilmiş AS ve AS ile ilişkili olmayan HLA-B27 alt tiplerini karşılaştıran bir çalışmada, hastalıkla ilişkili alellerin, açık bir endoplazmik retikulum (ER) stres yanıtının yokluğunda, yanlış katlanmış MHC proteininin hücre içi agregatlarının arttığını göstermektedir (Jeanty ve ark., 2014). Bu agregatların işlevsel etkisi belirsizdir. HLA-B27, hastalık patogenezinde tartışmasız kritik bir rol oynamasına rağmen, son tahminler, toplam kalıtsallığın sadece %20-25'ini ve genetik riskin %40'ını oluşturduğunu göstermektedir. Genel popülasyondaki HLA-B27 taşıyıcılarının %5'inden daha azında hastalık geliştiği gözlemlenmiştir (Colbert ve ark 2014; Jeanty ve ark., 2014; Reveille, 2014; Taurog, 2010).

**Tablo 2. 1:** AS ile ilişkili GWAS ile tanımlanmış gen lokusları ve ilgili bağışıklık yolları (Cortes ve ark., 2013)

| İmmün Yolaklar  | Gen Lokusları                           | Lokuslar tarafından kodlanan proteinler  |
|---|---|--|
| IL17/IL23 sitokin ve reseptörleri                     | IL23R, IL12B, IL6R, IL1R1, IL1R2, IL27  | Interlökin-23 reseptörü, interlökin-12p40, interlökin-6 reseptörü, interlökin-1 reseptörleri 1 ve 2, interlökin-27   |
| IL23R sinyalleme molekülleri                          | TYK2, STAT3*, JAK2*                     | Tirozin kinaz 2, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü, Janus kinaz 2  |
| NF-κB aktivasyonu ve sitokin üretimi                  | PTGER4, LTBR-TNRSF1A, UBE2E3            | Prostaglandin E reseptörü 4 (EP4), lenfotoksin-β reseptörü, TNF reseptör 1, ubikuitin-konjuge enzim E2E 3 (NF-KB'yi inhibe eder)   |
| Patern tanıma reseptörleri                            | CARD9                                   | Protein 9 içeren kaspaz alım alanı   |
| Aminopeptidaz ve diğerlerine bağlı immünomodulatorler | ERAP1, ERAP2-LNPEP, NPEPPS-TBKBP1-TBX21 | Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 ve 2, lösil/sistinil aminopeptidaz, puromisine duyarlı aminopeptidaz, tank bağlayıcı kinaz bağlayıcı protein 1 (TNF ve PRR sinyali), T-box transkripsiyon faktörü 21 (T-bet, Th1 ve NK hücrelerini düzenler) |
| AS'de bilinmeyen fonksiyon                            | GPR25, GPR65, GPR35                     | G proteinine bağlı reseptörler   |
| CD8 T hücreleri                                       | RUNX3, IL7R, EOMES, ZMIZ1               | STAT inhibitör ailesinin üyesi, transkripsiyon faktörlerini düzenler   |
| CD4 T hücreleri                                       | SH2B3, BACH2, ICOSLG                    | SH2B adaptör protein 3 (T hücre reseptörü sinyali), BTB ve CNC homoloji 1 proteini, indüklenebilir T hücresi yardımcı uyarıcı ligandı (CD278)  |

Genom çalışmaları, AS ile ilişkisi oldukça önemli olan HLA-B olmayan genlerde yaygın görülen tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) tanımlamıştır. En önemli MHC olmayan SNP'lerden bazıları, gelişen hastalığa karşı koruma sağlayan,

fonksiyon kaybı olan varyantları kodlar (örneğin, IL23R R381Q ve ERAP1 rs30187) (Evans ve ark., 2011; Sarin ve ark., 2011). 2013 yılında yapılan bir çalışmada, AS ile ilişkili gen lokuslarının sayısı 31 olarak tespit edilmiştir (Cortes ve ark., 2013). Tespit edilen genlerin çoğu, farklı immün yolaklarda bulunmuştur (Tablo 2.1). Bu nedenle, GWAS, immün yolakların belirlenmesinde de etkili olmuştur. Özellikle, çok sayıda gen, interlökin (IL)-17 üretimi için adlandırılan, Th17 olarak bilinen yakın zamanda tanımlanmış bir T yardımcı hücre popülasyonunun gelişimini ve aktivitesini şekillendirmektedir (Diveu ve ark., 2008). Th17 hücreleri, mikrobiyatanın korunmasında, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla mücadelede rol oynar, ancak aynı zamanda multipl skleroz ve artrit dahil olmak üzere birçok deneysel otoimmünite modelinde yer alır. Th17 hücreleri, hem TGF- $\beta$  hem de IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi proinflatuar sitokinlerin IL-23 reseptörünün (IL-23R) ekspresyonunu indüklediği koşullar altında naif T hücrelerinden gelişir. Bununla birlikte, patojenik hale gelmek için Th17 hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından üretilebilen IL-23'e ihtiyaç duyar (Langrish ve ark., 2004). IL-17/IL-23 yolağını etkileyen GWAS tarafından tanımlanan genler, sitokinleri ve sitokin reseptörlerini (IL23R, IL12B, IL6R, IL1R1, IL1R2, IL27), IL-23R'in etkilediği sinyal moleküllerini (JAK2 ve STAT3) içerir (Davidson ve ark., 2011).

#### **2.4. Ankilozan Spondilit Risk Faktörleri**

AS'nin nedeni açık değildir, ancak gelişimine genetik ve çevresel faktörlerin her ikisi de katkıda bulunduğu bilinmektedir. İlk olarak, araştırmalar ailede AS öyküsünün olmasının, hastalığın oluşum riskine katkıda bulunduğunu göstermektedir. AS'ye sahip bireylerin yaklaşık yüzde 90'ının, genel popülasyondaki kişilerin %8'inden daha azına karşın HLA-B27 genini eksprese ettiği bilinmektedir. Ancak her HLA-B27 genini taşıyan bireyde AS gelişimi beklenmez; ancak hastalığın gelişimine katkıda bulunabilecek çevresel faktörlere karşı daha savunmasız olduğu anlamına gelir. Bu gene sahip kişilerin neden AS geliştirme riskinin yüksek olduğunu anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. AS için diğer risk faktörleri şunları içerir:

- Yaş: İnsanların yaklaşık %80'i önce 30 yaşın altında AS semptomları geliştirir.

- Cinsiyet: AS erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha sık gelişme eğilimindedir.
- Etnik köken: HLA-B27 geninin prevalansı etnik gruplar arasında farklılık gösteriyor gibi görünmektedir. Bir araştırmaya göre, insidans oranı Hispanik olmayan beyazlarda yüzde 7,5, Meksikalı-Amerikalılarda yüzde 4,6 ve Hispanik olmayan siyahlarda yüzde 1,1 idi.
- Bağırsak iltihabı: AS olan kişilerin %70'e kadarında bağırsak iltihabı vardır ve bu da bağırsakta potansiyel bir köken olduğunu düşündürür. Bağırsaklardaki mikrobiyomun bozulmasının gelişiminde rol oynayabileceği düşünülüyor (Hwang ve ark., 2021).
- Sigara tüketimi: Bazı araştırmalar, AS gelişimi ile sigara kullanımı arasında bir ilişki buldu, ancak bu ilişki hala net değil (Lindström ve ark., 2016).
- Çocukluk çağı enfeksiyonları: 2016 yılında yapılan bir araştırma, çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonları ile daha sonra AS gelişimi arasında bir ilişki buldu. Çocukluk çağındaki apandisit, azalmış bir riskle bağlantılıydı (Lindström ve ark., 2016).

## 2.5. Ankilozan Spondilit Klinik Bulguları ve Görülme Sıklıkları

AS sınıflandırması için en sık kullanılan kriterler şunlardır:

- İnflamatuar özellikleri olan en az üç ay süren bel ağrısı (egzersizle düzelen ancak dinlenmekle geçmeyen ağrılar).
- Sagittal ve ön düzlemlerde lomber omurga hareketinin sınırlandırılması
- Azalmış göğüs ekspansiyonu (yaş ve cinsiyet için normal değerlere göre)
- II. derece veya daha yüksek bilateral sakroileit
- Tek taraflı III. derece veya daha yüksek sakroileit

Yukarıdaki semptomlarla birlikte, radyolojik sakroileit uzun yıllar gelişmeyebilir ve erken hastalığı olan hastalarda tanının doğrulanmasına izin vermek için yeni kriterlerin (manyetik rezonans görüntüleme dahil) geliştirilmesi önerilmektedir (Khan, 2003; Rudwaleit ve ark., 2006).

Bir hastanın öyküsündeki kilit nokta, inflamatuvar sırt ağrısıdır (Feldtkeller ve ark., 2003). Bu tipik olarak, sabah ilk iş veya dinlenmeden sonra daha kötü olan, en az 30

dakika süren ve aktivite ile düzelen sinsi başlangıçlı bel ağrısı ve sertlik olarak ortaya çıkar. Sakroileit, bazen üst arka uylukta hissedilen ağrıyla veya kötü tanımlanmış tek taraflı veya iki taraflı kalça ağrısı olarak ortaya çıkabilir. Ağrı servikal veya torasik bölgede veya göğüste de hissedilebilir. Nadiren hastalar, periferik eklem sinovitinden veya entezitinden (aşıl enteziti veya plantar fasiit gibi) kaynaklanan semptomlarla hastanelere başvurmaktadır. Hastalarda, uyku bozukluğu ve gündüz yorgunluğu sık görülür (Khan, 2003; Rudwaleit ve ark., 2006).

AS, özellikle erken evrelerde ayırt edilmesi zor olabilen psoriatik artrit, reaktif artrit ve enteropatik artropati dahil olmak üzere diğer spondiloartropatilerle örtüşebilir. Bu nedenle klinisyenler, inflamatuvar sırt ağrısı ve iritis, sedef hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya yakın zamanda enfeksiyon öyküsü olan hastalarda yüksek şüphe indeksine sahip olmalıdır (Khan, 2003; Rudwaleit ve ark., 2006).

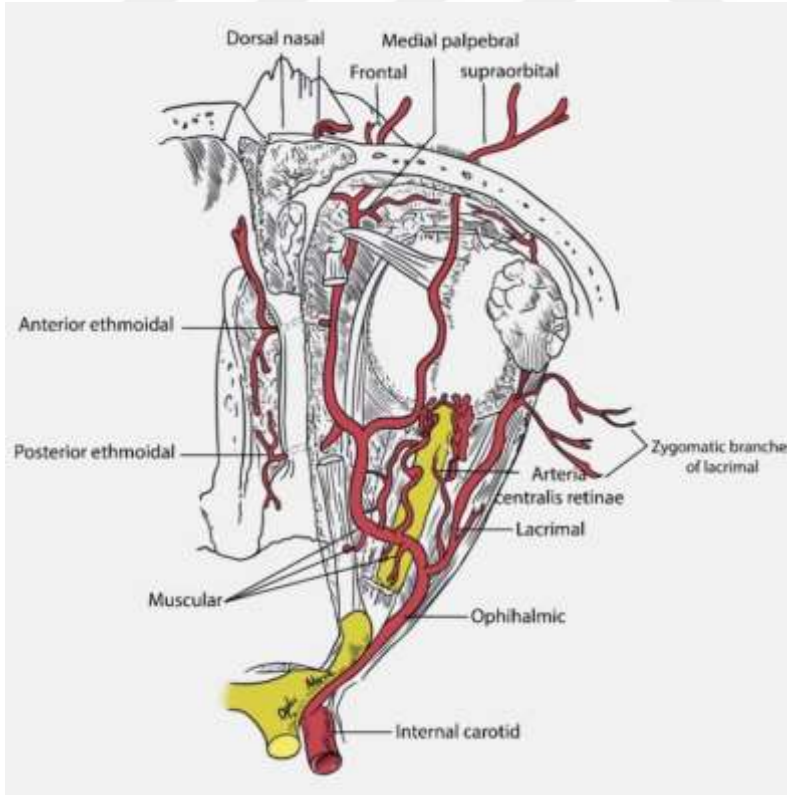
AS'nin klinik bulguları erken evrelerde veya daha hafif vakalarda belirsiz olabilir. Klinik muayene, öne lomber fleksiyon (Schober testi, > 5 cm fleksiyon normaldir), lateral lomber fleksiyon ve göğüs ekspansiyonunun yanı sıra sakroiliak eklemlerin palpe edilmesi ve gerilmesini içerir. Periferik eklemler de sinovit veya entezit incelenmelidir. Hastalarda, üveit (hastaların %40'ında görülür), aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları ve pulmoner fibrozis dahil olmak üzere eklem dışı hastalık belirtilerinin varlığı açısından değerlendirilmelidir (Khan, 2003).

## **2.6. Orbita ve Gözün Arteryal Sistemi**

Oftalmik arter internal karotid arterden çıkar (Ehrlich ve ark., 2017). Bu genellikle internal karotid arterin kavernöz sinüsten çıkmasından hemen sonra olur (Şekil 2.1). Bazı durumlarda, oftalmik arter, internal karotidin kavernöz sinüsten çıkmasından hemen önce dallanır. Oftalmik arter, ön klinoid çıkıntının medial tarafı boyunca ortaya çıkar ve öne doğru uzanır. Optik kanaldan inferolateral olarak optik sinire geçer (Ehrlich ve ark., 2017). Ayrıca çok az vakada optik sinirin superiorundan da geçebilir (Hayreh, 2004). Orbita konisinin arka üçte birinde, oftalmik arter orbitanın medial duvarı boyunca ilerlemek için keskin ve medial olarak döner. Oküler globun bariz önemi nedeniyle, oftalmik arterin dalları genellikle göz küresini besleyenler (oküler grup) ve oküler olmayan orbital yapıları besleyenler (orbital grup) olmak

üzere iki gruba ayrılır (Phelps ve Phelps, 1975). Oftalmik arterin dallarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Oftalmik arterin ilk dalı, optik sinirin dura materinde uzanan santral retinal arterdir. Daha sonra ilerler ve retinanın iç katmanlarını besler.
- Oftalmik arterin ikinci ve en büyük dalı lakrimal arterdir. Ayrıca orbitaya girer ve lateral rektus kasının üst kenarı boyunca geçer. Göz kapaklarını, gözyaşı bezini ve konjonktivayı besler.
- Oftalmik arter, skleradan geçen ve arka uveal yolu besleyen birkaç arka siliyer arter verir. Posterior siliyer damarlar uç damarlar olduğundan, ani tıkanma koroid bölgesinde enfarktüse neden olabilir.
- Oftalmik arter ayrıca ekstraoküler kasları besleyen alt ve üst kas damarlarını da verir. Supraorbital arter ayrıca oftalmik arterin bir dalıdır ve alın derisini ve Levator palpebra kasını beslemek için supraorbital foramenlerden geçer.
- Oftalmik arterin diğer dalları arasında etmoid arterler, medial palpebral damarlar ve terminal dallar bulunur.



**Şekil 2. 1:** Göz Damarları, Oftalmik Arter

Oftalmik arterin tıkanması iskemik sendroma neden olabilir. Amaurosis fugax, embolik bir fenomen veya hipoperfüzyon nedeniyle geçici, ağrısız görme kaybı ile ilişkili bir durumdur. Oftalmik artere emboli genellikle karotid arter bifurkasyonundan kaynaklanır. Fundoskopik değerlendirme sırasında retinada Hollenhorst cisimleri (a.k.a., Eickenhorst plakları) görüntülenebilir ve gözde ani, ağrısız bir görme kaybı olduğunda, karotid arteri aterosklerotik plaklar açısından değerlendirmek için boyundan ultrason çekilmesi önerilir (Shumway ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2018).

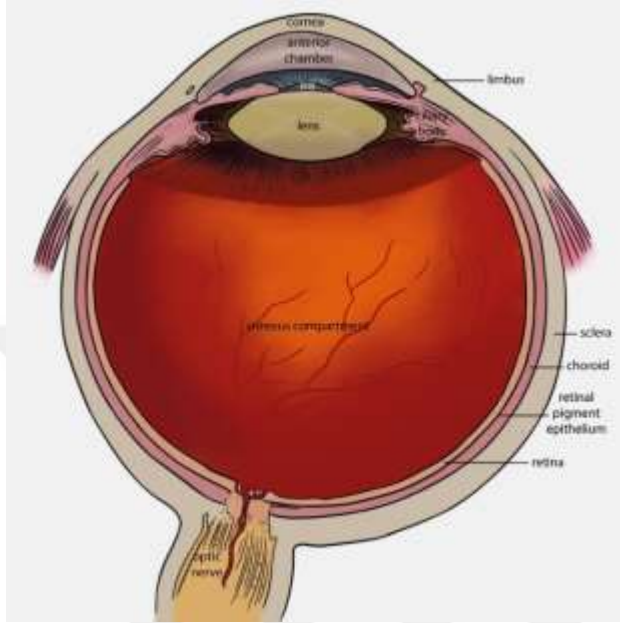
Vasküler anatomi hakkında birçok bilgiye rağmen, insan embriyosundaki arteriyel gelişimin brankiyal evreden postbrankiyal evreye kadar anlaşılması hala nispeten zayıftır. Orbitaya kan iletimi alanındaki temel hususlar, embriyolojik kökenler üzerine yapılandırılmış bu ikili "devre" düzenlemesi ile hem internal hem de eksternal karotis arterlerinin katkılarını içerir. Vakaların çoğunda, orta meningeal arter ile oftalmik arter arasında iletişim vardır ve çoğu durumda superior orbital fissürden geçer. Bazen de, meningo-orbital foramen (Hyrtl foramenleri) superior orbital fissürün lateralinde bulunabilir ve bağlantı dalı sfenoidal arter, rekürren meningeal arter veya orta meningeal dalın orbital dalı olarak bilinir.

## **2.7. Orbita ve Gözün Venöz Sistemi**

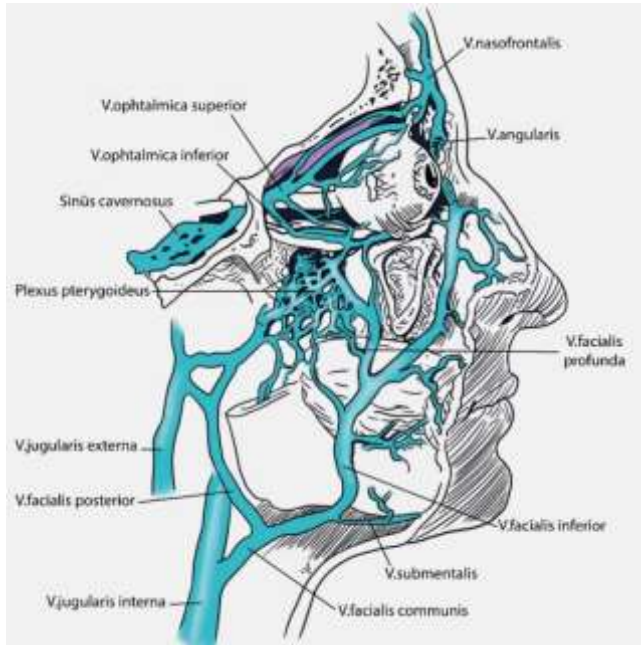
Gözün dış katmanları kornea ve skleradır; kavşakları limbustur (Şekil 2.2). Gözün iç kısmı ön ve arka segmentlere ayrılmıştır. Ön segment kornea, iris, siliyer cisim ve lensin yanı sıra aköz hümele dolu ön ve arka oda boşluklarını içerir. Arka segment retina, koroid ve optik sinir başının yanı sıra vitreus ile dolu vitreus bölmesini içerir.

Göz arteriyeli; çoğu memelide internal karotid arterden kaynaklanan oftalmik arterden birkaç dal tarafından sağlanır. Bu dallar, merkezi retina arterini, kısa ve uzun arka siliyer arterleri ve ön siliyer arterleri içerir. Gözden venöz çıkış, esas olarak, kavernoöz sinüs, pterygoid venöz pleksus ve facial damara dökülen üst ve alt oftalmik venlerle birleşen vorteks damarları ve santral retinal ven yoluyla olur (Şekil 2.3). İris ve siliyer cisim anterior siliyer arterler, uzun posterior siliyer arterler ve ön koroidden anastomotik bağlantılar tarafından sağlanır. Anterior siliyer arterler, ekstraoküler kaslarla birlikte hareket eder ve irisin ana arter çemberine katılmak için limbus yakınında sklerayı deler. Uzun posterior siliyer arterler (genellikle iki) arka

kutbun yakınında sklerayı deler, daha sonra irisin ana arter çemberine katılmak için sklera ve koroid arasında öne doğru hareket eder. İrisin ana arter çemberi, iris ve siliyer gövdeye dallar verir. Ön segmentten gelen venöz drenajın çoğu posteriorda koroide ve oradan da vorteks venlerine yönlendirilir.



Şekil 2. 2: İnsan gözünün illüstrasyonu



Şekil 2. 3: Sistemik dolaşıma venöz bağlantılar

Kısa posterior siliyer arterler (tipik olarak 6-12), optik sinirin etrafındaki sklerayı delerler ve daha sonra koroidin yoğun dış konduit damarları tabakasının arteriollerini oluşturmak üzere dallanırlar. Arteriyoller, Bruch membranına, retina pigmentine ve fotoreseptörlerin dış segmentlerine bitişik koryokapillarisin tabaka benzeri tabakasını oluşturan koryokapiller lobüllerini besleyen kabaca dik terminal arteriyoller verir. Koryokapillaris lobülleri, sklerayı delen 4-5 girdap damarında birleşen dış kanal tabakasının daha büyük venüllerine katılan venüllere boşalır.

Optik sinirin vasküler beslenmesi karmaşıktır ve içinden optik sinir aksonlarının ve santral retinal arter ve venin geçtiği skleranın bağ dokusu uzantısı olan lamina kribrozaya atıfta bulunulan üç bölgesi vardır. Prelaminar (yani, lamina kribrozaya göre gözün içinde) optik sinir, koroid ve retina dolaşımından gelen kollateraller tarafından sağlanır. Laminer bölge, kısa posterior siliyer ve pial arterlerden gelen dallarla sağlanır. Post laminer bölge, pial arterler tarafından sağlanır. Venöz drenaj, santral retinal ven ve pial venler yoluyla olur. Optik sinir damarları için, laminer bölge, optik sinir kılıfı içindeki GİB'ye maruz kalmaktan serebral sıvı basıncına geçişi işaretler (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53329>, Erişim tarihi: 15 Aralık 2022).

## **2.8. Ankilozan Spondilitte Göz Tutulumunun Değerlendirilmesi**

Oküler belirtiler; akut anterior üveit, AS'nin en sık görülen eklem dışı bulgusudur ve hastalık seyri sırasında hastaların %30'a varan kısmında ortaya çıkar ve daha uzun takip ile %50'ye kadar çıkabilir (Chang, 2005). Üveit sıklıkla tekrarlayan, asimetric ve bilateral iridosiklit ile karakterizedir, aynı anda sadece bir gözü tutar ve eklem tutulumunun şiddeti ve seyri ile ilişkili değildir (Rosenbaum, 1998). Diğer eklem semptomlarından önce AS'nin ilk belirtisi olabilir. İdiyopatik akut ön üveit ile başvuran hastaların yaklaşık %24,3'ünde altta yatan AS tanısı konur (Beckingsale ve ark., 1984). Sonuç olarak oftalmologlar hastalığın erken teşhis ve tedavisinde önemli bir rol oynamakta ve bu da daha olumlu bir prognoza yol açabilmektedir (Reveille, 2015). HLA-B27 pozitifliği, daha sık relapslar ve daha kötü üveit prognozu ile ilişkilidir. Ataklar arasındaki aralık oldukça değişkendir ve en sık 14 ila 25 ay arasında ortaya çıksa da, bir ay ile 35 yıl arasında değişebilir (Chang, 2005).

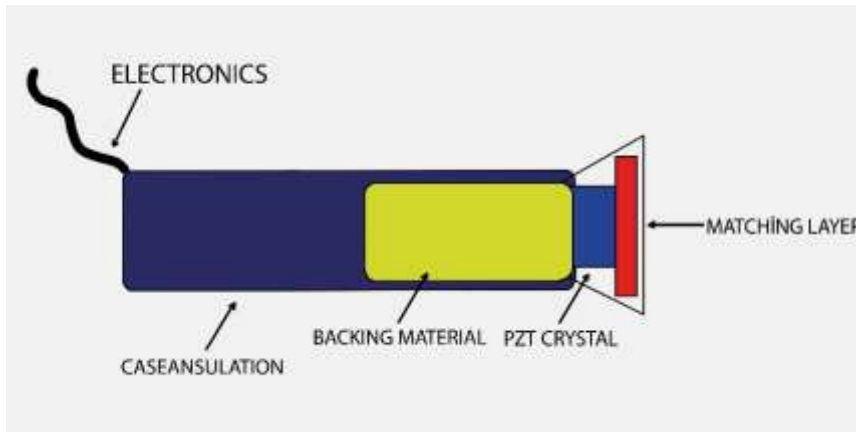
AS'de ön üveitin yaygın formları iritis, iridosiklit ve siklitdir (Khan, 1992). Hastalar tipik olarak ani oküler ağrı, kızarıklık, fotofobi ve görme azalması ile başvururlar (Sampaio-Barros ve ark., 2006). Muayenede ana bulgular limbal enjeksiyon, ince beyazımsı-gri keratik çökelti, bazen ön kamarada hipopiyon ve fibröz eksüdaya neden olabilen orta-şiddetli miktarda hücredir (Rosenbaum, 2015). AS'li hastaların ön kamarasındaki inflamatuvar hücreler doğada daha statiktir. Böylece AS'li hastalarda görülen hipopiyon, Behcet hastalarında kolayca yer değiştiren hipopiyondan ayırt edilebilir (Sampaio-Barros ve ark., 2006). Tipik bulgu granümatöz olmayan ön üveit olmasına rağmen, hastalar arka üveit (koroidit veya retinokoroidit), orta dereceli üveit (vitrit, periferik retinit ve pars planit) veya panüveit ile başvurabilir (Chang, 2005; Gouveia ve ark., 2012; Khan, 1992; Zochling ve Smith, 2010)

### **2.8.1. Doppler ultrasonografi**

Ultrason, ses sinyali dalgasının gerçek insan işitme alanı üzerindeki darbe frekanslarını ve bunların bir ortamda yayınlanmasını (yayılmamasını) tanımlayan terimdir. Tıp alanında tanısal ultrason, insan vücudunun veya fantomların organlarının ultrason gücünü ve akustik özelliklerini kullanarak sabit ve hareketli dokudan bir görüntü elde eden bir formdur (Bushberg ve ark., 2011). Ultrasonun tıbbi görüntüleme alanında kullanımı 55 yıldan daha eskiye dayanmaktadır ve ilk kez tanı alanından ziyade terapötik bir alanla piyasaya sürülmüştür (Jensen, 2007). Tıbbi görüntüleme ultrasonu üzerine ilk makale 1942'de Viyana Üniversitesi'nde Dr. Dussik tarafından yayınlandı. Bu makale, beynin transmisyon ultrasonunu ve tıbbi ultrason alanında yapılan birçok araştırmayı ortaya koymuştur (Brant ve Helms, 2012).

Prob veya dönüştürücü, bir ultrason sisteminde gerekli bir bileşendir. Dönüştürücü, ultrason sinyal dalgaları üretme yeteneğine sahip bir bileşene sahiptir ve bu sinyaller, elektrik akımı prob bileşeninden geçtiğinde meydana gelir. Bu sürece piezoelektrik (PE) etkisi denir. Ayrıca, probun ana işlevi, vücut organlarına veya numunelere ultrason enerjisi göndermek ve ardından ultrason ünitesi aracılığıyla işlenebilen yansıyan sinyal yankılarını bir ekran monitöründe görüntülenen görüntülere almaktır. PE elemanı tarafından bir voltaj kullanıldığında, bu bir basınç sinyali dalgası

üretecektir. Plastik ve kurşun zirkonat titanat gibi kristalden yapılmış bir PE elemanı olarak kullanılan en yaygın bileşendir. Bir ultrason probunun temel bileşenleri Şekil 2.4'de gösterilmiştir ve eşleşen malzemeler sistemin çok önemli bileşenleridir. Matching layer, PE materyali ile fantom numunesi veya hasta arasında yer alan ögedir. Matching layerdeki akustik direnç, PE malzemesi ile fantom örneğinin derisi veya yüzeyi arasına gelir, bu ultrason gücünün bir yansımasının üretilmesine yardımcı olur, daha sonra dokular veya kan damarlarından görüntü üretmek için daha büyük ultrason enerjisinin taşınmasına izin verir (Jakowski, 2013). Bununla birlikte, darbe süresini azaltmak için PE bileşeninin arkasına sönümleme malzemesi olarak da adlandırılan destek malzemesi yerleştirilir. Darbe periyodu azaldığında, kısılır ve bu, bant genişliğini ve çözünürlüğü genişletmeye yardımcı olur. Genişletilmiş bant genişliği tekniği, probun geniş bir frekans aralığına sahip olmasına izin verir (Fischetti ve Scott, 2007). Prob seçimi, test edilen organa (yapıya) ve hastanın veya fantomun boyutuna bağlıdır. Genellikle, çözünürlüğü artıracığı için olası en yüksek frekans uygulanmalıdır, düşük frekans ise çözünürlüğü azaltıp penetrasyonun artmasına neden olacaktır (Ledwidge ve ark., 2007). Ancak Doppler görüntü taramasında frekansı 5 MHz'den fazla olan lineer prob gereklidir (Gerhard-Herman ve ark., 2006; Hwang, 2017; Kenwright ve ark., 2015; Ramnarine ve ark., 2001; Zhou ve ark., 2017).



**Şekil 2. 4:** Ultrason probunun (dönüştürücü) temel bileşenleri

Ultrason ışını, prob yüzey alanından ortama uzunlamasına bir sinyal dalgası gibi hareket eder ve iki ışın modeli görüntüler: uzaklaşan ışın (uzak alan) ve yakınsayan

ışın (yakın alan). Ancak, hem yayılan sesin frekansı hem de prob çapı, odaklanmamış tek elemanlı probda yakın alan uzunluğunu belirler. Doppler sinyal boyutu birçok faktöre bağlıdır. Birincisi, kan hızıdır: Hız arttıkça Doppler frekansı da artar. İkincisi, ultrason frekansı: yükselen ultrason frekansı, yüksek Doppler frekansı üretecektir. B modunda olduğu gibi, ultrason frekansları azaldığında penetrasyon iyileşir. Son olarak, insonasyon açısı: ultrason ışını akış yönüne doğru çok fazla hizalandığında, Doppler frekansı yükselecektir (tıbbi ultrason ışını ile kan akış yönü arasındaki insonasyon açısı küçülür).

Doppler ultrason, kan hızını ve akışını ölçmek için kullanılan bir araçtır, ayrıca araştırma alanında ve klinik saha araştırmalarında arteriyel hastalığın kapsamını ve etkisini ölçmek için kullanılır (Kenwright ve ark., 2015). Kanın Doppler görüntülemesinde, sabit nesne genellikle probdur ve geri dönen sinyal ekolarını üreten kayan yansıtıcılar orijinal olarak eritrositlerdir. (Ferreira ve ark., 2011; Hangiandreou, 2003). Doppler kayma frekansı veya Doppler kayması, gönderilen ve alınan ultrason dalgalarının ekolarının frekansları arasındaki ölçüm olarak bilinir. (Rudwaleit ve ark., 2004).

### **2.8.2. Ankilozan spondilitli hastalarda göz tutulumunun değerlendirilmesi**

AS'nin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır ve günümüzde yapılan çalışmalardaki hipotezlerin hiçbiri AS'nin patogenezi tam olarak açıklamak için yeterli değildir. AS'li hastalarda sağlıklı bireylere göre gözyaşı üretiminin ve gözyaşı kalitesinin azaldığını bildiren bazı çalışmalar vardır (Gunes ve ark., 2017; Marsovszky ve ark., 2014; Ortak ve ark., 2014).

En yaygın oftalmik bulgu, AS'li hastaların %40'ında ortaya çıkan ve erkeklerde kadınlardan daha sık etkilenen akut ön üveittir, tipik olarak 20-40 yaşları arası genç erişkinlerde ortaya çıkar (Monnet ve ark., 2004; Pathanapitoun ve ark., 2017). Akut anterior üveit'li (AAU) hastaların üçte birinin AS'ye sahip olduğu (Rothova ve ark., 1987) ve Batıda ise polikliniğe başvuran hastaların %50'sinin muhtemelen HLA-B27 pozitif olduğu tahmin edilmektedir (Kopplin ve ark., 2016).

Üveit, sıklıkla vitreus, retina ve optik sinir gibi bitişik yapıların iltihaplanmasıyla ilişkili olmasına rağmen, uveal yolun (iris, siliyer cisim ve koroid) iltihaplanmasını

içeren çeşitli bir grup durumu içerir. Hastaların çoğu 20-50 yaş arasındadır (üveit, juvenil idiyopatik artrit ile ilişkili olduğunda çocuklarda iyi tanınmasına rağmen), körlüğe neden olabilir ve önemli sosyoekonomik sonuçlara yol açabilir (De Smet ve ark., 2011). Üveit anatomik olarak ön, orta, pan ve arka üveit olarak sınıflandırılır ve anterior en sık görülen alt tiptir. Bu hastalığın başlangıcı ani veya sinsi, süresi sınırlı veya kalıcı ve seyri akut, tekrarlayan veya kronik olabilir (Jabs ve ark., 2005). Üveit ayrıca klinik olarak, herpes simpleks virüsü, varicella zoster virüsü, Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum ve Candida albicans gibi enfeksiyöz olabilir. HLA-B27 ile ilişkili hastalıklar olan sarkoidoz, Behçet hastalığı, multipl skleroz gibi göz veya gözlerle ilişkili bir sistemik hastalığın parçasına tamamen izole edilmiş bulaşıcı olmayan şekilde olabilir ya da primer vitreoretinal B hücreli lenfoma gibi bir durumda üveit belirtilerini taklit edebilir (Deschenes ve ark., 2008). Gözün arkasını tutan üveitin (intermediate, pan, posterior üveit) görme kaybına neden olma olasılığı daha yüksek olsa da, AU'su tedaviye yanıt vermeyen ve körlüğe yol açan inatçı bir seyir izleyen AS'li hastalarda da küçük bir yüzdesi vardır. Verhagen ve ark. ortalama 9.7 yıl sonra hastaların 20/212'sinin (%9) üveit nedeniyle en az bir gözünde kalıcı görme bozukluğu veya körlük oluştuğunu bildirmiştir (Verhagen ve ark., 2016).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Evren ve Örneklem

Bu çalışma gruplara ultrasonografi kullanılarak prospektif olarak yapılmıştır. 01.01.2020-31.12.2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğine yönlendirilmiş AS hastaların ve hem AS olan hem de üveiti olan hastaların sağlam gönüllüler ile karşılaştırılması sonucu veriler elde edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması  $42,4 \pm 12,6$  yıl olan toplam 42 hasta alındı. Hastaların 23'ü (54,8%) erkek ve 19'u (%45,2) kadın idi. Hastaların 21'inde AS (%50), bu hastaların 8'inde (%38,1) anterior üveit (AÜ) tespit edildi. Bu bulgulara göre AS (+) AÜ (+) olan sekiz (%19,0), AS (+) AÜ (-) olan 13 (%31,0) ve kontrol grubu olarak AS (-) AÜ (-) olan 21 (%50,0) grupları oluşturmakta idi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerinin yanı sıra, her iki gözün santral retinal arter çapı, pik sistolik hızı, diastol sonu hızı, ortalama hızı, rezistif indeksi, pulsatilite indeksi değerleri ve kan akım hacimleri de spektral doppler ultrason ile ölçülerek çalışmanın bağımsız değişkenlerini oluşturmuştur.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından ya da daha yetişkin olan,
- Her iki retinal arter ölçümleri de elde edilebilen,
- Retinal arterlerin değerlerini etkileyebilecek maligite vb. ek patolojisi bulunmayan hastalar ve sağlam gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri:

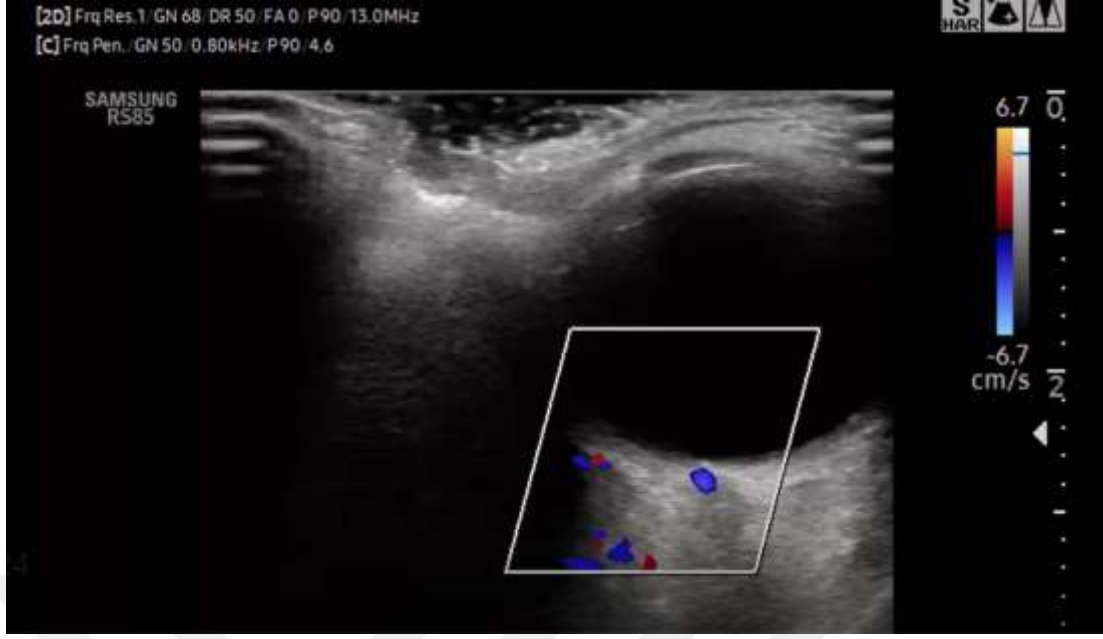
- 18 yaş altında olan,
- Retinal arter ölçümlerinden biri ya da her ikisini de ulaşılamayan,
- İşlemi tolere edemeyen,
- Retinal arter ölçümlerini etkileyebilecek maligite vb. ek patolojisi bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

### 3.2. Yöntem

Radyolojik ölçümler: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim araştırma hastanesi romatoloji kliniğine başvuran ve romatoloji kliniğinde takipli hastaların mesai saatleri dışında hastaneye çağırılarak yapılacak işlem anlatıldıktan sonra onam formlarının imzalatılarak yapılmıştır. Gönüllülere ise hastanemize dışlama kriterleri içerisinde bulunmayan sebeplerle hastanemize başvurarak hastalara işlem anlatılarak ve imzalı onamları alınarak yapılmıştır. Katılımcıların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedilmiştir. İşlem sırasında göz kapağı üzerinden ultrason probuyla baskı hissedebilecekleri ve eğer rahatsız olurlarsa işlemin sonlandırılacağı detaylı bir şekilde anlatılmıştır. İşlemin tekniğinden dolayı herhangi bir sıkıntı olmadığı ve işlem iptalini gerektirecek kadar baskı olmadığı da gözlenmiştir. Daha sonra katılımcıların, Samsung marka ultrason cihazının 7.5 Mhz frekanslı probuyla her iki göze ait orbital anatomisi önce B-Mod incelemeye değerlendirilmiş her iki santral retinal arterin çapları ölçülüp (Resim 3.1) anatomide herhangi bir bozukluk olmadığı görüldükten sonra renkli doppler ultrason ile değerlendirmeye geçilmiştir (Resim 3.2).



**Resim 3.1** Santral retinal arter çap ölçülmesi



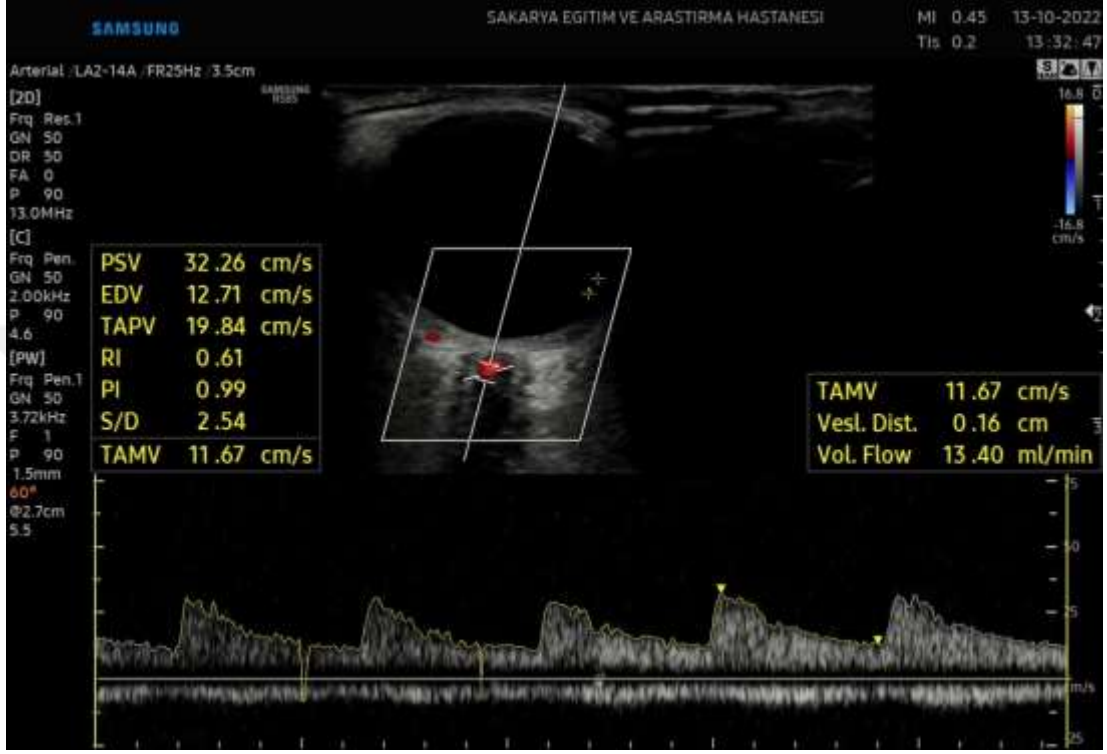
**Resim 3.2** Sağ göz orbital doppler ultrason görüntüsü



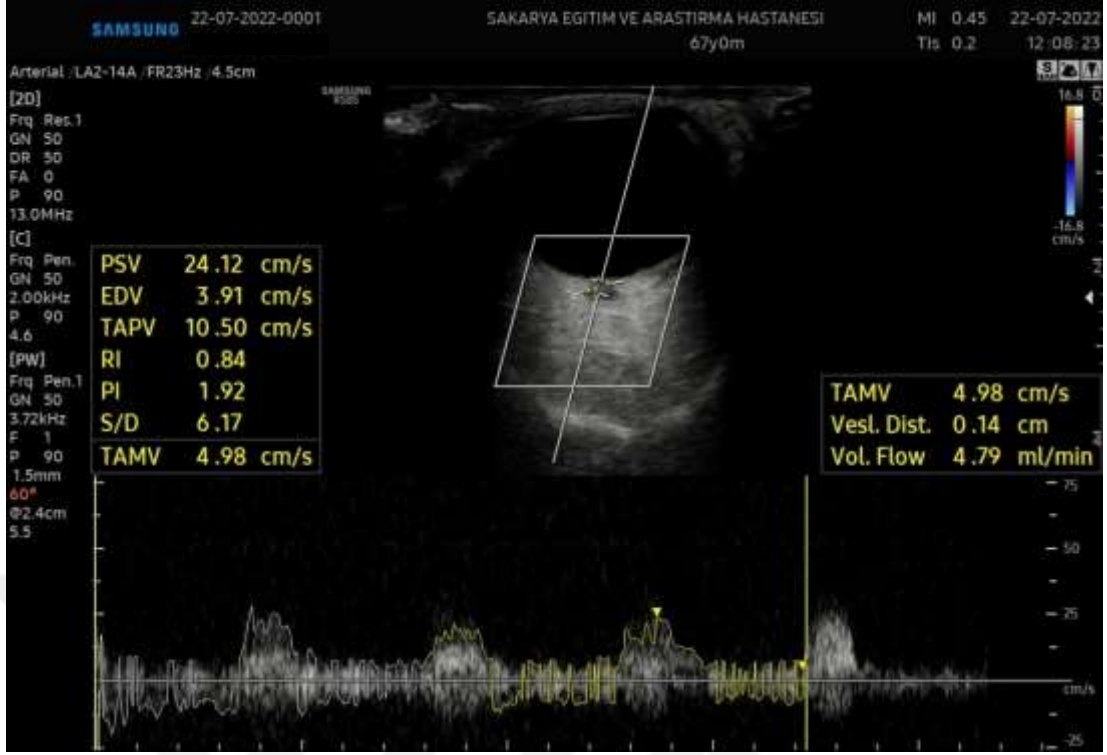
**Resim 3.3** Sağ gözde spektral doppler ultrason imleci yerleştirilmesi

Daha sonra açı düzeltme imleci koyularak (Resim 3.3) spektral doppler inceleme yapılmıştır. Katılımcılara hareketsiz durmaları gözlerini oynatmamaları telkin

edildikten sonra açılımler ve cihaz ayarları kullanılarak gerekli ölçümler yapılmıştır. Katılımcıların her iki gözde santral retinal arterin tepe sistolik hızı, diastol sonu hızı, ortalama hız değerleri, rezistif indeksi, pulsatif indeksi ve her iki göz santral retinal arter akım volümleri hesaplanmış ve kaydedilmiştir (Resim 3.4) (Resim 3.5).



**Resim 3.4** Sağ gözde spektral doppler ultrason ölçümleri



**Resim 3.5** Sol gözde spektral doppler ultrason ölçümleri

İşlem sonrası herhangi bir komplikasyon ve işleme bağlı bir problem yaşanmadığı gözlenmiştir. Değerlendirmeler not edilerek istatistik çalışması için hazırlanmıştır.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples T-Test, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U test kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşıştırmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar parametrik olmayan testlerde Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler Jamovi (Version 2.2.5.0) ve JASP (Version 0.16.1) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gönüllülerin Klinik Bilgileri

Çalışmaya yaş ortalaması  $42,4 \pm 12,6$  yıl olan toplam 42 hasta alındı. Hastaların 23'ü (54,8%) erkek ve 19'u (%45,2) kadın idi.

Hastaların 21'inde AS (%50), bu hastaların sekizinde (%38,1) anterior üveit (AÜ) tespit edildi. Bu bulgulara göre AS (+) AÜ (+) olan sekiz (%19,0), AS (+) AÜ (-) olan 13 (%31,0) ve kontrol grubu olarak AS (-) AÜ (-) olan 21 (%50,0) grupları oluşturmaktaydı (Tablo 4. 1).

**Tablo 4. 8:** Hasta ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri.

|                       | Genel (n=42) |
|-----------------------|--------------|
| Yaş (yıl) †           | 42,4 ± 12,6  |
| Cinsiyet ‡            |              |
| Erkek                 | 23 (54,8)    |
| Kadın                 | 19 (45,2)    |
| Ankilozan spondilit ‡ |              |
| Negatif               | 21 (50,0)    |
| Pozitif               | 21 (50,0)    |
| Anterior üveit ‡      |              |
| Negatif               | 13 (61,9)    |
| Pozitif               | 8 (38,1)     |
| Gruplar ‡             |              |
| AS (+) AÜ (+)         | 8 (19,0)     |
| AS (+) AÜ (-)         | 13 (31,0)    |
| AS (-) AÜ (-)         | 21 (50,0)    |

†: ortalama ± standart sapma, ‡: n (%).

AS: ankilozan spondilit, AÜ: anterior üveit.

AS (+) AU (+) grubundaki hastaların ortalama yaşı, diğer iki gruptaki hastaların ortalama yaşından daha küçük olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,562$ ). Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdi ( $p=0,847$ ) (Tablo 4. 2).

**Tablo 4. 9:** Grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması.

|             | AS (+) AU (+)<br>(n=8) | AS (+) AU (-)<br>(n=13) | AS (-) AU (-)<br>(n=21) | P       |
|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Yaş (yıl) § | 38,5 [24,0 – 61,0]     | 45,0 [27,0 – 64,0]      | 42,0 [21,0 – 69,0]      | 0,562*  |
| Cinsiyet †  |                        |                         |                         |         |
| Erkek       | 4 (50,0)               | 8 (61,5)                | 11 (52,4)               | 0,847** |
| Kadın       | 4 (50,0)               | 5 (38,5)                | 10 (47,6)               |         |

†: n (%), §: ortanca [min-maks]

\*. Kruskal Wallis-H test.

\*\* . Pearson Chi-Square veya Fisher Freeman Halton test.

Çalışma grubunu oluşturan hastalar AS olup olmamalarına göre gruplandırıldığında, demografik özellikler açısından bir farklılık olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4. 10:** Ankilozan spondilit olan ve olmayan hasta gruplarının demografik özellikler açısından karşılaştırılması.

|             | Ankilozan spondilit |                | P       |
|-------------|---------------------|----------------|---------|
|             | Negatif (n=21)      | Pozitif (n=21) |         |
| Yaş (yıl) † | 43,1 ± 14,1         | 41,7 ± 11,1    | 0,709*  |
| Cinsiyet †  |                     |                |         |
| Erkek       | 11 (52,4)           | 12 (57,1)      | 0,999** |
| Kadın       | 10 (47,6)           | 9 (42,9)       |         |

†: ortalama ± standart sapma, ‡: n (%)

\*. Independent Samples T-Test.

\*\* . Pearson Chi-Square test.

#### 4.2. Gönüllülerin Göze Ait Doppler Us Bulguları

Sol göze ait Doppler US bulguları gruplar arasında benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4. 11:** Sol göze ait Doppler US bulgularının karşılaştırılması.

|                                   | AS (+) AU (+)<br>(n=8) | AS (+) AU (-)<br>(n=13) | AS (-) AU (-)<br>(n=21) | p*    |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Sol göz US değişkenleri §         |                        |                         |                         |       |
| Retinal arter çapı (mm)           | 1,6 [0,8 – 1,7]        | 1,4 [1,2 – 1,9]         | 1,5 [1,0 – 1,7]         | 0,735 |
| Tepe sistolik hız (PSV)<br>(cm/s) | 13,6 [9,8 – 16,2]      | 13,9 [11,0 – 21,0]      | 12,2 [8,0 – 17,4]       | 0,525 |
| Diastol sonu hız (EDV)<br>(cm/s)  | 2,4 [1,3 – 4,7]        | 3,6 [2,1 – 5,0]         | 3,6 [2,1 – 5,0]         | 0,176 |
| Ortalama hız (cm/s)               | 6,2 [4,3 – 8,2]        | 6,8 [4,5 – 8,8]         | 5,2 [2,9 – 7,8]         | 0,135 |
| Rezistif indeks (RI)              | 0,8 [0,6 – 0,9]        | 0,8 [0,6 – 0,9]         | 0,7 [0,6 – 0,8]         | 0,055 |
| Pulsatilite indeksi (PI)          | 1,8 [1,0 – 2,0]        | 1,8 [0,8 – 2,5]         | 1,7 [1,2 – 2,6]         | 0,908 |
| Hacim (mm <sup>3</sup> )          | 12,2 [2,2 – 16,4]      | 9,9 [5,9 – 21,7]        | 8,0 [4,2 – 14,3]        | 0,138 |

§: ortanca [min-maks], US: ultrasonografi

\*. Kruskal Wallis-H test.

Sağ göze ait Doppler US bulguları gruplar arasında benzerdi (p>0,05) (Tablo 4.5).

**Tablo 4. 12:** Sağ göze ait Doppler US bulgularının karşılaştırılması.

|                                   | AS (+) AU (+)<br>(n=8) | AS (+) AU (-)<br>(n=13) | AS (-) AU (-)<br>(n=21) | p*    |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Sağ göz US değişkenleri §         |                        |                         |                         |       |
| Retinal arter çapı (mm)           | 1,6 [1,2 – 1,8]        | 1,4 [1,2 – 1,9]         | 1,5 [1,0 – 1,7]         | 0,586 |
| Tepe sistolik hız (PSV)<br>(cm/s) | 12,6 [9,2 – 15,6]      | 14,5 [11,4 – 24,4]      | 13,7 [9,0 – 19,7]       | 0,512 |
| Diastol sonu hız (EDV)<br>(cm/s)  | 3,1 [1,1 – 6,9]        | 4,2 [1,9 – 8,5]         | 4,1 [1,7 – 6,3]         | 0,649 |
| Ortalama hız (cm/s)               | 6,4 [4,2 – 10,0]       | 6,3 [4,5 – 11,0]        | 5,8 [2,5 – 9,2]         | 0,375 |
| Rezistif indeks (RI)              | 0,7 [0,6 – 0,9]        | 0,7 [0,6 – 0,9]         | 0,7 [0,7 – 0,8]         | 0,941 |
| Pulsatilite indeksi (PI)          | 1,5 [0,8 – 2,3]        | 1,6 [0,8 – 2,1]         | 1,7 [1,3 – 2,9]         | 0,658 |
| Hacim (mm <sup>3</sup> )          | 12,0 [5,6 – 25,4]      | 9,5 [6,0 – 20,1]        | 9,7 [2,8 – 17,4]        | 0,408 |

§: ortanca [min-maks]

US: ultrasonografi

\*. Kruskal Wallis-H test.

AS olan ve olmayan hasta gruplarının sol göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırılması Tablo 6'da özetlendi. Gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (p<0,05). AS pozitif olan hastaların ortalama hızı, rezistif indeks ve hacim ölçümleri, AS olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,028,

p=0,039 ve p=0,038). Diğer Doppler US bulguları gruplar arasında benzerdi (p>0,05) (Tablo 4.6).

**Tablo 4. 13:** Ankilozan spondilit olan ve olmayan hasta gruplarının sol göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırılması.

|                                | Ankilozan spondilit |                   | P       |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|---------|
|                                | Negatif (n=21)      | Pozitif (n=21)    |         |
| Sol göz US değişkenleri §      |                     |                   |         |
| Retinal arter çapı (mm)        | 1,5 [1,0 – 1,7]     | 1,5 [0,8 – 1,9]   | 0,459*  |
| Tepe sistolik hız (PSV) (cm/s) | 12,2 [8,0 – 17,4]   | 13,9 [9,8 – 21,0] | 0,554*  |
| Diastol sonu hız (EDV) (cm/s)  | 3,6 ± 1,0           | 3,2 ± 1,0         | 0,178** |
| Ortalama hız (cm/s)            | 5,4 ± 1,5           | 6,4 ± 1,4         | 0,028** |
| Rezistif indeks (RI)           | 0,7 [0,6 – 0,8]     | 0,8 [0,6 – 0,9]   | 0,039*  |
| Pulsatilite indeksi (PI)       | 1,7 [1,2 – 2,6]     | 1,8 [0,8 – 2,5]   | 0,880*  |
| Hacim (mm <sup>3</sup> )       | 8,7 ± 3,2           | 11,4 ± 4,7        | 0,038** |

§: ortanca [min-maks], US: ultrasonografi

\*. Mann-Whitney U test.

\*\*. Independent Samples T-Test.

AS olan ve olmayan hasta gruplarının sağ göz Doppler US bulguları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 4.7).

**Tablo 4. 14:** Ankilozan spondilit olan ve olmayan hasta gruplarının sağ göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırılması.

|                                | Ankilozan spondilit |                   | P       |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|---------|
|                                | Negatif (n=21)      | Pozitif (n=21)    |         |
| Sağ göz US değişkenleri §      |                     |                   |         |
| Retinal arter çapı (mm)        | 1,5 [1,0 – 1,7]     | 1,5 [1,2 – 1,9]   | 0,373*  |
| Tepe sistolik hız (PSV) (cm/s) | 13,7 [9,0 – 19,7]   | 14,3 [9,2 – 24,4] | 0,687*  |
| Diastol sonu hız (EDV) (cm/s)  | 4,0 ± 1,2           | 4,0 ± 1,8         | 0,958** |
| Ortalama hız (cm/s)            | 5,9 ± 1,8           | 6,8 ± 1,8         | 0,125** |
| Rezistif indeks (RI)           | 0,7 [0,7 – 0,8]     | 0,7 [0,6 – 0,9]   | 0,930*  |
| Pulsatilite indeksi (PI)       | 1,7 [1,3 – 2,9]     | 1,6 [0,8 – 2,3]   | 0,497*  |
| Hacim (mm <sup>3</sup> )       | 10,0 ± 4,2          | 12,5 ± 5,4        | 0,109** |

§: ortanca [min-maks], US: ultrasonografi

\*. Mann-Whitney U test.

\*\*. Independent Samples T-Test.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

En yaygın oftalmik bulgu, AS'li hastaların %40'ında ortaya çıkan akut ön üveittir (AAÜ), erkekler kadınlardan daha sık etkilenir ve tipik olarak 20 ila 40 yaşları arasındaki genç erişkinlerde ortaya çıkar (Monnet ve ark., 2004; Pathanapitton ve ark., 2017). Akut anterior üveitli hastaların üçte birine kadarı AS'ye sahip olduğu (Rothova ve ark., 1987) ve Batı dünyasında akut anterior üveit ile başvuran hastaların %50'sinin muhtemelen HLAB27 pozitif olduğu tahmin edilmektedir (Kopplin ve ark., 2016). Üveit, sıklıkla vitreus, retina ve optik sinir gibi bitişik yapıların iltihaplanmasıyla ilişkili olmasına rağmen, uveal yolun (iris, siliyer cisim ve koroid) iltihaplanmasını içeren çeşitli bir grup durumu içerir. Hastaların çoğu 20 ila 50 yaş arasındadır (üveit, juvenil idiyopatik artrit ile ilişkili olduğunda çocuklarda iyi tanınmasına rağmen), körlüğe neden olabilir ve önemli sosyoekonomik sonuçlara yol açabilir (De Smet ve ark., 2011). Üveit anatomik olarak ön, orta, pan ve arka üveit olarak sınıflandırılır ve anterior en sık görülen alt tiptir. Anterior üveit daha önce iritis veya iridosiklit olarak adlandırılıyordu. Başlangıç ani veya sinsi, süresi sınırlı veya kalıcı ve seyri akut, tekrarlayan veya kronik olabilir (Jabs ve ark., 2005). Üveit ayrıca klinik olarak herpes simpleks virüsü, varicella zoster virüsü, Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum ve Candida albicans gibi enfeksiyöz nedenlerle veya HLA-B27 ile ilişkili hastalıklar, sarkoidoz, Behçet hastalığı, multipl skleroz gibi orbitayla ilişkili bir sistemik hastalığın parçası olarak izole edilmiş bulaşıcı olmayan nedenlerle, veya primer vitreoretinal B hücreli lenfoma gibi bir durumun üveit belirtilerini taklit edebildiği durumlarda ortaya çıkabilir (Deschenes ve ark., 2008). Gözün arkasını tutan üveitin (intermediate, pan, posterior üveit) görme kaybına neden olma olasılığı daha yüksek olsa da, anterior üveiti tedaviye yanıt vermeyen ve körlüğe yol açan inatçı bir seyir izleyen AS'li hastalarda vardır. Verhagen ve ark. ortalama 9.7 yıl sonra hastaların 20/212'sinin (%9) üveit nedeniyle en az bir gözünde kalıcı görme bozukluğu veya körlük oluştuğunu bildirmiştir (Verhagen ve ark., 2016).

Akut anterior üveit her zaman kırmızı, ağrılı ve fotofobik bir gözle semptomatiktir. Göz yapışkan değildir ve görme dramatik bir görme kaybından ziyade genellikle bulanıktır. Her iki göz de etkilenebilse de, genelde yalnızca bir göz tutulur. Akut

anterior üveitin ilk atağı sıklıkla yanlılıkla konjonktivit olarak teşhis edilir; bu nedenle, hasta sonunda bir göz doktoruna başvurduğunda, bulgular oldukça şiddetli olabilir. İlk ataktan 5 yıl sonra hastalarda yılda ortalama  $1,1 \pm 0,8$  ve ilk ataktan 5 yıl sonra hastalarda yılda  $0,8 \pm 0,6$  ortalama nüks sıklığı bildiren bir çalışmada nüksler yaygındır, bu da daha uzun hastalık süresiyle nüksün daha az sıklıkta olabileceğini düşündürür (Monnet ve ark., 2004). AS ile birlikte görülen akut anterior üveit sıklıkla, üveitin aynı gözde birkaç kez tekrarladığı, ardından diğer gözü etkilediği ve sonunda başlangıçta tutulan göze geri döndüğü tipik bir modele sahiptir, bu bir 'flip-flop' veya 'tek taraflı dönüşümlü' modeldir (Chang ve ark., 2005; Rothova ve ark., 1987). Nükslerin şiddeti hastalar arasında ve aynı hastada değişebilir ve nüksler arasındaki süre büyük ölçüde değişir. Hastalar ayrıca bir nüksün habercisi olarak gözlerinde hafif bir sancı hissedebilirler.

Akut anterior üveit, bir slipt lamba kullanılmadan doğru bir şekilde teşhis edilemez. Küçük ve genellikle düzensiz şekilli bir gözbebeği olan korneal kızarıklık, akut anterior üveitin yüksek oranda göstergesi olacaktır. Anterior üveitin karakteristik belirtileri, ön kamarada keratik çökelti, hücresel parlama ve arka sineşidir. Keratik çökelti, korneanın iç yüzünde (kornea endoteli) enflamatuar hücresel birikintilerdir. Bunlar, farklı anterior üveit tipleri ile şekil ve dağılım açısından farklılık gösterebilir, ancak HLA-B27 ile ilişkili akut anterior üveitte, Keratik çökelti karakteristik olarak küçüktür (ince) ve alt üçte birlik kısımda üçgen bir düzlemde korneanın merkezine doğru üçgenin tepesi ile kornea endoteli arasında dizilmiştir. Kan bariyerin (iris venüllerinin endotel hücreleri) parçalanması, lökositlerin berrak, renksiz sulu salgı sızdırmasına izin verir. Slipt lamba kullanılarak ön kamarada görülen daha fazla hücre (aköz hümörde yüzen küçük beyaz noktalar olarak görünürler) artan inflamasyon ile ilişkilidir ve bu, onaylanmış bir skorlama sistemi kullanılarak derecelendirilebilir (Jabs ve ark., 2005). Akut anterior üveitin şiddetli bir atağı sırasında, aköz hümörde o kadar çok hücre vardır ki, ön kamaranın dibine yerleşerek hipopyon olarak bilinen beyaz bir tortu oluştururlar. Bir hipopyon için ana ayırıcı tanı, HLA-B27 ile ilişkili akut anterior üveit ve Behçet hastalığı ile ilişkili olarak görülen üveittir. Albümin ayrıca aköz hümöre sızarak onun süt gibi opak olmasına neden olur ve bu parlama olarak bilinir. Sulu salgı ne kadar opaksa, kan bariyerin bozulmasından kaynaklanan parlama o kadar fazla olur ve bu da

derecelendirilir (Jabs ve ark., 2005). Şiddetli alevlenme, ön kamarada HLA-B27 ile ilişkili akut anterior üveitin özelliği olan bir fibrin pıhtısı ile sonuçlanır. Posterior sineşi, iris ve ön lens kapsülü arasındaki yapışıklıklardır. Bu, küçük ve düzensiz şekilli bir görünümle sonuçlanır. Normal gözde iris, ön lens kapsülü üzerinde durur. İris iltihaplandığında ve hümeör aköz daha proteinli hale geldiğinde, iris ön lens kapsülüne yapışarak düzensiz şekilli bir pupil verir. Bu adezyonlar kırılmadığı sürece pupil bu şekli ömür boyu koruyacak ve normal şekilde büyüyemeyecektir.

Doppler ultrason ilk olarak 1842'de Avusturyalı fizikçi Christian Doppler tarafından tanımlanan doppler etkisine dayanan bir teknolojidir. Kaynağının veya alıcısının hareketinden dolayı bir ses dalgasının frekansında meydana gelen bir farklılıktır. Medikal sistemleri damar sistemindeki eritrositlerin hareketi ile oluşan doppler etkisini kullanarak kanın akış hızı ve yönü hakkında bilgi vermektedir (Albrecht ve ark., 2007; Schmidt, 2007; Torp Pedersen ve Terslev, 2008).

Şu anda, sürekli dalga Doppler, pulslu dalga Doppler, renkli doppler ve power doppler US dahil olmak üzere en az dört farklı Doppler tekniği mevcuttur.

Sürekli dalga doppler ve pulslu dalga doppler, romatolojide en çok çalışılan ve yaygın olarak kullanılanlardır çünkü kan akışının tam anatomik dağılımı ve varlığı hakkında bilgi sağlayan gri skala ve doppler bulgularının aynı anda görselleştirilmesine izin verirler.

Sürekli dalga doppler, kan akışının yönünü ve ortalama hızını gösterirken, power doppler, yön veya hız göstermeden düşük kan akışının duyarlılığını artırmak için geliştirilmiştir. Sinovit veya entezit gibi patolojik durumların değerlendirilmesi için, romatolog için minimal anormal vaskülarizasyonun bile saptanması, akış yönü ve/veya hızı hakkında bilgi edinilmesinden daha önemlidir.

Bu nedenle, power dopplerin akım saptanmasında yüksek hassasiyeti ve daha kullanıcı dostu uygulaması (US radyasyon içermez), romatologlar arasında onu daha popüler hale getirmiştir.

En yeni nesil US sistemlerinde, renkli doppler ultrason ve power doppler US arasındaki fark o kadar belirgin değildir çünkü renkli doppler düşük akıma artık daha hassastır ve yeni cihazlarda power dopplerde akış yönü hakkında da bilgi sağlar.

Ultrasonografi (US), romatologlar tarafından çeşitli romatizmal durumları incelemek için kullanılabilir en önemli araçlardan biri olarak son yıllarda hızla öne çıkmıştır

(Filippucci ve ark., 2006). Doppler US'nin rolü, son on yılda US makinelerinin hem donanımının hem de yazılımının iyileştirilmesiyle genişledi. Romatolojide çeşitli patolojik durumlarda (yani sinovit, tenosinovit, bursit, entezit, vaskülit) doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde artık Doppler US'nin anahtar rol oynadığına şüphe yoktur (Delle Sedie ve ark., 2007; Delle Sedie ve ark., 2008; Filippucci ve ark., 2007; Iagnocco ve ark., 2007; Meenagh ve ark., 2007; Riente ve ark., 2007; Riente ve ark., 2008; Schmidt, 2007). Hem renkli Doppler hem de power Doppler, eklemlerde ve periartiküler yumuşak dokularda enflamasyonu değerlendirmek ve tedavi yanıtını izlemek için kas-iskelet yapılarının vaskülarizasyon düzeyini gösteren değerli tekniklerdir.

Doppler US teknikleri, hem küçük hem de büyük damarlardaki kan akışının hassas bir şekilde saptanmasını sağlar.

Kronik artritli hastalarda power doppler US, eklem seviyesinde olduğu kadar tendon ve entezlerde de hastalık aktivitesinin tahmin edilmesini sağlar (Balint ve ark., 2002; D'agostino ve ark., 2003; De Miguel ve ark., 2009; Riente ve ark., 2007). Vaskülitli olan hastalarda, tutulan büyük damarların renkli doppler ile değerlendirilmesi, hem yönü hem de hızı açısından kan akışı anormalliklerini ortaya çıkarabilir.

Son araştırmalar, US kısa süreli izleme, tedavi etkinliği, hastalığın ilerlemesi ve remisyonu hakkında bilgi sağlar (Brown ve ark., 2006; Filippucci ve ark., 2004; Filippucci ve ark., 2006; Hau ve ark., 2002; Iagnocco ve ark., 2008a; Iagnocco ve ark., 2008b; Naredo ve ark., 2007; Taylor ve ark., 2004).

Biyolojik tedavi alan romatoid artrit hastalarında en az 6 hafta (Filippucci ve ark., 2006) ila 3 ay (Iagnocco ve ark., 2008a) arasında eklem içi power doppler sinyalinde önemli bir istatistiksel azalma belgelenebilirken, kronik artritli hastalarda intraartiküler steroid enjeksiyonu tedavisinden sonra power doppler sinyalinin bazen anlamlı düşüşlerini göstermek için daha kısa bir süre (2 haftadan uzun olmayan) gerekir (Filippucci ve ark., 2004).

Erken romatoid artritli 24 ardışık hasta üzerinde yürütülen plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışmada, eklem iltihabının power doppler US değerlendirmesi, bir yıldaki radyografik hasar oranıyla karşılaştırıldı. 18 haftalık takip sonunda metakarpophalangeal eklem seviyesindeki power doppler US bulguları kemik erozyonlarının radyografik ilerleme oranı daha düşük olan grup ayırımında başarılı

bulunmuştur (Taylor ve ark., 2004). Ayrıca, erken dönem romatoid artritli 42 hasta üzerinde yürütülen yakın tarihli uzunlamasına bir çalışmada, 28 eklemli Hastalık Aktivite Skorunun 28 eklemde elde edilen eklem içi power doppler US sinyalinin kalıcılığı ile bir yıllık radyografik ilerleme arasında pozitif bir korelasyon bulundu (Naredo ve ark., 2007).

Power doppler US'nin subklinik eklem enflamasyonunu ortaya çıkarmadaki rolü, klinik remisyondaki 107 romatoid artrit hastasından oluşan bir kohortta araştırıldı ve klinik olarak normal eklemleri olan asemptomatik hastaların %43'ünde bilek ve metakarpophalangeal eklemlerinin baskın olduğu seviyede anormal intraartiküler power doppler sinyali bulundu (Brown ve ark., 2006).

Çalışmamızda, AS'li hastalarda göz tutulumunun orbital doppler ile değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalar ilk olarak demografik ve klinik özellikleriyle kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. AS (+) Anterior üveit (+) grubundaki hastaların ortanca yaşı, diğer iki gruptaki hastaların ortanca yaşından daha küçük olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Cinsiyet dağılımına göre gruplar incelendiğinde, benzer oldukları görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda cinsiyet açısından erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, spondiloartritin farklı seyri gözlemlenmiştir ve yapılan çalışmalar; aksiyel ve daha periferik tutulumun önceden bilinmemesinin, teşhis süresini uzattığını göstermiştir. Kadınlarda yanlış teşhisin artmasının ve tedavi yaklaşımında cinsiyet eşitsizliğinin ve prevalansının hafife alınmasının önemli bir nedeni olabilir. Teşhis ve cinsiyet ile ilgili çoğu çalışma, teşhis için talep edilen objektif testlerin cinsiyete göre eşit olmayan sıklığına dayanmaktadır. Bununla birlikte, spondiloartrit tanısı, başlangıçta, tıbbi kayıt incelemesine ve fizik muayeneye dayanır; burada farklı semptom ve bulgular, bilgi ve bakış açılarına bağlı olarak her iki cinsiyette de farklı okumalara yol açabilir ve bu da teşhis yorumlamasını zorlaştırmaktadır (Ruiz ve Verbrugge, 1997). Çalışmamızda, hastalar AS olup olmamalarına göre gruplandırıldığında, demografik özellikler açısından bir farklılık olmadığı görüldü. AS ile ilişkili klinik belirtiler, farmakolojik ajanların kullanımı ile sosyo-ekonomik ve coğrafi varyasyonları içeren doğru ve güncel prevalans tahminleri, sağlık için önemlidir ve hastalık için olası risk faktörlerine dair ipuçları sağlayabilir. Ayrıca, popülasyon düzeyinde bakıldığında, cinsiyetler arasındaki hastalık belirtileri ve farmakolojik tedavilerdeki farklılıklar

hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda, AS prevalansında coğrafi ve sosyo-ekonomik farklılıklar bulunmuştur (Exarchou ve ark., 2015) ve bazı çalışmalarda ise, farklılıklar gözlemlenmemiştir (Anagnostopoulos ve ark., 2010; Saraux ve ark., 2001; Trontzas ve ark., 2005). Çalışmamızda demografik özellikler arasında farklılık gözlemlenmemesinin sebebinin, örneklem büyüklüğüne bağlı olarak değişebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda AS olan ve olmayan hasta grupları hem sol göz hem de sağ göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırılmıştır. US, klinisyenler tarafından giderek artan bir şekilde kullanılan gelişen bir görüntüleme tekniğidir (Ostergaard ve Lambert, 2012).

Çalışmaya katılan tüm gönüllüler, retinal arter çapı (mm), tepe sistolik hız (PSV) (cm/s), diastol sonu hız (EDV) (cm/s), ortalama hız (cm/s), rezistif indeks (RI), pulsatile indeks (PI) ve kan akım hacime göre incelenmiştir. AS olan ve olmayan hasta gruplarının sol göz Doppler US bulgularına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. AS pozitif olan hastaların ortalama hızı, rezistif indeks ve hacim ölçümleri, AS olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ve diğer Doppler US bulgularının gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür. Doppler ultrason, akan kandan yansıyan sesin frekansındaki değişiklikleri saptayarak akış hızının tahmin edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Karotid arterlerin ve periorbital damarların konvansiyonel sürekli dalga Doppler ultrasonografisi, iskemik oküler hastalığı olan hastalarda sıklıkla kullanılır ve oftalmik arteri değerlendirmek için de kullanılmıştır (Lieb ve ark., 1991). Doppler görüntüleme hem anatomik hem de hız verilerini birleştirir ve bilgileri kolayca anlaşılabilir bir formatta görüntüler. Kan akış hızı bilgisi, iki boyutlu gri ölçekli görüntünün tamamında nicel olarak elde edilebilir. Bu, invaziv olmayan vasküler görüntüleme tekniklerinde devrim yaratmıştır ve tıbbın birçok alanında bu teknik kullanılmaktadır. Doppler görüntüleme, diğer tıbbi uzmanlık dallarında kalbi, büyük abdominal ve torasik damarları, (Coleman ve ark., 1997; Duncan, 1988) erkek cinsel organındaki damarları, periferik uzuv damarlarını ve ekstrakraniyal ve intrakraniyal damarları incelemek için kullanılmaktadır (Erickson ve ark., 1989a; Erickson ve ark., 1989b). Geçmişte yayınlanan çalışmalarda, iki varsayılan orbital varis, bir superior oftalmik ven trombozu ve bir orbital arteriyovenöz malformasyonun

görüntüleri gösterilmiştir (Lizzi ve Mortimer, 1988). Bizde çalışmamızda US değişkenleri olan retinal arter çapı (mm), tepe sistolik hız (PSV) (cm/s), diastol sonu hız (EDV) (cm/s), ortalama hız (cm/s), rezistif indeks (RI), pulsatilite indeksi (PI) ve kan akım hacimi inceleyerek literatüre katkıda bulduk. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlardan ilki çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, ikincisi ise doppler US'nin tek bir operatör tarafından yapılması ve dolayısıyla gözlemciler arası farklılığın değerlendirilememesidir.

Sonuç olarak orbital doppler US, AS hastalarında göz tutulumunun önceden tahmin edilebilmesi ve erken tanısı açısından kolay kullanılabilir bir yöntemdir ve bu yönde yapılacak geniş serili çalışmalarda bu konuda daha açıklayıcı olacaktır.



## 6. KAYNAKLAR

- Akkoc, N., Khan, M.A. (2005) Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In Weisman, M.H., Reveille, J.D., van der Heijde, D., eds. *Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies*. 1 st ed. London, Mosby, p: 117–131.
- Albrecht, K., Müller-Ladner, U., Strunk, J. (2007) Quantification of the synovial perfusion in rheumatoid arthritis using Doppler ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol*, 25(4):630-8.
- Alexeeva, L., Krylov, M., Vturin, V., Mylov, N., Erdesz, S., Benevolenskaya, L. (1994) Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *J Rheumatol*. 21(12):2298-300.
- Anagnostopoulos, I., Zinzaras, E., Alexiou, I., Papathanasiou, A.A., Davas, E., Koutroumpas, A., Barouta, G., Sakkas, L.I. (2010) The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 11:98.
- Andonopoulos, A.P., Drosos, A.A., Skopouli, F.N., Acritidis, N.C., Moutsopoulos, H.M. (1987) Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 14(6):1098-103.
- Artifoni, M., Rothschild, P.R., Brézin, A., Guillevin, L., Puéchal, X. (2014) Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 10(2):108-16.
- Bakland, G., Nossent, H.C., Gran, J.T. (2005) Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis and Rheumatism*. 53:850–855.
- Balint, P.V., Kane, D., Wilson, H., McInnes, I.B., Sturrock, R.D. (2002) Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 61(10):905-10.
- Ball, J. (1983) The enthesopathy of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 22:25–28.
- Bañares, A., Hernández-García, C., Fernández-Gutiérrez, B., Jover, J.A. (1998) Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America* 24(4):771–9.
- Beckingsale, A.B., Davies, J., Gibson, J.M., Rosenthal, A.R. (1984) Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain, and HLA-B27. *Br J Ophthalmol*. 68:741–745.
- Bhatia, K., Prasad, M.L., Barnish, G., Koki, G. (1988) Antigen and haplotype frequencies at three human leucocyte antigen loci (HLA-A, -B, -C) in the Pawaia of Papua New Guinea. *American Journal of Physical Anthropology*. 75:329–340.

- Bisht, A., Shrestha, S., Bajgai, P., Khadka, M., Koirala, P., Bhattarai, K. (2021) Uveitis in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J. Nepal Health Res Coun.* 19:97–100.
- Boonen, A., Severens, J.L. (2002) Ankylosing spondylitis: what is the cost to society, and can it be reduced? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 16:691–705.
- Brant, W.E., Helms, C.A. (2012) *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. 4 th ed. University of Virginian: Lippincott Williams & Wilkins; p:212-290
- Braun, J., Sieper, J. (2007) Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 69:1379–1390
- Brown, A.K., Quinn, M.A., Karim, Z., Conaghan, P.G., Peterfy, C.G., Hensor, E., Wakefield, R.J., O'Connor, P.J., Emery, P. (2006) Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 54(12):3761-73.
- Brown, M.A., Kennedy, L.G., MacGregor, A.J., Darke, C., Duncan, E., Shatford, J.L., Taylor, A., Calin, A., Wordsworth, P. (1997) Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 40(10):1823-8.
- Bushberg, J.T., Seibert, J.A., Leidholdt, E.M., Boone, J.M. (2011) *The Essential Physics of Medical Imaging*. Mitchell, C.W., ed. 3 st ed. Lippincott Williams & Wilkins; p:120-201
- Cabuk, K.S., Üstün, E.I., Atalay, K., Kirgiz, A., Aydin, R. (2017) Corneal biomechanical features in patients with ankylosing spondylitis. *Arq Bras De Oftalmol.* 80:309–312.
- Chang, J.H., McCluskey, P.J., Wakefield, D. (2005) Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv. Ophthalmol.* 50(4):364-88.
- Chang, J.H. (2005) Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 50:364–388.
- Colbert, R.A., Tran, T.M., Layh-Schmitt, G. (2014) HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 57:44–51.
- Coleman, D.J., Lizzi, F.L., Jack, R.L. (1997) *Ultrasonography of the Eye and Orbit*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, p:42-47
- Cortes, A., Hadler, J., Pointon, J.P., Robinson, P.C., Karaderi, T., Leo, P. (2013) et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat. Genet.* 45:730–8
- D'Agostino, M.A., Said-Nahal, R., Hacquard-Bouder, C., Bresseur, J.L., Dougados, M., Breban, M. (2003) Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 48(2):523-33.

Davidson, S.I., Liu, Y., Danoy, P.A., Wu, X., Thomas, G.P., Jiang, L., Sun, L., Wang, N., Han, J., Han, H. (2011) Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium; Visscher, P.M., Brown, M.A., Xu, H. Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese. *Ann Rheum Dis.* 70(2):289-92.

De Miguel, E., Cobo, T., Muñoz-Fernández, S., Naredo, E., Usón, J., Acebes, J.C., Andréu, J.L., Martín-Mola, E. (2009) Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 68(2):169-74.

De Smet, M.D., Taylor, S.R., Bodaghi, B., Miserocchi, E., Murray, P.I., Pleyer, U., Zierhut, M., Barisani-Asenbauer, T., LeHoang, P., Lightman, S. (2011) Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 30(6):452-70.

De Vos, M., Cuvelier, C., Mielants, H., Veys, E., Barbier, F., Elewaut, A. (1989) Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology.* 96(2 Pt 1):339-44.

Delle Sedie, A., Riente, L., Filippucci, E., Iagnocco, A., Meenagh, G., Epis, O., Grassi, W., Valesini, G., Montecucco, C., Bombardieri, S. (2008) Ultrasound imaging for the rheumatologist. XV. Ultrasound imaging in vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 26(3):391-4.

Delle Sedie, A., Riente, L., Iagnocco, A., Filippucci, E., Meenagh, G., Grassi, W., Valesini, G., Bombardieri, S. (2007) Ultrasound imaging for the rheumatologist X. Ultrasound imaging in crystal-related arthropathies. *Clin. Exp. Rheumatol.* 25(4):513-7.

Deschenes, J., Murray, P.I., Rao, N.A., Nussenblatt, R.B. (2008) International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 16(1):1-2.

Diveu, C., McGeachy, M.J., Cua, D.J. (2008) Cytokines that regulate autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 20:663-8.

Duncan, W.J. (1988) *Color Doppler in Clinical Cardiology.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, p:1-5.

Ebrahimiadib, N., Berijani, S., Ghahari, M., Pahlaviani, F.G. (2021) Ankylosing Spondylitis. *J. Ophthalmic Vis Res.* 16(3):462-469.

Ehrlich, R., Harris, A., Wentz, S.M., Moore, N.A., Siesky, B.A. (2017) Anatomy and regulation of the optic nerve blood flow. In: Stein J.P., ed. *Reference module in neuroscience and biobehavioral psychology.* Amsterdam: Elsevier, p:73-82

- Erickson, S.J., Mewissen, M.W., Foley, W.D., Lawson, T.L., Middleton, W.D., Lipchik, E.O., Quiroz, F.A., Macrander, S.J. (1989) Color Doppler evaluation of arterial stenoses and occlusions involving the neck and thoracic inlet. *Radiographics*. 9(3):389-406.
- Erickson, S.J., Mewissen, M.W., Foley, W.D., Lawson, T.L., Middleton, W.D., Quiroz, F.A., Macrander, S.J., Lipchik, E.O. (1989) Stenosis of the internal carotid artery: assessment using color Doppler imaging compared with angiography. *A.J.R. Am J. Roentgenol.* 152(6):1299-305.
- Evans, D.M., Spencer, C.C., Pointon, J.J., Su, Z., Harvey, D., Kochan, G. (2011) et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 43(8):761-7.
- Exarchou, S., Lindström, U., Askling, J., Eriksson, J.K., Forsblad-d'Elia, H., Neovius, M., Turesson, C., Kristensen, L.E., Jacobsson, L.T. (2015) The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res. Ther.* 17(1):118.
- Feldtkeller, E., Khan, M.A., van der Heijde, D., van der Linden, S., Braun, J. (2003) Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 23:61–6.
- Ferreira, J.C., Ignácio, F.S., Meira, C.D. (2011) Doppler ultrasonography principles and methods of evaluation of the reproductive tract in mares. *Acta Sci Vet.* 11:1125–23.
- Filippucci, E., Farina, A., Carotti, M., Salaffi, F., Grassi, W. (2004) Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis.* 63(6):740-3.
- Filippucci, E., Iagnocco, A., Meenagh, G., Riente, L., Delle Sedie, A., Bombardieri, S., Valesini, G., Grassi, W. (2006) Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol.* 24(1):1-5.
- Filippucci, E., Iagnocco, A., Meenagh, G., Riente, L., Delle Sedie, A., Bombardieri, S., Valesini, G., Grassi, W. (2007) Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 25(1):5-10
- Filippucci, E., Iagnocco, A., Salaffi, F., Cerioni, A., Valesini, G., Grassi, W. (2006) Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum. Dis.* 65(11):1433-7.
- Fischetti, A.J., Scott, R.C. (2007) Basic ultrasound beam formation and instrumentation. *Clin Tech Small Anim Pract.* 22:90–2.

Gerhard-Herman, M., Gardin, J.M., Jaff, M., Mohler, E., Roman, M., Naqvi, T.Z. (2006) American Society of Echocardiography; Society for Vascular Medicine and Biology. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med.* 11(3):183-200.

Gerster, J.C., Vischer, T.L., Bennani, A., Fallet, G.H. (1977) The painful heel. Comparative study in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, and generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 36: 343–348.

Gouveia, E.B., Elmann, D., Morales, M.S. (2012) Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev. Bras Rheumatol.* 52:742–756.

Gunes, A., Erkol, Inal E., Tok, L., Tok, O. (2017) Assessment of Corneal Parameters with Scheimpflug Imaging in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Semin Ophthalmol.* 32(3):276-280.

Hangiandreou, N.J. (2003) AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: Basic concepts and new technology. *Radiographics.* 23:1019–33.

Hau, M., Kneitz, C., Tony, H.P., Keberle, M., Jahns, R., Jenett, M. (2002) High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis.* 61(1):55-8.

Hayreh, S.S. (2004) Posterior Ciliary Artery Circulation In Health and Disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 45(3):749-757.

Hwang, J.Y. (2017) Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: Anatomy and scanning guidelines. *Ultrasonography.* 36:111–9.

Hwang, M.C., Ridley, L., Reveille, J.D. (2021) Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clinical Rheumatology.* 40(8):3079–3093.

Iagnocco, A., Filippucci, E., Meenagh, G., Riente, L., Delle Sedie, A., Bombardieri, S., Grassi, W., Valesini, G. (2007) Ultrasound imaging for the rheumatologist XI. Ultrasound imaging in regional pain syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 25(5):672-5.

Iagnocco, A., Filippucci, E., Perella, C., Ceccarelli, F., Cassarà, E., Alessandri, C., Sabatini, E., Grassi, W., Valesini, G. (2008) Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 35(1):35-40. A

Iagnocco, A., Perella, C., Naredo, E., Meenagh, G., Ceccarelli, F., Tripodo, E., Basili, S., Valesini, G. (2008) Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol.* 27(4):491-6. B

Jabs, D.A., Nussenblatt, R.B., Rosenbaum, J.T. (2005) Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 140(3):509-16.

Jabs, D.A., Nussenblatt, R.B., Rosenbaum, J.T. (2005) Standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 140:509-516

Jakowski, J.D. (2013) The basics of sonography and ultrasound terminology. *Pathol Case Rev.* 18:5–11.

Jeanty, C., Sourisce, A., Noteuil, A., Jah, N., Wielgosik, A., Fert, I., Breban, M., André, C. (2014) HLA-B27 subtype oligomerization and intracellular accumulation patterns correlate with predisposition to spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66(8):2113-23.

Jensen, J.A. (2007) Medical ultrasound imaging. *Prog Biophys Mol Biol.* 93:153–65.

Kemeny-Beke, A., Szodoray, P. (2020) Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int. Ophthalmol.* 40:503–510.

Kenwright, D.A., Anderson, T., Moran, C.M., Hoskins, P.R. (2015) Assessment of spectral Doppler for an array-based preclinical ultrasound scanner using a rotating phantom. *Ultrasound Med Biol.* 41:2232–9.

Khan, M.A., Braun, W.E., Kushner, I., Grecek, D.E., Muir, W.A., Steinberg, A.G. (1977) HLA B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *J Rheumatol Suppl.* 3:39-43

Khan, M.A. (2003) Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg, M.C., Silman, A.J., Smolen, J.S., Weinblatt, M.E., Weisman, M.H., eds. *Rheumatology.* 3rd ed. London: Mosby, p:1161-81.

Khan, M.A. (1992) Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 18:1–276.

Kim, T.H., Uhm, W.S., Inman, R.D. (2005) Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 17: 400–405.

Kopplin, L.J., Mount, G., Suhler, E.B. (2016) Review for Disease of the Year: Epidemiology of HLA-B27 Associated Ocular Disorders. *Ocul Immunol Inflamm.* 24(4):470-5.

Kopplin, L.J., Mount, G., Suhler, E.B. (2016) Review for disease of the year: epidemiology of HLA-B27 associated ocular disorders. *Ocul Immunol Inflamm.* 24:470-475

Krylov, M., Erdesz, S., Alexeeva, L., Benevolenskaya, L., Arnett, F.C., Reveille, J.D. (1995) HLA class II and HLA-B27 oligotyping in two Siberian native population groups. *Tissue Antigens.* 46(5):382-6.

Langrish, C.L., McKenzie, B.S., Wilson, N.J., de Waal Malefyt, R., Kastelein, R.A., Cua, D.J. (2004) IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 202:96-105

Ledwidge, M., Winter, T., Del Prince, B. (2007) Doppler and Color Flow Principles. In; Sanders, R.C., Winter, T.C. eds. *Clinical sonography: A practical guide.* 4 st ed. Lippincott Williams & Wilkins, p:24-32

Lieb, W.E., Cohen, S.M., Merton, D.A., Shields, J.A., Mitchell, D.G., Goldberg, B.B. (1991) Color Doppler Imaging of the Eye and Orbit: Technique and Normal Vascular Anatomy. *Arch Ophthalmol.* 109(4):527–531.

Lindström, U., Exarchou, S., Lie, E., Dehlin, M., Forsblad-d'Elia, H., Askling, J., Jacobsson, L. (2016) Childhood hospitalisation with infections and later development of ankylosing spondylitis: a national case-control study. *Arthritis Res Ther.* 18(1):240.

Lizzi, F.L., Mortimer, A.J. (1988) Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 7(Supp 1):1-38

Maksymowych, W.P., Elewaut, D., Schett, G. (2012) Motion for debate: The development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. *Arthritis & Rheumatism.* 64:1713-1719.

Marsovszky, L., Németh, J., Resch, M.D., Toldi, G., Legány, N., Kovács, L., Balog, A. (2014) Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis. *Innate Immun.* 20(5):471-7.

Meenagh, G., Filippucci, E., Iagnocco, A., Delle Sedie, A., Riente, L., Bombardieri, S., Valesini, G., Grassi, W. (2007) Ultrasound imaging for the rheumatologist VIII. Ultrasound imaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 25(2):172-5.

Monnet, D., Breban, M., Hudry, C, (2004) Dougados M, Brézin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology.* 111(4):802-9.

Muñoz-Fernández, S., Hidalgo, V., Fernández-Melón, J., Schlincker, A., Bonilla, G., Ruiz-Sancho, D., Fonseca, A., Gijón-Baños, J., Martín-Mola, E. (2003) Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 30(6):1277-9.

Murray, P.I., Rauz, S. (2016) The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 30:802–825.

Naredo, E., Collado, P., Cruz, A., Palop, M.J., Cabero, F., Richi, P., Carmona, L., Crespo, M. (2007) Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 57(1):116-24.

- Ortak, H., Inanır, A., Demir, S., Uysal, A., Şahin, Ş., Sağcan, M., Önder, Y., Alim, S., Demir, A.K. (2014) Decreased central corneal thickness in ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol.* 34(2):263-8.
- Ostergaard, M., Lambert, R.G. (2012) Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 4(4):301-11.
- Pathanapitoon, K., Dodds, E.M., Cunningham, E.T. Jr., Rothova, A. (2017) Clinical Spectrum of HLA-B27-associated Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 25(4):569-576.
- Perez, V.L., Stern, M.E., Pflugfelder, S.C. (2020) Inflammatory basis for dry eye disease flares. *Exp Eye Res.* 201:108294.
- Phelps, G.K., Phelps, C.D. (1975) Blood pressure and pressure amaurosis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 14(3):237-40.
- Ramnarine, K.V., Anderson, T., Hoskins, P.R. (2001) Construction and geometric stability of physiological flow rate wall-less stenosis phantoms. *Ultrasound Med Biol.* 27:245–50.
- Reveille, J.D., Weisman, M.H. (2013) The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J. Med. Sci.* 345:431–6.
- Reveille, J.D. (2014) An update on the contribution of the MHC to as susceptibility. *Clin Rheumatol.* 33:749–57.
- Reveille, J.D. (2015) Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 34:1009–1018.
- Riente, L., Delle Sedie, A., Filippucci, E., Iagnocco, A., Meenagh, G., Epis, O., Grassi, W., Valesini, G., Montecucco, C., Bombardieri, S. (2008) Ultrasound imaging for the rheumatologist XIV. Ultrasound imaging in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 26(2):230-3.
- Riente, L., Delle Sedie, A., Filippucci, E., Iagnocco, A., Meenagh, G., Grassi, W., Valesini, G., Bombardieri, S. (2007) Ultrasound imaging for the rheumatologist IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 25(3):349-53.
- Rodriguez, A., Akova, Y.A., Pedroza-Seres, M., Foster, C.S. (1994) Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis. *Ophthalmology.* 101:1267–1274.
- Rosenbaum, J.T. (1998) Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* 16:792–796.
- Rosenbaum, J.T. (2015) Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 34:999–1002.

- Rothova, A., van Veenendaal, W.G., Linssen, A., Glasius, E., Kijlstra, A., de Jong, P.T. (1987) Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 103(2):137-45.
- Rudwaleit, M., Listing, J., Brandt, J., Braun, J., Sieper, J. (2004) Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 63:665–70
- Rudwaleit, M., Metter, A., Listing, J., Sieper, J., Braun, J. (2006) Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 54:569-78
- Ruiz, M.T., Verbrugge, L.M. (1997) A two-way view of gender bias in medicine. *J Epidemiol Community Health.* 51:106–109.
- Sampaio-Barros, P.D., Conde, R.A., Bonfiglioli, R., Bertolo, M.B., Samara, A.M. (2006) Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 26:1143–1146.
- Saraux, A., Guillemin, F., Guggenbuhl, P., Roux, C.H., Fardellone, P., Le Bihan, E., Cantagrel, A., Chary-Valckenaere, I., Euller-Ziegler, L., Flipo, R.M., Juvin, R., Behier, J.M., Fautrel, B., Masson, C., Coste, J. (2005) Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 64(10):1431-5.
- Sarin, R., Wu, X., Abraham, C. (2011) Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108:9560–5.
- Schmidt, W.A. (2007) Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3(1):35-42.
- Sharma, S. (2001) Keratitis. *Biosci Rep.* 21:419–444.
- Sieper, J., Poddubnyy, D. (2007) Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 390:73–84.
- Smith, J.A. (2015) Update on ankylosing spondylitis: Current concepts in pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 15:489.
- Stolwijk, C., Essers, I., van Tubergen, A., Boonen, A., Bazelier, M.T., De Bruin, M.L., de Vries, F. (2015) The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 74(7):1373-8.
- Taurog, J.D., Chhabra, A., Colbert, R.A. (2016) Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 374: 2563–2574.
- Taurog, J.D. (2010) The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 37:2606–16.

Taylor, P.C., Steuer, A., Gruber, J., Cosgrove, D.O., Blomley, M.J., Marsters, P.A., Wagner, C.L., McClinton, C., Maini, R.N. (2004) Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50(4):1107-16.

The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye WorkShop. (2007) *Ocul Surf.* 5:75-92

Thomas, G.P., Brown, M.A. (2010) Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* 233:162–180.

Torp-Pedersen, S.T., Terslev, L. (2008) Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 67(2):143-9.

Trontzas, P., Andrianakos, A., Miyakis, S., Pantelidou, K., Vafiadou, E., Garantziotou, V., Voudouris, C. (2005) ESORDIG study group. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol.* 24(6):583-9.

Van Bentum, R.E., Baniaamam, M., Kinaci-Tas, B., van de Kreeke, J.A., Kocyigit, M., Tomassen, J., den Braber, A., Visser, P.J., Ter Wee, M.M., Serné, E.H., Verbraak, F.D., Nurmohamed, M.T., van der Horst-Bruinsma, I.E. (2020) Microvascular changes of the retina in ankylosing spondylitis, and the association with cardiovascular disease - the eye for a heart study. *Semin Arthritis Rheum.* 50(6):1535-1541.

Vander Cruyssen, B., Ribbens, C., Boonen, A., Mielants, H., de Vlam, K., Lenaerts, J., Steinfeld, S., Van den Bosch, F., Dewulf, L., Vastesaeger, N. (2007) The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 66(8):1072-7.

Verhagen, F.H., Brouwer, A.H., Kuiper, J.J., Ossewaarde-van Norel, J., Ten Dam-van Loon, N.H., de Boer, J.H. (2016) Potential Predictors of Poor Visual Outcome in Human Leukocyte Antigen-B27-Associated Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 165:179-87.

Wakefield, D., Di Girolamo, N., Thurau, S., Wildner, G., McCluskey, P. (2013) Scleritis: challenges in immunopathogenesis and treatment. *Discov. Med.* 16(88):153-7

Zhang, P., Wang, Z., Yu, F.X., Lv, H., Liu, X.H., Feng, W.H., Ma, J., Yang, Z.H., Wang, Z.C. (2018) The clinical presentation and collateral pathway development of congenital absence of the internal carotid artery. *J Vasc. Surg.* 68(4):1054-1061.

Zhou, X., Kenwright, D.A., Wang, S., Hossack, J.A., Hoskins, P.R. (2017) Fabrication of two flow phantoms for Doppler ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq. Control.* 64:53–65.

Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., Qiu, G., Cao, X., Weng, X. (2019) Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 7:22.

Zochling, J., Smith, E.U. (2010) Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 24:747–756.





