

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ-ROMATOLOJİ
BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE VÜCUT
KOMPOZİSYONU VE ERKEN
ULTRASONOGRAFİK ATEROSKLEROZ
ÖLÇÜTLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

UZMAN DOKTOR İSMAİL SARI

ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İMMÜNOLOJİ-ROMATOLOJİ
BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE VÜCUT
KOMPOZİSYONU VE ERKEN
ULTRASONOGRAFİK ATEROSKLEROZ
ÖLÇÜTLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN: Uzm. Dr. İSMAİL SARI

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof. Dr. NURULLAH AKKOÇ

İÇİNDEKİLER

1. Türkçe özet	1
2. İngilizce özet	3
3. Giriş ve amaç	5
4. Genel bilgiler	6
I. Giriş	6
II. Epidemiyoloji	6
III. Patogenez	7
1. Histopatoloji	7
2. İmmunogenetik faktörler	8
3. Mikroorganizmalar	8
4. Sitokinler	9
IV. Klinik Bulgular	9
V. Laboratuvar Bulguları	11
VI. Radyolojik Bulgular	11
VII. Tanı	12
VIII. Ankilozan spondilitte değerlendirme	13
IX. Ankilozan spondilitte tedavi	16
1. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar	16
2. Sülfasalazin	17
3. Methotreksat	17
4. Altın tuzları, Antimalaryeller ve Azatipyoprin	18
5. Kortikosteroidler	18
6. Tümör nekrozis faktör alfa blokerleri	18
X. Ankilozan spondilitte prognoz	20
XI. Karotis intima-media kalınlığı	20
1. Ölçüm nasıl ve nereden yapılmalı ?	21
2. İntima-media kalınlığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki	23
XII. Endotel fonksiyonları ve hastalıklardaki rolü	24
1. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz	25
2. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi	26
A. Brakiyal arterin akıma bağlı vazodilatasyonu	26

B. Akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilme tekniği	27
XIII. İnflamatuvar romatizma hastalıklarında ateroskleroz	29
1. Lipidler ve lipoproteinler	30
2. İnsülin direnci	31
3. Oksidatif stres	31
4. Endotel aktivasyonu ve lökosit trafiği	32
5. Endotelyal apopitoz ve yer değiştirme	32
6. Arter hücrelerindeki apopitoz ve ölü hücrelerin temizlenmesi	33
7. Fosfolipidlere ve proteinlere karşı otoantikolar	33
8. T hücrelerinin rolü	33
9. İlaçların etkileri	34
XIV. Ankilozan spondilit hastalarında kardiyovasküler hastalık ve risk profili	35
1. Ankilozan spondilitte kardiyovasküler mortalite	35
2. Ankilozan spondilitte kardiyovasküler morbidite	36
XV. Vücut kompozisyonu ve ölçüm yöntemleri	38
1. Atomik düzey	39
2. Moleküler düzey	40
3. Doku düzeyi	41
5- Materyal ve Metod	42
6- Bulgular	45
7- Tartışma	49
8- Sonuçlar	52
9- Kaynaklar	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatiler	6
Tablo 2: Bazı Avrupa ülkelerindeki Ankilozan spondilit prevalansları	7
Tablo 3: Ankilozan Spondilit için Modifiye <i>New York</i> Ölçütleri	13
Tablo 4: <i>Bath</i> Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi	14
Tablo 5: <i>Bath</i> Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi	15
Tablo 6: Endotel hücrelerinin fonksiyonları	25
Tablo 7: Çeşitli referans merkezlerinde takip edilen Ankilozan spondilit hastalarının SMR' leri	36
Tablo 8: Yağsız vücut kitlesi, vücut yağ miktarı ve dağılımını saptamakta kullanılan yöntemler	39
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri	45
Tablo 10: Çalışma grubunun antropometrik ölçüm sonuçları	46
Tablo 11: Çalışma grubunun vücut kompozisyonu parametreleri	47
Tablo 12: Çalışma grubunun ultrasonografik ölçüm sonuçları	47
Tablo 13: Ultrasonografik parametreler ve çeşitli değişkenler arasındaki korelasyon analizi	48

SEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Ankilozan spondilitte gözlenen postür değişiklikleri	11
Şekil-2: Ankilozan spondilitte görülebilen bazı direkt grafi bulguları	12
Şekil-3: Ankilozan spondilitte tedavi algoritması	19
Şekil-4: Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü	22
Şekil-5: Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü	22
Şekil-6: Brakiyal arterin akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile değerlendirilmesi	28
Şekil-7: Brakiyal arterin ultrasonografik incelemesi	28

KISALTMALAR

ABD:	Akıma bağımlı vazodilatasyon
Ach:	Asetilkolin
AKA:	Ana karotis arter
AKŞ:	Açlık kan şekeri
AS:	Ankilozan spondilit
BAÇ:	Brakiyal arter çapı
BİA:	Biyoelektrik impedans analizi
BASDAİ:	Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
BASFİ:	Bath Ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMI:	Bath Ankilozan spondilit metroloji indeksi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
Ca⁺⁺:	Kalsiyum
CRP:	C-reaktif protein
DD:	Diyastolik disfonksiyon
DEXA:	Dual-enerji x-ray absorbsiyometrisi
DFİ:	Dougados fonksiyonel indeksi
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DM:	Diyabetes mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
eNOS:	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESH:	Eritrosit sedimantasyon hızı
GC:	Guanilat siklaz
HT:	Hipertansiyon
İFNγ:	İnterferon gamma
İg:	İmmunoglobulin
İİ:	İnterlökin
İKA:	İnternal karotis arter
İMK:	İntima-media kalınlığı
İVS:	İnterventriküler septum
KAH:	Koroner arter hastalığı
KV:	Kardiyovasküler
KVH:	Kardiyovasküler hastalık

KİMK:	Karotis arter intima media kalınlığı
KS:	Kortikosteroidler
Lp:	Lipoprotein
Mİ:	Miyokard infarktüsü
MİCA:	MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni
MRG:	Magnetik rezonans görüntüleme
MTX:	Methotreksat
NO:	Nitrik oksit
NSAİ:	Nonsteroid antiinflamatuar ilaç
NTG:	Nitrogliserin
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
RA:	Romatoid artrit
SİE:	Sakroiliyak eklem
SKB:	Sistolik kan basıncı
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SMR:	Standardize mortalite oranları
SpA:	Spondiloartropati
SVH:	Serebrovasküler hastalıklar
TKŞ:	Tokluk kan şekeri
TNFα:	Tümör nekrozis faktör alfa
USG:	Ultrasonografi
VA:	Vücut ağırlığı
VAS:	Görsel analog ölçek
VKİ:	Vücut kitle indeksi

Bu tezi oğullarıma, eşime, anneme, babama ve ablama ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimimde her zaman destek olup yardımlarını esirgemeyen ve Romatoloji adına bildiğim her şeyi kendilerinden öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Nurullah Akkoç, Prof. Dr. Fatoş Önen, Doç. Dr. Servet Akar ve Yard. Doç. Dr. Merih Birlik' e,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Akpınar' a,
Sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Hasan Kayahan, Yard. Doç. Dr. Mesut Akarsu, Uzm. Dr. Mustafa Özmen ve Uzm. Dr. Oğuz Gürler' e,
Bu tezin ana fikrinin ortaya çıkmasında büyük emeği bulunan Uzm. Dr. Taha Okan' a, ultrason çalışmasını yürüten Uzm. Dr. Hasan Çeçe ve Uzm. Dr. Canan Altay' a, ultrasonografik verileri değerlendiren Doç. Dr. Mustafa Seçil' e, biyoelektrik impedans analizinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Tevfik Demir ve Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye çok teşekkür ederim.

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE VÜCUT KOMPOZİSYONU VE ERKEN
ULTRASONOGRAFİK ATEROSKLEROZ ÖLÇÜTLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Hazırlayan: Uzman Doktor İsmail Sarı

**Bölüm: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı**

**Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı, PK 35340, Balçova, İzmir, Türkiye**

Telefon : 00905055252666-00905323716511

E-mail: ismailsari35@gmail.com

1- ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİTTE VÜCUT KOMPOZİSYONU VE ERKEN ULTRASONOGRAFİK ATEROSKLEROZ ÖLÇÜTLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

AMAÇ VE HİPOTEZ: Bu çalışmanın amacı, Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında vücut kompozisyonu ve erken ultrasonografik ateroskleroz ölçütlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmaya 54 AS hastası (37 ± 11 yıl, 29 Erkek/25 Kadın) ve 31 sağlıklı kontrol (35 ± 9 yıl, 16 Erkek/15 Kadın) alındı. Açlık kan şekeri, akut faz proteinleri ve serum lipidleri ölçüldü. Vücut kompozisyonu değerlendirmesinde biyoelektrik impedans analizi (BİA) ve antropometrik yöntemler kullanıldı. Brakiyal arter akım bağımlı vazodilatasyon (ABD)' u ve ana karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ultrasonografik olarak değerlendirildi. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde, *Bath* Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı. Hastalarda ayrıca *Bath* Ankilozan Spondilit Foksiyonel İndeksi (BASFI) ve *Bath* Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) de değerlendirildi.

BULGULAR: Ankilozan spondilit gurubunun hastalık süresi 11.35 ± 9.25 (Range 5-39) yıldır. BASFI, BASDAI ve BASMI skorları sırasıyla 2.4 ± 2.4, 3.3 ± 2.0 ve 2.3 ± 2.2 bulundu. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan şekeri, serum lipid seviyeleri bakımından hasta ve kontrol gurupları arasında fark yoktu. Buna karşın akut faz proteinleri hasta gurubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Toplam vücut suyu, yağsız vücut kitlesi ve gerek BİA gerekse antropometrik yöntemlerle hesaplanan yağ oranları hasta ve kontrol gurupları arasında farklılık göstermedi. Ultrasonografi çalışmasında sağ, sol ve ortalama KİMK guruplar arasında benzerdi. Bununla birlikte endotel bağımlı vazodilatasyon, AS hastalarında kontrollere göre anlamlı düşük bulundu (14.1 ± 6.7 vs. 17.6 ± 8; p=0.03). Benzer şekilde endotel bağımsız NTG ilişkili vazodilatasyon AS hastalarında daha düşüktü (16.4 ± 6.8 vs. 19.8 ± 10; p=0.07). Endotel bağımlı vazodilatasyon ile yaş, cinsiyet, serum lipidleri, akut faz proteinleri, yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi, sigara kullanımı, BASFI, BASDAI ve BASMI arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı.

SONUÇ: Bu çalışmada, AS hastalarında endotel disfonksiyonu gösterilmiştir. Buna karşın, AS hastalarının vücut kompozisyonu sağlıklı gönüllülerden farklı bulunmamıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Ankilozan spondilit; Vücut kompozisyonu;
Ateroskleroz; Ultrasonografi

2- SUMMARY

ASSESSMENT OF EARLY ATHEROSCLEROSIS AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate ultrasonographic early markers of atherosclerosis and body composition (BC) in patients with ankylosing spondylitis (AS) and healthy controls

METHODS: Fifty four AS patients (37 ± 11 years, 29 males/25 females) and 31 healthy controls (35 ± 9 years, 16 males/15 females) were included in this study. Serum glucose, acute phase proteins and lipids were studied. Body composition was determined either by anthropometrically and foot-to-foot body fat analyzer (BIA). Brachial artery flow mediated dilatation (FMD) and intima media thickness (IMT) assessment of the common carotid artery (CCA) were performed ultrasonographically. Spinal mobility was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Patients were also evaluated with the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

RESULTS: Age, sex distribution, smoking status, serum lipids were comparable in between both AS and control groups. However, acute phase proteins were significantly higher in the patients group. The mean disease duration of patients was 11.35 ± 9.25 (Range 5-39) years. BASFI, BASDAI and BASMI were 2.4 ± 2.4 , 3.3 ± 2.0 and 2.3 ± 2.2 respectively. Fat percent, assessed by BIA and anthropometrical methods, total body water and fat free mass were comparable in between groups.

Left, right and averaged CCA IMT measurements did not show a statistically significant difference between the AS and control groups. However, endothelium dependent FMD was significantly lower in the AS patients (14.1 ± 6.7 vs. 17.6 ± 8 ; $p=0.03$). Likewise, endothelium independent nitroglycerine induced dilatation was lower in the patient group, but the difference was not significant (16.4 ± 6.8 vs. 19.8 ± 10 ; $p=0.07$). No correlation was detected between endothelium dependent FMD and age, sex, serum lipids, acute phase proteins, fat percent, fat free mass, smoking habits, BASFI, BASDAI and BASMI.

CONCLUSION: This study demonstrates impairment of endothelial function in AS. The body composition of the AS patients seems not to be different from healthy controls

KEY WORDS: Spondylitis, Ankylosing; Composition, Body; Arteriosclerosis; Ultrasonography

3- GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar romatizma hastalıklarında [özellikle romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE)] hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler (KV) mortalite son yıllarda gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir. Bu hastalıklarda artmış KV olayların klasik KV hastalık (KVH) risk faktörleri ile açıklanamaması inflamasyonun bu konudaki etkisine işaret etmektedir¹⁻⁷.

Ankilozan spondilit (AS)' te artmış KV olaylara ilişkin ilk veriler 1970' li yılların sonlarına dayanır⁸ ve bazı araştırmacılara göre AS' deki mortalitenin %30-50 kadarlık bir kısmını oluştururlar^{9, 10}. Romatoid artrit ve SLE' de gözleendiği üzere AS' deki artmış KV risk de klasik KV risk faktörleriyle açıklanamamaktadır. Hatta AS' nin klasik risk faktörleriyle olan ilişkisi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklardakinden daha zayıftır¹¹. Artmış KV mortalite ve morbidite bildirilmesine karşın AS' de erken ateroskleroza araştıran herhangi bir çalışma mevcut değildir. Günümüzde ateroskleroz non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Bu amaçla, ana karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) tayini morfolojik, brakial arterin akıma bağımlı vazodilatasyon (ABD) metodu da fonksiyonel açıdan ateroskleroza değerlendirmede kullanılan güvenilir, kullanımı kolay, ucuz ve non-invaziv metodlardır^{12, 13}.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış enerji ihtiyacı, azalmış enerji alımı, inflamasyon, kullanılan tedaviler ve azalmış fiziksel fonksiyonun kemiklere etkisi nedeniyle yağsız vücut kompozisyonunda olumsuz etkilenmeler görülebilmektedir^{14, 15}. Ankilozan spondilite vücut kompozisyonunu araştıran çok fazla çalışma yoktur ve bu açıdan bilgilerimiz kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı; AS hastalarının ultrasonografi ile elde edilen erken ateroskleroz parametrelerini ve biyoelektrik impedans analizi (BİA) ve cilt kıvrım kalınlıkları kullanarak elde edilen vücut kompozisyonu değişkenlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

4- GENEL BİLGİLER

I- GİRİŞ

Ankilozan spondilit, nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır ve seronegatif spondiloartropati (SpA)' ler olarak bilinen hastalıklar gurubunun bir üyesidir (Tablo 1). Bu hastalıklar HLA-B27 antijeni ile olan ilişkileri, özellikle alt ekstremitte eklemlerini tutan asimetrik tipte artrit yapmaları, sakroiliit, entesit veya üveit gibi klinik bulgular açısından ortak özellikler göstermektedirler¹⁶. Semptomlar çoğunlukla 40 yaşın altında başlar. Özellikle aksiyal iskeleti ve sakroiliyak eklem (SİE)' leri tutar; ancak periferik eklemler de etkilenebilir. Entesopati ve anterior üveit hastalığın başlıca ekstraartiküler bulgularıdır. Hastalığın gidişi kişiler arasında farklılık gösterebilir ve remisyon ve eksaserbasyonlar görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar^{9, 10}. Romatoid artrit ile karşılaştırıldığında aynı derecede ciddi sakatlığa yol açtığı görülmüştür¹⁷.

Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatiler

Ankilozan spondilit
Reaktif artrit veya Reiter sendromu
Psöriatik artrit
İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit

II- EPİDEMİYOLOJİ

Ankilozan spondilit bütün dünyada görülmekle birlikte prevalans, etnik guruplara göre değişiklik göstermektedir. Dünyadaki prevalansı ortalama %0.9 kadardır (Tablo 2)¹⁸.

Erkeklerde daha sıktır ve genel olarak hastalık daha ağır seyreder. Hastalığın farklı toplumlarda değişen sıklıklarda görülmesi ırklara göre HLA-B27 antijeninin dağılımına bağlı olabilir¹⁹. Anglo-sakson orijinli topluluklarda HLA-B27 %90 hastada pozitiftir. Diğer taraftan HLA-B27' nin görülmediği Afrikalı zencilerde ve Japonlarda (100000' de 9,5) AS prevalansı düşük, HLA-B27 pozitifliğinin sık olduğu eskimolarda ise yüksektir (%2,5)²⁰. Coğrafi ve bölgesel farklılıklar görülmekle birlikte HLA-B27

pozitif kişilerin %1-2' sinde AS gelişmektedir¹⁹. Norveç' de bu oran %6,7' ye kadar çıkmaktadır²¹. HLA-B27 pozitif AS' li hastaların birinci derece akrabalarında ise prevalans %10-30 olarak bildirilmiştir²².

Tablo 2: Bazı Avrupa ülkelerindeki Ankilozan spondilit prevalansları¹⁸.

Ülke	Yaş	Sayı	Tanı	Erkek	Kadın	Toplam	HLA-B27
Türkiye	18-65	2887	Modifiye New York	0.54	0.44	0.49	7-11
Türkiye	18-40 E	1436	Klinik/X-ray	0.14	-	-	7-11
Yunanistan	≥ 19	8740	Modifiye New York	0.4	0.04	0.24	5.4
Norveç	20-49 E 20-54 K	14539	New York	1.9- 2.2	0.3- 0.6	1.1-1.4	16
Finlandiya	≥ 30	7217	Klinik/X-ray	0.23	0.08	0.15	12-16
Macaristan	≥ 15	6469	New York	0.4	0.08	0.23	13

III- PATOGENEZ

1. Histopatoloji

Ankilozan spondilit, histopatolojik olarak SİE' ler ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemik içine girdiği, tutunduğu bölge anlamına gelir. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Ör. aşil tendonu) AS' de daha sık tutulur²³. Entezal fibrokartilaj, SpA' ların karakteristik immün yanıt hedefi ve tipik immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü yerdir. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdağı etkiler. İnflamatuvar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, gene fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozu tümüyle etkileyecek biçimdedir²⁴. Sakroiliyak eklemlerin histopatolojik olarak incelemesinde, erken dönemde hafif ancak destrüktif, proliferatif, villöz sinovite miksoid subkondral kemik iliği değişiklikleri eşlik eder ve eklemi oluşturan dokuların yıkımına neden olur. Bu yapının yerini

zamanla değişik derecelerde fibröz skar, yeni kemik ve kartilaj dokusu alır. Son aşama ise kondral füzyon ve ankilozdur²⁵.

2. İmmunogenetik faktörler

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogeneizde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27' dir. Bu antijen sınıf-I MHC molekülüdür²⁶. HLA-B27' nin patogeneizdeki rolüne ilişkin pek çok görüş öne sürülmüştür. Bunlardan artrojenik peptid hipotezi, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin B27 tarafından CD8+T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesini tanımlar²⁷. Başka bir varsayım da, B27 molekülünün mikrobiyal epitoplarla benzerliğine dayanır (moleküler benzerlik). Bu görüşe göre mikrobik antijenler B27 ile çapraz reaksiyon vermektedir. Dolayısıyla B27 ağır zinciri, β2 mikroglobulin ve peptid kompleksi otoreaktif T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir²⁶. B27' nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 molekülünün çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir²⁸. Bugün bilinen yaklaşık otuzbir B27 subgurubundan, hastalıkla ilişki en çok B*2705 ile gösterilmiştir. B*2706 ve 2709' un ise hastalıkla ilgisi olmadığı bildirilmiştir²⁶. Bu subgruplar içerisinde en sık görüleni B*2705' tir²⁶.

Öte yandan dizigotik ve monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar, HLA-B27' nin hastalık için yalnız %16 oranında risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir²⁹. Bu durum AS' de HLA dışı genlerin rolünü düşündürmektedir. Bunlardan biri MHC sınıf I molekülüleri ile ilişkili A genidir (MICA). Bu gen ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I molekülüne yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Patogeneizdeki rolünü düşündüren başlıca kanıt Sardinya' daki B27 negatif AS' li olgularda MICA-A4 sıklığındaki artıştır³⁰. Bazı çalışmalarda AS' de HLA sınıf III molekülüleri içinde yer alan tümör nekrozis faktör alfa (TNFα) bölgesi ile ilgili polimorfizmler bildirilmiştir³¹. Bir başka çalışma, HLA-DRB1*01 ve *08 allelleri ve AS gelişimi açısından artmış bir risk olduğunu ortaya koymuştur³².

3. Mikroorganizmalar

Ankilozan spondilit patogenezinde bakteriyel enfeksiyonların, reaktif artrit modelinde de dökümente edildiği gibi tetikleyici rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ile, özellikle periferik artrit ile korelasyon gösteren semptomatik veya asemptomatik intestinal inflamasyon bulgularının

saptanması, patogeneizde normal intestinal floranın tetikleyici faktör olarak rol alabileceğini düşündürmüştür³³. Ek olarak, SpA' lı olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı serum immunoglobulin (İg) A düzeylerinde artış bildirilmiştir²³. İlaveten siprofloksasin alan ve almayan reaktif artritli hastaların 4-7 yıl sonraki değerlendirilmelerinde tedavi alan 2, almayan 11 hastada kronik artrit geliştiği görülmüştür. Akut fazda kullanılan antibiyotik tedavisinin klinik prognozu etkiliyor görülmesi, mikrobiyal ajanların kronik hastalık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir³⁴.

4. Sitokinler

Tümör nekrozis faktör alfa' nın AS etiopatogeneizindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit gelişmektedir²³. Sakroiliyak eklemlerden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, TNF α mRNA' sı gösterilmiştir³⁵. Hem AS' li olgular, hem de B27 pozitif sağlıklı yakınlarında TNF α pozitif T hücre sayıları B27 negatif kontrollere göre azalmıştır. Ankilozan spondilitli olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin [interlökin (İL)-2 ve interferon gamma (İFN γ)] ekspresyonunda bozulma olduğu³⁶, bunun yüksek TNF α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından İL-2 ve İFN γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir²³.

IV- KLİNİK BULGULAR

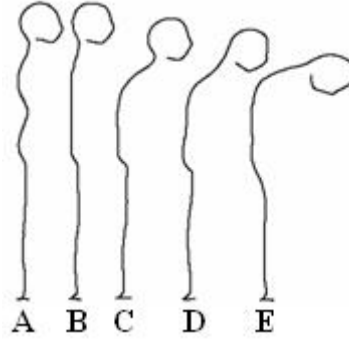
Ankilozan spondilit ile ilgili ilk semptomlar genellikle geç adölesans ve erken erişkin yaşlarda başlar. Kalça ve/veya lumbal bölgeye lokalize sinsi, derin, künt bir ağrı ve aynı bölgelerde buna eşlik eden bir kaç saat süren sabah tutukluğu ilk bulgular olabilir. Aktivite ile semptomlar düzelirken, inaktivite ile geri döner. Ağrı, birkaç ay sonra süreklilik kazanır, bilateraldir ve geceleri daha fazladır. Uyluk posterioruna yayılabilir. Diğer SpA' lardan farklı olarak entezit semptomları AS' de klinik inflamasyon bulgusu olmadan; kosto-kondral bölge, iliyak krest, spinoz prosesler, tibial tüberkül ve topuklarda kemik duyarlılığı şeklinde kendisini belli eder. Bazen kemik duyarlılığı tek semptom olabilir. Bazı hastalarda bilateral kalça ve omuz artritli ilk semptom olabilir ve genellikle erken dönemde ortaya çıkar. Bu eklemlerin

tutulması, hastalığı jüvenil çağda başlayanlarda daha sıktır. Fonksiyonel kısıtlanma ve sakatlığa neden olur. Ankilozan spondilitte kök eklemler dışında diğer periferik eklemlerin tutuluşu sık değildir ve olduğu zaman genellikle asimetrik, hafif, geçici ve non-eroziv artrit özellikleri gösterir. Artrit hastaların yaklaşık %30' unda görülür ve hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Kalçalar genellikle bilateral tutulur ve diğer eklem tutulumlarına göre daha fazla sakat bırakıcıdır. Torakal vertebralar, kostosternal, kostokondral, sternoklavikular ve manubriosternal eklemlerin tutuluşu göğüs ağrılarında neden olur ve atipik anjina pectoris ve perikardit benzeri klinik oluşturabilir. Ankilozan spondilitte %15 oranında izlenen ön göğüs duvarı tutulumu göğüs ekspansiyonunu azaltarak solunum fonksiyonlarını bozar. Servikal bölgede ağrı ve tutukluk ilerlemiş hastalık bulgularındandır^{20, 24}.

Akut anterior üveit (akut irit yada iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (%25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür. Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme bulguları verir³⁷. Ankilozan spondilitle hastaların endoskopik incelemeleri ile yaklaşık %60 hastada intestinal inflamasyon saptanmıştır. Bazı hastalarda semptomatik hale gelebilir³⁸. Ankilozan spondilitte akciğer parankim tutulumu nadirdir, hastaların %1' inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler gözlenir (apikal fibrozis), kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine *Aspergillus* yerleşip mantar infeksiyonlarına yol açabilir³⁹. Ankilozan spondilitte artan İg A' ya bağlı İg A nefropatisi, nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)' lara bağlı böbrek bulguları ortaya çıkabilir. Yüzde 1-3 sekonder amiloidoz izlenebilir⁴⁰. Vertebra kırıkları, atlantoaksiyal subluksasyon ve *kauda equina* sendromuna bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkabilir¹⁷.

Tipik fizik inceleme bulgusu, spinal mobilitenin kaybolmasıdır. Lumbal spinal; anterior, posterior (*Schober* testi) ve lateral fleksiyonlarında ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma vardır. Hastalığın derecesine ve aktivitesine bağlı olarak kısıtlanmalar, hafif tutukluktan ankiloza kadar değişen derecelerde olabilir. Kalça, omuz eklem hareketlerinde ağrı, kısıtlanma ve ankiloz görülebilir. Sakroiliyak eklem ağrısı direkt baskı ile uyarılabilir. Ancak bu bulgunun varlığı sakroiliitin güvenilir bir belirteci değildir. Varsa, periferik artrit ve ekstraartiküler bulgular diğer fizik muayene bulguları arasındadır. Periferik eklemlerde de inflamasyonun belirtileri saptanabilir. Tedavi edilmeyen ciddi AS' li vakalarda servikal ve lomber lordoz düzleşmesi, dorsal kifoz artışı ve ağırlık merkezi değişmesine sekonder kalçada gelişen fleksiyon pozisyonu nedeni ile karakteristik AS postürü ortaya çıkar (Şekil-1)²⁰.

Şekil-1: Ankilozan spondilitte gözlenen postür değişiklikleri



A: Fizyolojik postür; **B:** Lomber kifozun kaybı; **C:** Servikal vertebraların ileri ekstansiyonu ile düzeltilen torasik kifoz; **D:** Düzeltilemeyen torakal kifoz ve başın öne doğru uzanması; **E:** Torakal kifoz, lomber lordoz, kalça fleksiyonu ile tipik ilerlemiş AS postürü

V- LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların ancak %50-70' inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)' de yükselme görülür ve hastalık aktivitesinin belirlenmesindeki yerleri sınırlıdır. Hafif normokromik, normositik anemi bulunabilir. Artmış alkalin fosfataz düzeyi ciddi hastalıkta tesbit edilebilirken, serum İgA düzeylerinde yükselme genel bir bulgudur. Göğüs hareketlerinin kısıtlandığı hastalarda vital kapasite azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır²⁴.

VI- RADYOLOJİK BULGULAR

Ankilozan spondilitin karakteristik radyografik değişiklikleri SİE' ler, omurga, diskovertebral, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerde olur. SİE' de radyografik olarak izlenebilen değişikliklerin ortaya çıkması yıllar alır. Sakroiliitin ilk radyografik belirtisi eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmında eklem yüzlerindeki netliğin kaybolması, erozyonlar ve sklerozdur. Erozyonlar ilerledikçe eklem aralığı yanıtıcı olarak genişlemiş izlenimi verir. Bunu eklem aralığında daralma, fibröz ve kemik ankiloz takip eder. Tutulum başlangıçta hafif asimetri gösterse bile genellikle bilateral olarak gelişir. *New York* SİE radyolojik derecelendirme sistemine göre; I-şüpheli sakroiliit, II-saptanabilir kesin erozyon ve skleroz bulguları, III-erozyon, skleroz, erken ankiloz, IV-total ankiloz olmak üzere 4 derecede değerlendirilir (Şekil-2).

Vertebralarda sindesmofitler, Romanus belirtisi, kareleşme, osteoporoz, bambu kamışı görünümü diğer radyolojik bulgular arasındadır. Rutin kullanılmamakla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, sakroiliitin değerlendirilmesinde düz radyolojik incelemelerin yetersiz olduğu hastalarda erken tanı amacı ile kullanılabilir. Magnetik rezonans görüntülemenin sensitivitesi %95' dir ve sintigrafi dahil diğer incelemelere göre üstünlük sağlar^{20, 24, 41}.

Şekil-2: Ankilozan spondilitte görülebilen bazı direkt grafi bulguları



(A,B): Pelvis ön-arka çekim direkt grafisinde bilateral sakroiliit. Subkondral kemikte bulanıklaşma ve erozyonlar izlenmekte. Reaktif kemik sklerozu eklemün iliyak kanadında daha fazla göze çarpmakta. (C): Lomber vertebranın lateral çekim grafisinde birbirini izleyen vertebraların ön köşelerinde reaktif kemik sklerozu (parlak köşe: *shiny corners*). Vertebralarda kareleşme ve T12-L1 vertebralar arasında spondilodiskit.

VII- TANI

Ankilozan spondilit tanısında ortalama 5-6 yıl gecikme olmaktadır. Bu; erken hastalık döneminde objektif klinik bulguların az olmasına, aktif hastalık döneminde akut faz reaktanlarının her zaman aktivite ile korelasyon göstermemesine, tanıyı kanıtlayacak diyagnostik radyolojik sakroiliit bulgularının geç ortaya çıkmasına ve

hastalığın romatolog olmayan hekimlerce az tanınıyor olmasına bağlı olabilir²⁰. Spinal kolon veya kalça eklemi tutulumu gibi morbiditesi yüksek eklemlerde geri dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkmadan tanı ve tedavi bu hastaların prognozu yönünden çok önemlidir. Ankilozan spondilit için risk faktörlerinin bilinmesi tanıyı kolaylaştırabilir; HLA-B27 pozitifliği, ailede spondilit öyküsü, erkek cinsiyet, sık barsak enfeksiyonları bunlar arasında sayılabilir⁴². Ankilozan spondilitli hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında, hastalığın gelişme riski, normal popülasyondaki HLA-B27 pozitif kişilere göre 16 kez fazladır²².

Ankilozan spondilit tanısında Modifiye *New York* (1984) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3)⁴³. Bu kriterlere göre kesin tanı için sakroiliit şarttır⁴³. Ancak Modifiye *New York* kriterleri kullanılırken erken dönem AS hastalarında SİE' de belirgin patoloji, lumbal hareketlerde kısıtlanma ve göğüs ekspansiyonunda anlamlı derecede azalma olmayabileceğinin akılda tutulması gerekir⁴⁴.

Tablo 3: Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Ölçütleri⁴³

Klinik ölçütler:
1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma
Radyolojik ölçütler:
4. İki yanlı evre 2 ya da 4 sakroiliit
5. Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroiliit
Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa kesin Ankilozan spondilit

VIII- ANKİLOZAN SPONDİLİTTE DEĞERLENDİRME

Ankilozan spondilit, uzun dönemde önemli ölçüde yeti yitimine yol açan süregen romatizmal hastalıklardan biridir²⁴. Hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları değişik ortamlarda nesnel ve standart bir biçimde yapmak kuşkusuz araştırmacılar için olduğu kadar hekimler ve hastalar için de önemlidir⁴⁵. İnflamasyon bulguları olanlarda, ESH ve CRP tanıda ve izlemde değerli olabilir ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır²⁰. Bu nedenle eskiden beri

kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur^{46, 47}. Ankilozan spondilitte ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye *Schober* testi, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir⁴⁵. Göğüs ekspansiyonunda 2.5 cm' nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılsa da, bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında belirgin bir çakışma olduğu unutulmamalıdır⁴⁵. Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5' i seçilerek *Bath* Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 4)⁴⁸. *Bath* Ankilozan spondilit metroloji indeksi ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir⁴⁸.

Tablo 4: *Bath* Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi⁴⁸

	0	1	2
Servikal rotasyon	>70°	20-70 °	<20 °
Tragus-duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen *Bath* Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır⁴⁹. İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan *Bath* Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)' nin, değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş *Dougados* Fonksiyonel İndeksi (DFİ)' nden⁵⁰ daha üstün olduğu saptanmıştır⁵¹. BASFI, BASDAI ve DFİ' nin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir^{46, 47}. Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan *Bath* Ankilozan Spondilit Global

Değerlendirme Skoru⁵² ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesi ve işlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır⁵³.

Sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyografik yöntemlerden özellikle tanıda olmak üzere yararlanılmaya devam edilmektedir. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemlerden biri olan *Bath* Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alır ve bu amaçla en sık kullanılan metottur (Tablo 5)⁵⁴.

Tablo 5: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi⁵⁴

BASRI-s: (Toplam skor: 2-12)
1- Sakroiliyak eklemler için derecelendirme:
0. Normal
1. Şüpheli değişiklikler
2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme
3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp
4. Tam ankiloz
2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:
0. Normal
1. Şüpheli
2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)
3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)
4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)
BASRI-h: (Toplam skor: 0-4)
4- Kalça eklemleri
0: Normal
1: Şüpheli
2: Hafif
3: Orta
4: Şiddetli
BASRI-t =4 skor toplamı (2-16)

Değerlendirme yöntemleri hasta izleminde kuşkusuz önemli yer edinmiştir, ancak yöntemlerin daha da geliştirilmesi, birbirleri ile karşılaştırılarak en uygun yöntemin belirlenmesi, daha kısa zamanda hasta ile ilgili en doğru bilgi edinilmesi için çalışmalar sürmektedir⁴⁵. Hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFİ ve AS yaşam kalitesi anketinin en güçlü ölçüm yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır⁵⁵.

IX- ANKİLOZAN SPONDİLİTTE TEDAVİ

Ankilozan spondilite tedavinin amacı ağrı ve katılık gibi semptomları iyileştirmek ve deformiteye yol açan yapısal hasarı engellemektir. Ankilozan spondilit tanısı alan herkes hastalığının doğası ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi almalıdır. Gelecekteki muhtemel deformiteler hakkında hastayı bilgilendirmek tedaviye uyumu arttırabilecektir. Ankilozan spondilite fiziksel tedavinin hedefleri, mobilitayı ve gücü artırmak ve omurgada şekil bozukluklarını önlemektir. Hiçbir zaman, ilaç tedavisinin yerini alamazlar, ancak birbirlerini tamamlayıcıdır. Tıbbi tedaviyle, ağrı ve inflamasyon kontrol edilmedikçe, fiziksel egzersiz olası değildir. Fakat, sertlik ve omurga deformitesi yalnızca ilaçlar ile kontrol edilemezler. Fiziksel tedavinin farmakolojik tedaviyi tamamladığı çok iyi bilinmektedir. Bu amaçla yapılan grup egzersizi, bireysel ev egzersizinden daha yararlıdır⁵⁶.

1. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile inflamatuvar aksiyal ağrıda hızlı ve dramatik bir yanıt alındığını gösteren birçok çalışma vardır⁵⁷. Bu ilaçlar, periferik eklem tutulumu ve entesopatiye bağlı semptomların iyileşmesinde de etkilidirler; ancak hastalığın gidişine bir etkileri yoktur. Önceden beri, gözlemlere dayanarak, indometasinin diğer NSAİİ' lara göre daha etkili olduğuna ilişkin savlar vardır. Eski bir çalışmada, indometasin, AS tedavisinde en yaygın tercih edilen NSAİİ olarak bulunmuştur⁵⁸. Bunun, bugün hala geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. İki ayrı randomize çalışmada indometasin; flurbiprofen ve diklofenak ile karşılaştırılmış ve aralarında etkinlik bakımından bir fark görülemediği^{59, 60}. Bu ve diğer çalışmaların sonuçları, genel olarak NSAİİ' lar arasında etkinlik bakımından bir fark göstermeseler de; belirli bir NSAİİ' ye yanıt kişisel olarak farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle bir NSAİİ' ye yanıt vermeyen hastalarda diğer NSAİİ' ler denenmelidir⁶¹. Maksimum

doza karşın, 4-6 hafta içinde yanıt alınamayan hastalarda başka bir sınıftan diğer bir NSAİİ denenmelidir. Optimal doza karşın biri indometasin olmak üzere en az iki farklı NSAİİ' ye minimum altı hafta içinde yanıt alınmayan hastalar NSAİİ' lara dirençli kabul edilir⁶². Biyolojik ajanların kullanılmasıyla ilgili 2003 yılında yayınlanmış biri lokal, biri uluslararası iki uzlaşma metninde yeterli NSAİİ tedavisi; önerilen veya tolere edilebilen maksimal dozda iki NSAİİ' nin 3 ay boyunca kullanılması olarak tanımlanmıştır^{63, 64}. Hastanın yakınmaları verilen NSAİİ ile düzeldikten sonra ilaca devam etmek mi; yoksa ilacı iyileşme sağlandıktan sonra kesip alevlenme durumunda tekrar vermek mi gerekir; bu konuda fikir birliği yoktur. Gözlemler, NSAİİ' ye devamının hastanın egzersizlerine devamını sağladığını, hatta eklemlerde yapısal olumlu etkilerde bulunduğunu düşündürse de, bazı hekimler ciddi gastrointestinal komplikasyonlardan sakınmak için NSAİİ' lerin sınırlı kullanımını tercih ederler⁶⁵.

2. Sülfasalazin

Sülfasalazin, AS tedavisinde en çok denenen temel etkili ilaçtır. Günde 2-3 g sülfasalazin ile yapılan en az 11 çift kör kontrollü çalışma yayınlanmıştır⁶⁶. 1990 yılında yapılan ve 5 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, AS semptomlarının tedavisinde kısmen etkili olduğu bildirilmiştir⁶⁷. Ancak, daha sonra yapılan çift kör, plasebo kontrollü iki büyük randomize çalışmada önemli bir terapötik etkinlik gösterilememiştir^{68, 69}. Günde 2 g sülfasalazin kullanılan ve 36 hafta süren çift kör, randomize kontrollü çalışmaların bir analizinde; sülfasalazin, aksiyal ağrı ve katılık üzerinde etkisiz, periferik eklem yakınmalarında yararlı bulunmuştur⁷⁰. Bir diğer çift kontrollü bir çalışma ve 11 kontrollü çalışmanın metaanalizi de benzer şekilde sülfasalazinin aksiyal semptomlar üzerinde yararı olmadığını; periferik eklem yakınmalarının giderilmesinde faydalı olduğunu göstermiştir⁶⁶.

3. Methotreksat

Son 10-15 yılda methotreksat (MTX), AS' de gittikçe artan bir şekilde DMARD olarak kullanılmaya başlamıştır. Ankilozan spondilitte günde 7.5-15 mg MTX' in etkinliğini araştıran çoğu özet tarzında bildirilmiş, 6-12 ay süren birçok açık çalışma vardır⁵⁶. Bu çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda etkisiz bulunmuş⁷¹ bazılarında spinal semptomlar üzerinde⁷²; bazılarında ise periferik eklem bulguları üzerinde etkili bulunmuştur⁷³. Methotreksat ile yapılan tek kör kontrollü çalışmada, hekimin global değerlendirmesinin dışında, diğer ölçümlerde plaseboya göre bir üstünlük görülmemiştir⁷⁴. Yakın zamanda yapılan 24 hafta süren çift kör kontrollü diğer bir çalışmada da, plasebo ve 10 mg/gün

MTX arasında bir fark gösterilememiştir⁷⁵. Sonuç olarak MTX' in AS tedavisinde sınırlı bir yeri olabilir. Daha fazla hastada, daha erken dönemde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır⁵⁶.

4. Altın tuzları, Antimalaryaller ve Azatiyoprin

Bildirilen çok sayıdaki gözlemsel olgu raporlarına karşın, altın tuzları ve antimalaryaller AS tedavisinde etkili bulunmamıştır^{76, 77}. Yakın zamanda azatiyoprin ile yapılan bir çalışmada yanıt oranı düşük, buna karşılık yan etki sıklığı yüksek bulunmuştur⁷⁸. Bu ilaçların etkinlik/güvenilirlik profili gözönüne alındığında AS tedavisinde kullanılmaları önerilmez⁵⁶.

5. Kortikosteroidler

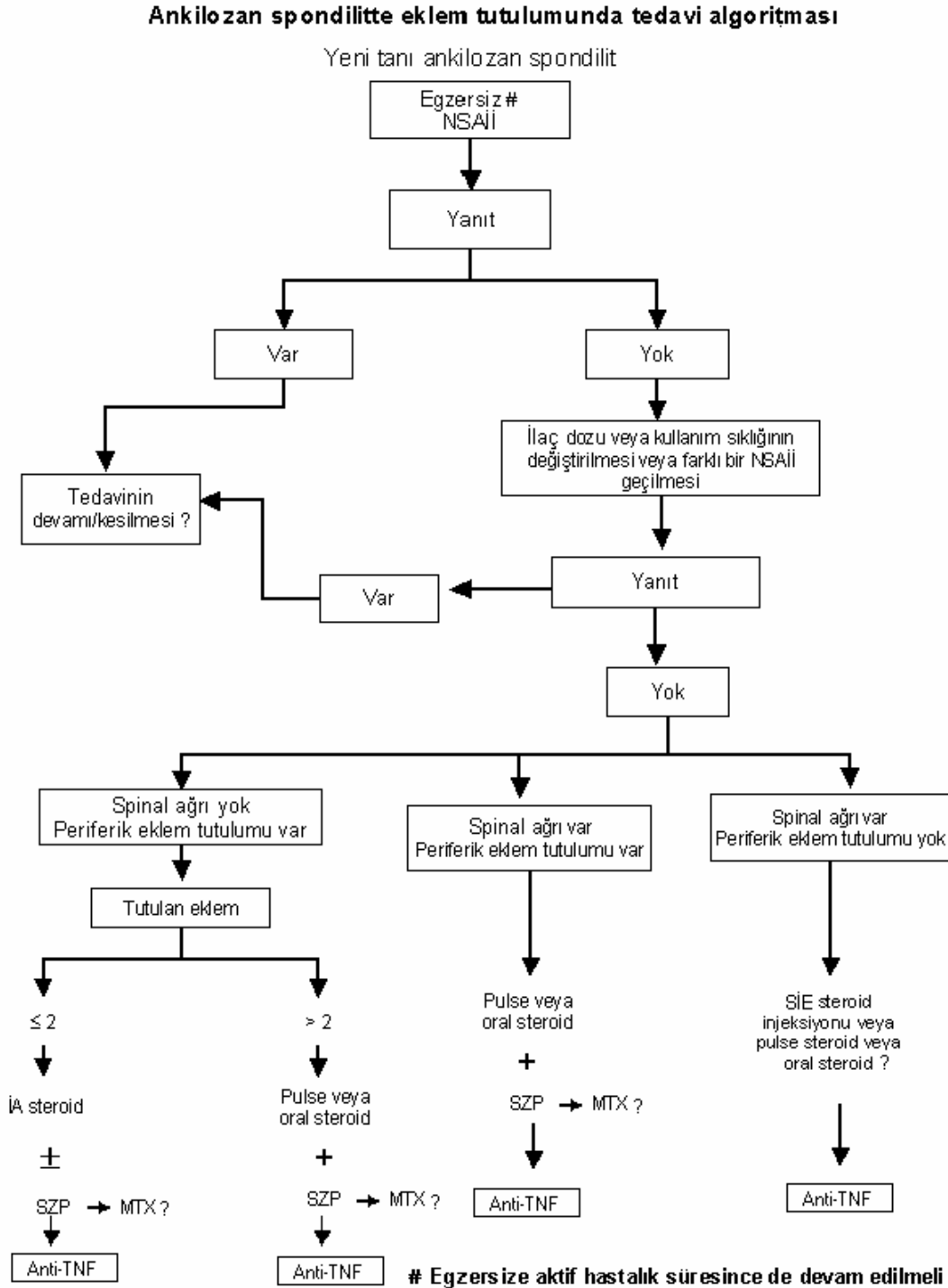
Kortikosteroidler (KS) 'in belirgin antiinflamatuvar ve immünosupresif etkileri vardır. Bu nedenle hem aksiyal, hem de periferik eklem tutuluşları kortikosteroid tedavisinden yarar görebilir. AS' in ağrılı dönemlerinde NSAİİ ve egzersiz her zaman etkili olmayabilir. Optimal dozda NSAİİ' lere karşın, tolere edemeyecek düzeyde semptomları olan hastalarda KS' ler hızlı ve belirgin bir rahatlama sağlayabilir. Oral steroidler genellikle RA' dakinden daha yüksek dozlarda kullanıldığında yararlı olur. Yan etkileri göz önüne alındığında KS' in sürekli kullanımından kaçınmak gerekir. İntra-venöz pulse steroid uzun dönemde de etkili olabildiği ve daha düşük yan etki riski nedeniyle, tedaviye dirençli aktif AS' li hastalarda oral KS' lere tercih edilebilir. Monoartiküler alevlenmelerde ve lokalize entezitlerde sistemik steroid yerine lokal enjeksiyonlar yeğlenmelidir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve temel etkili antiromatizmal ilaçların beraber kullanılmalarına karşın aktif sakroiliit bulguları olanlarda, SİE' ye yapılan KS enjeksiyonları hızlı ve uzun süreli semptomatik iyileşme sağlayabilir⁵⁶.

6. Tümör nekrozis faktör alfa blokerleri

Tümör nekrozis faktör alfa blokerlerinin, SpA' lardaki inflamatuvar olayların gelişmesinde önemli bir sitokindir. Ankilozan spondilit tedavisinde kullanım için lisans almış iki ajan bulunmaktadır (infiximab ve etanercept). Yeterli standart tedaviye karşın, aktif AS hastalarında biyolojik ajanların kullanılması önerilmiştir. Uluslararası uzlaşma metninde aktif AS için, New York kriterlerine göre AS tanısı almış, 4 hafta arayla BASDAİ skoru ≥ 4 olan hastalar tanımlanmıştır. Yeterli standart tedavi, periferik eklem hastalığı olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı belirtilmiştir. Periferik eklem hastalığı olmayan hastalarda iki NSAİİ' nin maksimal önerilen veya tolere edilebilen dozda en az 3 ay boyunca kullanımı standart yeterli tedavi olarak kabul edilmiştir.

Toksosite, intolerans ve kontrendikasyon varsa 3 aylık süre kısıtlaması yoktur. Periferik artriti olan hastalarda ise; en az iki eklem içi KS enjeksiyonuna yanıtızsızlık ve tolere edilebildiği takdirde 4 ay boyunca maksimal dozda NSAİİ ve sulfasalazin (3 gr/gün) tedavisine karşın devam eden aktif hastalık biyolojik ajan başlamak için yeterli endikasyon olarak belirtilmiştir⁵⁶.

Şekil-3: Ankilozan spondilitte tedavi algoritması⁵⁶



X- ANKİLOZAN SPONDİLİTTE PROGNOZ

Hastalığın prognozu değişkendir. Hastalığın ilk 10 yıldaki seyri ileriye yönelik tahmin yapmayı kolaylaştırabilir. Ankilozan spondilitli olguların yaklaşık 1/3 kadarı ciddi bir seyir izlemektedir⁷⁹. Yapılan bir çalışmada; ciddi fonksiyon kaybının hastalığın ilk 10 yılında ortaya çıktığı ve bu durumun periferik artrit ve spinal radyografik değişikliklerle ilişkili olduğu gözlenmiştir⁸⁰. Bir başka çalışmada kötü gidişat ilk 2 yıl içinde; kalça eklem tutulumuyla birlikte ESH' nın 30' un üzerinde olması, NSAİİ kullanımına yanıtızlık, lumbal hareketlerde kısıtlanma, sosis parmak, oligoartrit, hastalık başlama yaşınının 16' dan küçük olması gibi parametrelerden en az ikisinin birlikteliği olarak tanımlanmıştır⁸¹. Kalça eklem tutulumu tek başına ciddi hastalık riskini 23 kat artırmaktadır⁸¹. Kadınlarda hastalık genellikle daha geç yaşlarda başlar, daha hafif seyreder ve ekstra-artiküler bulgular daha sıktır⁷⁹.

XI- KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIğI

İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi (USG) ile ölçülmüştür⁸². Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK' nin ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir¹². 1990' lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır¹². O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır⁸³.

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun oluştuğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en dıştaki tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima-media kalınlığı; intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir⁸⁴.

Ultrasonografi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz bu nedenle toplam İMK olarak deęerlendirilir⁸⁵. İntima-media kalınlığıının artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır⁸³. İntimal kalınlaşmadan primer

olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyon (HT) ' a bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır⁸⁶. Hipertansiyonda gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken bir bulgudur⁸⁷. Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak aterosklerozda meydana gelebileceği gibi, primer olarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan bir çok faktörde aynı zamanda düz kas hipertrofisine yol açmaktadır⁸⁸.

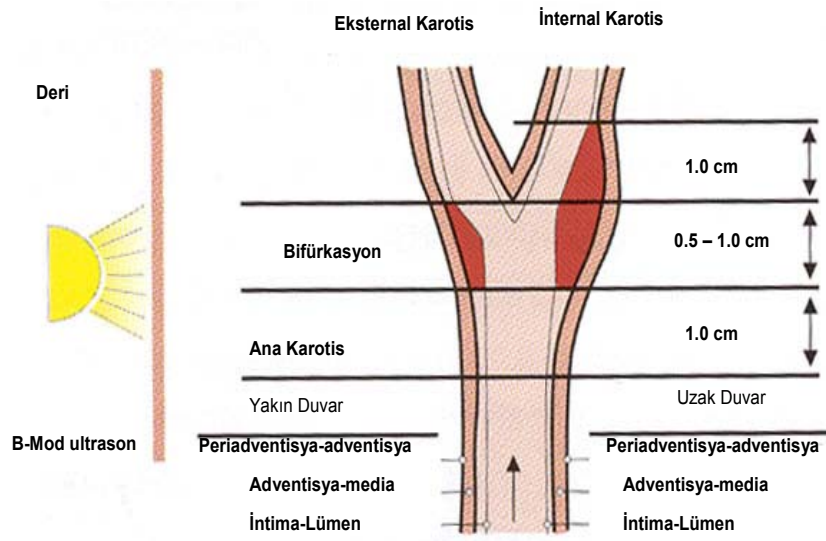
1. Ölçüm Nasıl ve Nerden Yapılmalı?

İntima-media kalınlığı ölçümü için en uygun arterler karotis arterleridir. Bunun nedeni büyüklükleri, yüzeysel yerleşimleri ve de kısıtlı hareketliliklerindedir. Dokular arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK' nın görüntülenmesine olanak sağlar. İntima-media kalınlığı ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir^{89, 90}. Karotis arterin bifürkasyonda genişlediği yerlerden ve de internal karotis arter (İKA)' in yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı USG ışınına paralel olmaz ve ölçümler yanlış olur. Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHz' lik transduser gerekmektedir^{82, 83, 89, 90}. Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir (Şekil 4, 5)⁹⁰,. Longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde İMK> 0.6 mm ise görüntülenebilir. Eğer İMK> 0.3 mm ise USG ayarlarının (gain ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir⁹⁰. Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme yaratması KİMK' nın yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir⁸³. In vitro çalışmalarda B mod USG ile karotis arterlerdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığını gösterilmiştir^{89, 90}.

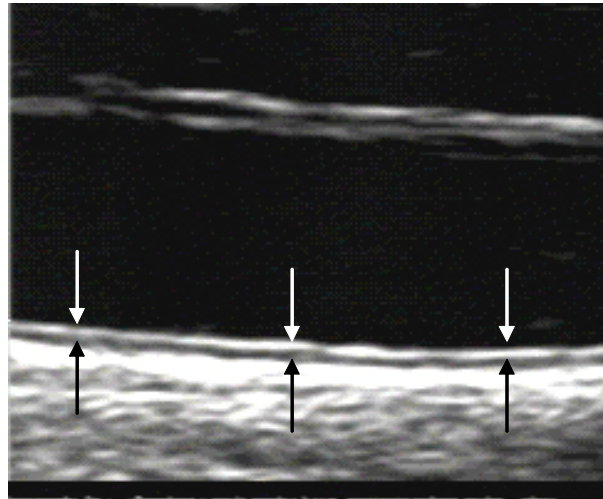
Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden çalışmacılar İMK ölçümü için bir çok bölgeden ölçümü önerse de şu ana kadar KİMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir⁸³. Bazı araştırmacılar bir çok yerden görüntü alırken, bazıları tek ve sabit bir yerden görüntü almaktadırlar. Bazı çalışmalarda sadece sağ karotis arter incelenirken diğer çalışmalarda her ikisi de incelenmektedir. Benzer ayrıcalıklar İMK ölçümünün yeri hakkında da vardır. Bazı çalışmalarda sadece ana karotis arter (AKA) alınırken diğerlerinde ana, bifürkasyon ve internal karotis arter segmentleri

incelenmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda sadece uzak duvardan ölçüm yapılırken, diğer çalışmalarda her iki duvardan da ölçüm yapılmaktadır. En sık kullanılan ölçüm yeri ise AKA uzak duvarıdır. Bunun nedenleri, en kolay görüntülenebilen segment olması ve de tekrarlanılabilen ölçümlerin yapılabilmesidir.

Şekil-4: Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü.⁸³. İntima-media kalınlığı ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir.



Şekil-5: Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü



İntima-media kalınlığı ile risk faktörleri ve KAH arasındaki ilişki bölgeye spesifiktir⁸⁹⁻⁹¹. Ana karotis arter İMK internal ya da bifürkasyondaki İMK' dan ya da her ikisinden koroner arter hastalığı (KAH)' nı predikte etmede daha zayıftır. Karotis

segmentlerindeki İMK farklılıkları da risk faktörlerine göre değişmektedir. Aynı zamanda karotis arterinin bir yerinden alınan ölçüm diğer bölgedeki İMK' yı gerçek olarak predikte edemez. Bu nedenle karotis bifürkasyonu, İKA' da değerlendirilip birçok karotis segmentinden alınan ölçümlerin ortalaması güvenilebilirliği artırmaktadır⁸³.

Karotis arter intima media kalınlığı ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve de kalp ritminden etkilenmez. İntima-media kalınlığı diyastolde (EKG' de R dalgası) lümen çapı en dar, İMK en geniş olduğu an ölçülür⁹².

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir⁹³. Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyon için ortalama değerlerin 1 veya 2 standart sapmanın üzerinde olması kabul edilmiştir^{91, 93}. Karotis arter intima media kalınlığı progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir⁸⁹⁻⁹³.

Çoğu çalışmada 1-1.5 mm arası KİMK' da artış, 1.5 mm üzeri veya duvarın %50' sini geçen diskret lezyona plak, lümenin %50' sini daraltan lezyona ise darlık denmektedir⁸³.

2. İntima-Media Kalınlığı ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada KV risk faktörleri ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir^{12, 84, 94}. Salonen ve ark. B-mod USG ile yaş, LDL, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun ateroskleroz progresyonunu öngördüğünü göstermişlerdir⁸⁴. ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) çalışmasında KİMK, yaş, vücut-kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB), sigara, LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur⁹⁵. Rotterdam çalışmasında ise yaş, erkek cinsiyet, VKİ, sistolik KB (SKB), HT, total kolesterol, diyabet, geç miyokard infarktüsü (Mİ) ve inme arasında pozitif bir ilişki bulunurken HDL kolesterol seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır⁹⁶.

Erken ateroskleroz değişik risk faktörlerine göre değişik arterleri hatta o arterlerinde değişik bölgelerini tutabilmektedir. Sigara başka risk faktörü olmayan orta yaş gurubu kişilerde erken aterosklerozu gösteren İMK' yı artırmaktadır. En büyük farklılık bifürkasyon, İKA ve de sağ femoral arterde gözlenmiştir. Bu nedenle sigara

içenlerde erken ateroskleroza gösterebilmek için bifürkasyon, İKA ya da femoral arter İMK ölçümünü önerilmektedir⁹⁷.

Gençlerde ise risk faktörlerinin karotik arterin değişik bölgelerindeki İMK' ya etkileri tam bilinmemektedir. *Bogalusa Heart* çalışmasında ortalama yaşı 32 olan sağlıklı asemptomatik 518 olgu incelenmiştir⁹⁸. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre 1- bulbusdaki İMK diğer segmentlere oranla daha fazladır, 2- erkeklerde kadınlara oranla AKA İMK ve İKA İMK daha fazladır, 3- yaş, siyah ırk, SKB, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol (ters ilişkili) ve serum insülin düzeyi (sadece bulbusda ters ilişkili) ana KİMK ve bulbus KİMK' nin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur⁹⁸. Risk faktörlerinin bulbus ve AKA' ya etkisi eşit bulunması nedeniyle AKA İMK veya bulbus İMK' nin ölçümü ateroskleroz veya HT' nin gençlerde etkisini gösterebilmek için yapılabilir. Aynı zamanda yüksek riskli gençleri belirlemede KİMK ölçümünün rutin olarak yapılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır⁹⁸.

XII- ENDOTEL FONKSİYONLARI VE HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Geçmiş yıllarda damar duvarı ile kan arasında yalnızca fiziksel bir bariyer olduğu düşünülen vasküler endotel; günümüzde arteriyel tonusu, fibrinolizisi, hücre büyümesini ve inflamatuvar reaksiyonu düzenleyen otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları olan karmaşık bir organ olarak kabul edilmektedir⁹⁹. Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince skuamoz bir epitel tabakasıdır. Damar tonüsü, çapı ve kan akımını humoral, nöral ve mekanik uyarılara yanıt olarak vazoaaktif maddeleri sentezleyip salarak düzenler¹⁰⁰. Endotel hücrelerince yürütülen bazı fonksiyonlar Tablo 6' da özetlenmiştir. Sağlam bir endotel varlığında asetilkolin (Ach)' in arterlerde vazodilatasyona, endoteli çıkarılan hayvanlarda ise vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Sonraki çalışmalar Ach' nin endotel varlığındaki bu vazodilatasyon etkisinin sağlam endotelden salınan nitrik oksit (NO) vasıtasıyla olduğunu ortaya koymuştur. Nitrik oksitin ortadan kalktığı durumlarda (endotel hasarı gibi) Ach paradoks olarak damar düz kasında vazokonstriksiyona neden olmaktadır¹⁰¹. Nitrik oksit endotelde endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi vasıtasıyla L-Arginin aminoasitinden sentezlenir ve vazodilatatör etkisini vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklazı (GC) aktive ederek sağlar. Bu enzim (GC) GTP' den cGMP oluşumunu sağlayarak vazodilatasyona neden olur¹⁰⁰. Endotel hücrelerinin rolü sadece vasküler tonus ve

vazomotor fonksiyonların düzenlenmesiyle sınırlı değildir; inflamasyonun düzenlenmesi, trombosit aktivasyonu ve tromboz diğer önemli fonksiyonları arasındadır. Nitrik oksit bu sayılan fonksiyonların çoğunu sağlam bir endotel varlığında gerçekleştirir. Potent vazodilatatör etkisinin yanısıra NO, lökositlerin endotele yapışmasını, trombosit agregasyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Nitrik oksitin bu biyolojik etkileri onu vasküler hasar, inflamasyon ve tromboza karşı savunmada önemli bir molekül haline getirir. Gerçekte bu etkiler ateroskleroz gelişiminde anahtar rol alırlar¹⁰¹.

Tablo 6: Endotel hücrelerinin fonksiyonları

Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluştururlar. Böylece bir taraftan koruyucu rol üstlenirken diğer taraftan damar duvarının normal fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesini sağlarlar

Dolaşan hücrelerin ve mediyatörlerin aktivitesini düzenlerler

Çevre dokulara ve hücrelere uyarı iletimi sağlarlar

Bir taraftan kontraktiletiyi inhibe ederken diğer taraftan vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını önlerler

Hem koagülasyonu inhibe eder hem de lümeninde oluşan pıhtının çözülmesini (fibrinolizis) sağlarlar.

Önemli bir antiinflamatuvar role sahip olup damarların iç yüzeyine ve damar dışına inflamatuvar hücrelerin adhezyonunu ve migrasyonunu düzenlerler

Çeşitli vazoaktif maddeler yaparlar

Metabolik aktiviteleri vardır (lipid oksidasyonundaki rolü)

1. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz

Yukarıda da bahsedildiği üzere 1990' ların sonlarına doğru yapılan deneysel çalışmalar, endotel hücreindeki NO sentezinin endotel hücre adhezyon moleküllerinin ve kemokinlerin sentezini azalttığını, trombosit aktivasyon ve agregasyonunu engellediğini, bu şekilde önemli antiinflamatuvar ve antitrombotik etki gösterebileceğini düşündürmüştür¹⁰². Aterosklerozun ve klinik komplikasyonlarının gelişiminde vasküler inflamasyonun önemli rolü göz önüne alındığında NO, önemli bir antiaterojenik molekül olarak davranabilir¹⁰³. Endotelyal nitrik oksit sentaz eksikliği olan farelerde endoteldeki lökosit adezyonu ve aterosklerotik lezyon gelişiminin hızlanması, bu görüşü doğrular niteliktedir¹⁰². Klinik çalışmalar, NO yapım azlığı ya da yıkım fazlalığı ile meydana gelen endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıyla

kendini gösteren endotel disfonksiyonunun, periferik ve koroner endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğuna işaret etmektedir¹⁰⁴. Akut koroner sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonu, gelecekteki KV olayları önceden belirleyebilir. Ayrıca, akıma bağlı endotel aracılıklı vazodilatasyonun bozulması, perkütan koroner girişim yapılan hastalarda in-stent restenoz gelişiminin belirleyicisidir¹⁰². Endotelyal nitrik oksit sentaz işlevindeki bozulmanın klinik anlamı, eNOS polimorfizm çalışmaları ile ortaya çıkmaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada Cattaruzza ve ark. eNOS geninin promotor bölgesindeki 786C7T tek nükleotid polimorfizminin CC tipinin, eNOS sentezinin *shear* strese karşı duyarlılığını azalttığı ve koroner hastalarında daha yaygın olarak bulunduğu yönünde bulgular elde etti. Bu durum, *shear* strese bağlı eNOS aktivasyonundaki azalmanın koroner arter hastalığının patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir¹⁰⁵.

Sistemik inflamasyon da endotel disfonksiyonunu tetikleyebilir. Akut infeksiyonu olan 600 çocuğun incelendiği bir çalışmada, akut infeksiyon sırasında endotel bağımlı vazodilatasyonun belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir¹⁰⁶. Akut bir pulmoner ya da üriner infeksiyonu takiben KV olaylarda belirgin artış olması, akut infeksiyonlarla endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyle kısmen de olsa açıklanabilir¹⁰⁴. İnflamasyonun yol açtığı endotel disfonksiyonu, sistemik inflamatuvar bir hastalık olan RA' lı hastalarda, KV olayların artışını da kısmen açıklayabilir¹⁰⁷.

2. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonları girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Adhezyon moleküllerinin, CRP' nin, selektinler gibi moleküllerin kan düzeylerinde ve idrar NO atılımında artış endotel disfonksiyonunun biyokimyasal belirteçleridir¹³. Koroner arterlerin anjiyografi sırasında Ach' ya verdikleri cevap, pozitron emisyon tomografisinde azalmış koroner arter akım rezervi, ön kol pletismografisi ve brakial arterin ABD' si endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir. En çok kullanılan yöntem brakial arterin USG incelemesi olan ABD yöntemi⁸⁸.

A. Brakial Arterin Akıma Bağımlı Vazodilatasyonu

Brakial arterin ABD' si ilk kez 1989 yılında Anderson ve Mark tarafından tanımlanmış ve 1990' lı yılların başından itibaren pek çok klinik araştırmada kullanılmıştır¹⁰⁸. Brakial arterlerde obstrüksiyon sonrasında distal vasküler yatakta postiskemik bir dilatasyon ve geçici bir hiperemi meydana gelir. Arteriyel oklüzyon ön kola yerleştirilen tansiyon aleti manşonu ile sağlanır. Manşonun gevşetilmesi

sonrasında brakial arterde akım hızı ve gerim stresi artar ve vazodilatasyon meydana gelir. Akıma bağımlı vazodilatasyonun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak olayın endotel hücrelerinde yer alan eNOS' un gerim stresine bağılı fosforilasyonu ile NO aracılı şekilde geliştiğine inanılmaktadır¹⁰⁹. Endotel hücreleri üstünde yer alan iyon kanallarından kalsiyumla (Ca⁺⁺) aktive olan potasyum kanalları gerim stresine yanıt olarak açılırlar. Potasyum kanallarının açılması endotel hücrelerinde hiperpolarizasyona ve hücre içine Ca⁺⁺ girişinin artışına neden olur. Kalsiyum, eNOS enzimini aktive eder ve NO üretimi artar¹¹⁰. Ancak ABD' de tek aracı NO değildir. Genetik olarak eNOS defektif farelerde gerim stresine bağılı vazodilatasyon gözlenebilmektedir, bu vazodilatasyonun indometazin ile inhibe edilebilmesi ABD' nin NO dışındaki mediyatörünün prostonoidler olduğunu göstermektedir¹¹¹.

B. Akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilme tekniği

Endotel fonksiyonlarının brakial arter ABD yönteminin uygulanması ve verilerin değerlendirilmesinde Amerikan Kalp Cemiyeti' nin hazırladığı standart kılavuz kullanılmaktadır¹⁰⁹. Kılavuzun önerileri şu şekildedir:

Hastanın Hazırlanması: Vasküler reaktiviteyi etkileyebilen sıcaklık, yemekler, sempatik uyarılar gibi faktörlerden kaçınabilmek için; işlem 8-12 saatlik açlık sonrasında, sessiz ve sıcaklık kontrollü bir odada kadın denekler içinse aynı menstrüel fazda yapılmalıdır.

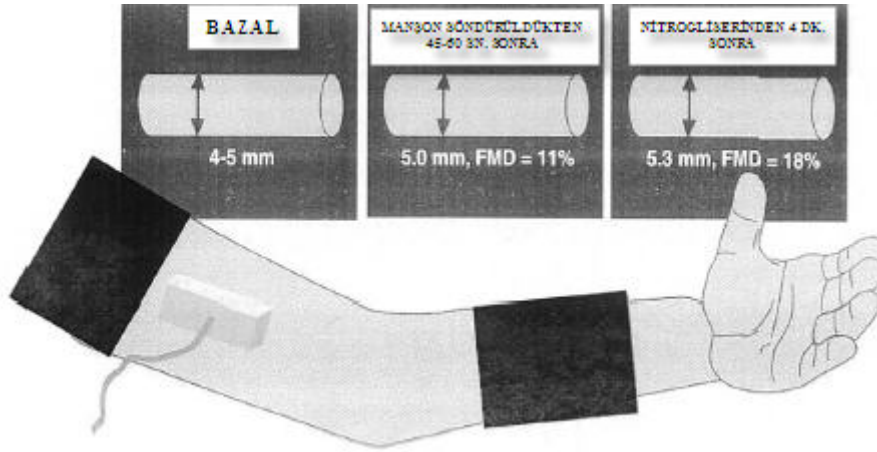
Araçlar: İki boyutlu 7-12 MHz frekanslı görüntü alabilen, spektral Doppler ve internal elektrokardiyografi (EKG) monitorizasyon yapılabilen iki boyutlu USG kullanılmalıdır. Brakial arter longitudinal düzlemde antekübital fossanın üzerinde görüntülenmelidir.

Endotel Bağımlı Vazodilatasyon: Tansiyon aletinin manşonu antekübital fossanın üzerine bağlandıktan sonra öncelikle antekübital fossadan brakial arterin bazal görüntüsü elde edilir sonrasında manşon şişirilerek arterin oklüzyonu sağlanır. Önerilen kaf basıncı sistolik arter basıncının en az 50 mm Hg üzeridir ve 5 dakika genel olarak kabul gören oklüzyon süresidir. Sürekli longitudinal USG kaydına manşon indirilmeden 30 sn. önce başlanır ve manşonun indirilmesinden 2 dk. sonrasına kadar EKG eşliğinde sürekli kayıt alınır. Manşon indirildikten sonra brakial arterde meydana gelen akım hızındaki (reaktif hiperemi) ve gerim stresindeki artış distal damar yatağında vazodilatasyona neden olur (Şekil 6). Farklı arteriyel

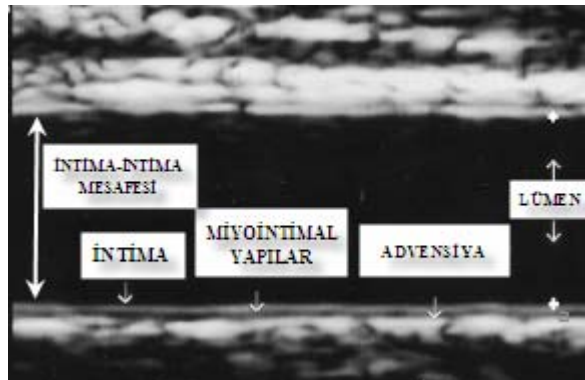
bölgelerde aynı prensiple uygulanabilecek olan akıma bağlı dilatasyon için en uygun boyuttaki arterler 2,5 - 5,0 mm aralığındaki arterlerdir.

Nitrogliserin İlişkili Endotelden Bağımsız Vazodilatasyon: Endotele bağımlı dilatasyondan (reaktif hiperemi) en az 10 dk. sonra yeniden bir bazal görüntü elde edilir ve sonrasında sublingual nitrogliserin (NTG) tablet ya da sprey nitrat vericisi olarak kullanılarak damar düz kaslarının işlevini gösteren endotelden bağımsız vazodilatasyon incelenir. Maksimum vazodilatasyonun izlenebildiği NTG uygulamasından 4 dakika sonrasına değin sürekli kayıt alınır (Şekil 6). Hipotansiyon, bradikardi varlığında NTG kullanımından kaçınılmalıdır.

Şekil-6: Brakiyal arterin akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile değerlendirilmesi



Şekil-7: Brakiyal arterin ultrasonografik incelemesi



Analiz: Brakiyal arterin çapı iki boyutlu görüntüde yakın duvar yani anterior duvarın intimasından, uzak yani posterior duvar intimasına ölçülmesiyle elde edilir (Şekil 7). Elektrokardiyografi kılavuzluğunda kardiyak siklus tayin edilerek yapılan ölçümlerle optimal damar çapı saptanır. Elektrokardiyografide R dalgası başlangıcı

diyastol sonunu gösterirken, T dalgası zirvesi sistol sonunu gösterir. Sistolik çap, diyastolik çaptan daha geniştir, bu nedenle ölçümler sistolde alınmalıdır.

XIII- İNFLAMATUVAR ROMATİZMA HASTALIKLARINDA ATEROSKLEROZ

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ilk 5 yıl içindeki ölümlerde aktif lupus ve/veya infeksiyonlar sorumluyken ileri yaştaki hastalarda KV kaynaklı ölümlerin gözlendiği rapor edilmiştir. Dolayısıyla SLE' de bimodal bir ölüm paterni söz konusudur¹¹². Risk açısından bakıldığında, 35-44 yaş arası SLE' li kadınların yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere göre 50 kat daha fazla Mİ geçirme riski taşıdıkları bildirilmiştir¹¹³. Öte yandan nispeten genç yaştaki SLE hastalarındaki artmış KV olayların koroner veya serebral vaskülitten çok tipik ateroskleroza bağlı olmaları dikkat çekicidir².

Romatoid artritte yapılan çalışmalar RA hastalarındaki standart mortalite oranının yaklaşık 3 kat arttığını bununda büyük oranda KV kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur⁶. Bununla birlikte SLE' de görülenden farklı olarak kadınlarda inme riskinin artmadığı, Mİ ile SLE kadar güçlü bir ilişkinin bulunmadığı, Mİ geçirme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir¹⁰⁷.

İnflamatuvar romatizmal hastalıklardaki artmış KV olay sıklığını açıklayabilecek en basit yaklaşım bu hasta guruplarında sigara içimi, HT, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi ve artmış VKİ gibi KVH risk faktörlerinin görülme sıklıklarının artmış olmasıdır². Gerçekten SLE' li hastaların yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırılmalarında bu risk faktörlerine daha fazla sahip oldukları görülmüştür. Ancak bu basit açıklamayla SLE' de görülen artmış KV risk tam anlamıyla açıklanamamaktadır. Bu nedenle lupus ilişkili bir aterogenezin varlığı akla gelmektedir. Bunu doğrular şekilde SLE' de aterosklerozun en önemli belirleyicisinin hastalık süresi ve organ tutulumu olduğu bildirilmiştir^{114, 115}.

Romatoid artrit hastalarında da HT, dislipidemi, homosistein ve trombotik risk faktörlerinin görülme sıklığı kontrollerden daha fazla olmasına karşın SLE' dekine benzer şekilde klasik risk faktörleri artmış KV riski açıklayamamakta ve hastalık ilişkili faktörlerin rolü gündeme gelmektedir¹¹⁶.

Klasik KV risk faktörleri genel popülasyondaki artmış KV riskin ancak %30-50 kadarını açıklayabilmektedir¹¹⁷. Klasik risk faktörlerinin yanında inflamasyon ve

aterogenez ilişkisi oldukça iyi belgelenmiş bir birlikteliktir. Öyle ki artmış lökosit sayısının KVH' la olan ilişkisi, CRP seviyelerindeki artışın bağımsız bir KV risk faktörü olarak kabul edilmesi ve CRP' nin kolesterolle sinerjistik etki göstermesi bu duruma örnek verilebilir¹¹⁸.

Aterogenez, endoteldeki gevşeme sonucunda arteryel intimaya LDL kolesterol ve diğer aterojenik plazma proteinlerinin girişinde artış ile başlamaktadır. Daha sonra serbest radikallerle LDL kolesterol modifiye olmakta, modifiye olan bu molekül LDL reseptörleri ile değil de çöpçü makrofajlar üzerinden temizlenmekte, dolayısıyla kan kolesterolünden bağımsız olarak intimaya daha fazla LDL kolesterol girmekte ve köpük hücre oluşmaktadır. Monosit ve makrofajların apoptozunu takiben inflamatuvar mediyatörlerin ortama gelmesi, vasküler düz kas hücre proliferasyonu aterogenezdeki diğer olaylardır^{86, 119}. Zamanla kompleks aterosklerotik plak oluşumu ortaya çıkar. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks fibröz bir yapı ile lipid çekirdeğini sarar ve bu yapı adventisyadan beslenir. Plak rüptürü fibröz yapının zayıflamasıyla olur. Bu durum ya düz kas hücrelerinin ölümü ya da ekstrasellüler matriksin proteolitik yıkımının bir sonucudur. Plak rüptürü sonucu koagülasyon kaskadı aktive olarak trombüs formasyonu ortaya çıkar^{120, 121}.

Aterosklerozun inflamatuvar doğasına atfen inflamatuvar romatizma hastalıklarındaki inflamasyonun ne derecede hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunduğu bilinmemektedir. İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki multifaktöryeldir ve romatizmal hastalığın tipine göre değişmektedir.

1. Lipidler ve lipoproteinler

İnflamasyona eşlik eden akut faz yanıtları lipid ve lipoprotein seviyelerinde değişikliklere neden olur. Bu durum infeksiyonda görüldüğü üzere kısa dönemde yararlı etkide bulunmakta ancak uzun dönemde aterojenik potansiyel taşımaktadır¹²². İnflamatuvar romatizmal hastalığı olan kişilerde kompleks lipid anormallikleri göze çarpmaktadır. Bu durum inflamasyonun yanısıra kullanılan ilaçlara (Ör. kortikosteroidler), organ tutulumuna (Ör. nefrotik sendrom), lipoproteinlere karşı gelişen antikorlara bağlı olabilir¹²³. Sistemik lupus eritematozusda bu lipid anormallikleri lupoid patern olarak da bilinmektedir (VLDL kolesterol ve trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü). Bunda şilomikronların temizlenmesinde anormallik ve HDL düşüklüğüne neden olabilecek anti-Apo A1 antikorlarının gelişimi kısmen sorumludur¹²⁴. Kan kolesterolü normal olsa da lipidler aterojenik olabilir. Gerek lipoprotein (Lp) a gerekse küçük yoğun LDL bu duruma örnektir. Küçük yoğun

LDL intimada daha fazla kalmakta böylece okside olmaya daha eğilimli bir hal almaktadır. Her iki lipid türüne gerek RA, gerekse SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla rastlanmaktadır^{125, 126}.

2. İnsülin direnci

İnsülin direnci pek çok metabolik anormalliğin eşlik ettiği bir durumdur. Bu anormalliklerin hemen tamamı KV risk ile ilişkilidir. Romatoid artrit, SLE ve skleroderma gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda periferik insülin direnci bildirilmiştir. Bu durum hastalık aktivitesiyle artmaktadır. Nadiren insülin direnci insülin veya insülin reseptörlerine karşı gelişen antikorlarla da ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte insülinin etkisini bloke eden TNF α gibi inflamatuvar mediyatörler sonucunda insülin direncinin geliştiğinin varsayılması daha akla yakın bir hipotezdir¹²⁷.

3. Oksidatif stres

Endoteli çevreleyen düz kasın genişlemesinde azalmanın en önemli nedeni NO' da görülen anormalliklerdir. Bu durum NO' nun azalmış yapımından ziyade süperoksit serbest radikalleriyle endotelden salınımının engellenmesine bağlıdır. Romatizmal hastalıklarda bir diğer olası faktör de lökosit kökenli miyeloperoksidazla NO' nun katalizidir. Nitrik oksit miktarının veya fonksiyonunun bozulması endotel disfonksiyonuna neden olmanın yanısıra, trombosit ve lökosit aktivasyonuna da neden olabilmektedir. Dahası romatizmal hastalıklardaki oksidatif stres direkt olarak sitotoksik etki gösterebilir, matriks metalloproteinazları aktive edebilir, endotel ve düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu uyarabilir^{2, 128}. Damardaki süperoksidin pek çok kaynağı vardır: NADP(H)-bağımlı oksidaz, ksantin oksidaz, lipoksijenaz, sitokrom P450 monooksijenaz, ve NO sentaz gibi. Bunlardan en önemlisi NADP(H)-bağımlı oksidazdır. Çünkü bu enzim hem klasik KV risk faktörleriyle korelasyon gösterir hem de TNF α tarafından aktive edilebilir^{129, 130}.

İsoprostanlar araşidonik asit kökenli serbest radikallerdir. Oksidatif stres belirteçleri olarak kullanılabilirler. Bunlardan 8 epi PGF₂' nin SLE, skleroderma ve vaskülit hastalarında arttığı, özellikle *Coombs* testi pozitif olan kişilerde yüksek miktarlarda bulunması nedeniyle serbest hemoglobinin prooksidan etkilerini yansıttığı düşünülmüştür. Bir başka çalışmada sekonder antifosfolipid sendromlu olgularda idrar isoprostanlarında da artış gösterilmiştir^{131, 132}.

4. Endotel aktivasyonu ve lökosit trafiği

Deneysel çalışmalarda aterosklerotik lezyonların gelişmesinde lökosit birikiminin gerekli olduğu gösterilmiştir. Lökosit birikmesi ile endotelde lokal bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır¹³³. Normalde arteriyel endotel hücreleri kesici vasıftaki yüksek hızlı laminar akıma karşı antioksidan ve antiapoptotik genleri eksprese eder, lökosit adhezyon molekülleri, kemokinler ve diğer proinflamatuvar genlere karşı dirençlidirler. Laminar kesici akıma karşı sitokin ekspresyonundaki bu direnç kısmen NO, kısmen de endotel hücreleri sinyal yollarının direkt inhibisyonu vasıtasıyla olur¹³⁴. Yüksek, kesici vasıflı laminar akım paterninin kaybolduğu durumlarda endotel hücreleri üzerindeki bu supresif etki ortadan kalkmakta, proinflamatuvar gen ekspresyonu ve endotel hücre aktivasyonuna yol açacak sinyalizasyon ortaya çıkmaktadır (örneğin NFκB)¹³⁵. Bifurkasyon noktalarında aterosklerozun daha sık gelişmesi bu akım paterninin kaybı dolayısıyladır¹³⁵. İnflamatuvar romatizma hastalıklarındaki (özellikle RA ve SLE) proinflamatuvar sitokinler in vitro endotel hücrelerinde E selektin, VCAM-1, ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini eksprese etmeye yetecek kadar güçlüdür^{136, 137}. Hastalık aktivasyonlarında sitokin seviyelerindeki ani yükselmeler ateroskleroz gelişmesine yatkın bölgelerde endotel hücrelerinin duyarılılaşmasına neden olabilmektedirler¹³⁸. Endotel hücre aktivasyonu direkt olarak CRP¹³⁹, antifosfolipid antikolar¹⁴⁰, antiendotelial hücre antikoları¹⁴¹ ve C5b-9 terminal kompleman ürünü¹⁴² ile de uyarılabilir.

5. Endotelial apoptoz ve yer değiştirme

Endotel hücre apoptozu aterosklerotik risk faktörlerine yanıt olarak ve ateroskleroz gelişimine yatkın yerlerde ortaya çıkar. Daha önce de bahsedildiği üzere yüksek kesici laminar akımın kaybolduğu bölgelerde anti-apoptotik gen ekspresyonu supresyona uğrar¹⁴³. Bu bölgelerdeki endotel hücre apoptozu endotelin antitrombotik özelliğinin kaybına neden olabilir¹⁴⁴. Yakın dönemdeki bir çalışmada SLE hastalarında dolaşımda apoptotik endotel hücrelerine rastlanmıştır¹⁴⁵. Apoptoza uğrayan hücrelerin yerinin dolması bölgesel hücre bölünmesinin yanı sıra kemik iliği kökenli endotel hücre öncüllerince de sağlanmaktadır. Bu hücre öncüllerinin mobilizasyonunda NO' da görev almaktadır¹⁴⁶. Endotel disfonksiyonunda dolaşımdaki endotel hücre öncüllerinin düşük bulunması beklenmeyen bir durum değildir¹⁴⁶. Dolayısıyla endotel disfonksiyonu görülen inflamatuvar romatizma hastalıklarında bu hücrelerin sayılarının düşük olması beklenmektedir².

6. Arter hücrelerindeki apoptoz ve ölü hücrelerin temizlenmesi

Endotel hücrelerinin apoptozu dışında aterosklerotik plaklardaki lipid yüklü makrofajların ve düz kas hücrelerinin de apoptozu meydana gelir. Bu durum plak instabilitesine neden olur. Ölen hücreler hemen doku makrofajlarınca temizlenir. Bu sayede ölen hücrelerden açığa çıkan enzimlere mümkün olduğunca daha az temas olur¹⁴⁷. Sistemik lupus eritematozusda bahsedilen ölü hücrelerin temizlenmesinde intrinsek bir makrofaj defekti vardır ve bu da lezyonun büyümesine neden olabilir¹⁴⁸. Dahası makrofajlar bu temizlik esnasında C1q komplemanına ihtiyaç gösterirler ki SLE' de C1q' ya karşı otoantikolar bulunabilir¹⁴⁹. Son olarak bu ölü hücrelerin temizlenmesindeki defekt aterosklerotik yapıda eksprese edilen fosfolipid-protein komplekslerine karşı otoantikolar (antifosfolipid) gelişmesine neden olabilir¹⁵⁰

7. Fosfolipidlere ve proteinlere karşı otoantikolar

Modifiye LDL' ye karşı antikolar genel popülasyonda gözlenebilmektedir¹⁵¹. Sistemik lupus eritematozusda ve primer anti fosfolipid sendromunda fosfolipid-protein kompleksine karşı antikolar gelişebilir¹⁴⁰. Antifosfolipid antikoları oksidatif hasarın indirekt belirteçlerinden biri olarak kabul edilebilir. Bu antikoların protrombotik etkileri sayesinde ateroskleroza hızlandırmanın yanısıra invitro çalışmalarda endotel hücrelerini aktive edebildiği, modifiye lipoproteinlerin ve apoptotik hücrelerin makrofajlarca temizlemesini engellediği gösterilmiştir¹⁵². Antifosfolipid antikolar aynı zamanda HDL kolesterolün çekirdek lipoproteinlerinden birisi olan ApoA1 ile de reaksiyona girer ve HDL kolesterol seviyelerinde düşüklüğe neden olabilirler. HDL düşüklüğü yapması nedeniyle apoA1 antikoları aterojenik olarak sınıflandırılabilir çünkü HDL periferdeki kolesterolü karaciğere taşıyarak kolesterolün kanda düşmesini sağlamaktadır¹⁵³

8. T hücrelerinin rolü

Son zamanlarda T hücrelerinin aterosklerotik plak progresyonuna neden olabildiği ve plak stabilitesinin bozulmasına katkıda bulunduğuna dair görüşler mevcuttur. Bu plakların yapısında Th1 sınıfına ait T hücreleri bulunmaktadır¹⁵⁴. Th1 hücrelerince salınan İFNy' nin plak stabilitesini azalttığı bilinmektedir. İFNy' nin bu etkisi düz kas hücre çoğalmasını inhibe ederek ve makrofajlardan serbest radikal salınımını artırma yoluyla olabilir¹⁵⁵. Bir Th1 hastalığı olarak da bilinen RA' da T hücrelerinin bahsedilen özelliği ateroskleroz progresyonuna katkıda bulunabilir¹⁵⁶. Öte yandan Th2 sitokin hastalığı olan SLE' de T hücreleri sitokinlerden ziyade plaktaki monosit hücre ölümünü indükliyerek patojenite gösterebilir¹⁵⁷.

9. İlaçların etkileri

Romatoloji ve KV pratikte kullanılan ilaçların bir kısmı hastalık aktivitesinde baskılanma veya aterosklerotik plak üzerine direkt terapötik etkiyle ateroprotektif etki gösterebilir. Yapılan bir çalışmada koroner aterosklerozun varlığına göre SLE' li hastalar karşılaştırıldıklarında; ateroskleroz saptanan kişilerin kortikosteroid, siklofosfamid ve kinin gurubu ilaçlarla daha az tedavi edildikleri görülmüştür. İlaçlar sayesinde hastalık aktivitesinin kontrol edilmesinin aterosklerozdan koruyucu olduğu varsayılmıştır¹¹⁵. Toplumdaki düşük düzeyli inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi göz önüne alındığında yüksek inflamatuvar yükü olan bu hastalıkların agresif tedavisiyle hızlanmış aterosklerozun önüne geçilebileceği düşünülmektedir².

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar: Düşük doz (75-150 mg/gün) Aspirin, trombosit COX-1 enzimine geri dönüşümsüz bağlanarak KV olayların primer ve sekonder korunmasında kullanılır. İnflamatuvar romatizma hastalıklarının tedavisinde aspirin dışı NSAİİ' ler oldukça yoğun olarak kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda kullanıma giren COX-2 inhibitörleri endotelial prostasiklin sentezini inhibe etmekte, ancak trombosit tromboksan sentezine herhangi bir etkide bulunmamaktadır. Bu durumun teorikte tromboza eğilim yaratacağı varsayılmıştır. Bu varsayım daha sonra klinik gözlemlerde kendini göstermiş ve COX-2 inhibitörlerinin trombotik KV olayları artırdığı görülmüştür¹⁵⁸. Paradoks olarak COX-2 inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını iyileştirici etkisi mevcuttur¹⁵⁹.Klasik NSAİİ' ler için de benzer KV kaygılar söz konusu olmasına karşın yapılan çalışmalarda şu an için bu gurup ilaçların herhangi bir risk artışına neden olmadığı gösterilmiştir¹⁶⁰.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin aterojenik etkili olduğunun varsayılması KS kullanımının HT, DM, serum lipidleri üzerine olumsuz etkileri ve insülin direnci gelişimi gibi KVH risk faktörleriyle olan ilişkisine¹⁶¹ ve SLE' li hastalardaki postmortem çalışmalara dayanmaktadır. Otopsi incelemelerinde KS kullanımı olan SLE' lilerde aterosklerozun daha fazla gözlemlendiği görülmüştür¹⁶². Buna karşın başka araştırmacılar bu bulgunun KS kullanan SLE' li hastaların daha aktif ve daha fazla inflamatuvar yüke sahip olmaları dolayısıyla olabileceğini öne sürmüşlerdir. İlaveten SLE' de KS, siklofosfamid ve antimalaryal tedavi alan kişilerde tedavi almayanlara göre daha az koroner ateroskleroz görülmesi¹¹⁵ ve inflamatuvar hastalıklarda KS kullanımı ile insülin direncinin azalması¹⁶³ SLE' de KS tedavisinin aterogenetik olmayabileceğini düşündürmektedir.

Methotreksat: Düşük dozlarda MTX kullanımı kanda KVH risk artışına neden olduğu gösterilen homosistein düzeylerini artırmaktadır. Bu durum rutin folik asit takviyesiyle önlenmektedir¹⁶⁴. Bununla birlikte MTX' in KV risk artışına neden olup olmadığı belli değildir. Bir yayında MTX' in RA hastalarında KV mortaliteyi artırdığı¹⁶⁵, daha yeni bir çalışmada ise KV riski azalttığı bildirilmiştir¹⁶⁶.

Antimalaryaller: Sistemik lupus eritematozus ve RA hastalarında lipid seviyeleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir¹⁶⁷. Bu etkinin antimalaryallerin hastalık modifiye edici etkisinden farklı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçların karaciğerde kolesterol sentezini azaltması bu etkisini açıklayabilir¹⁶⁸.

Statinler: Statinlerin genel popülasyonda ateroskleroz ile ilişkili KV olayları azalttığına dair yeterince kanıt mevcuttur¹⁶⁹. Statinler lipid seviyelerini düşürmenin yanında CRP' de orta düzeyde bir azalma da yapmaktadırlar¹⁷⁰. Statinlerin düz kas hücrelerine olan antiinflamatuvar etkisi ve düşük kolesterol seviyeleri plak stabilizasyonu veya regresyonuna neden olabilir. Statinler teorikte Th1 yanıtını Th2 yönüne çevirebilir ve bu dönüşüm RA gibi Th1 hastalıklarında olumlu etkide bulunabilir. Öte yandan SLE gibi Th2 hastalıklarında statinlerin bu özelliği olumsuz etkiye neden olabilir¹⁷¹. Statinlerin antiinflamatuvar etkisi gerek laboratuvar gerek klinik pratikte çalışılmıştır. Simvastatinin deney hayvanlarında oluşturulan kollejen artritinde iyileştirici etkide bulunduğu gösterilmiştir¹⁷². Öte yandan Atorvastatinin RA' da orta derecede hastalık modifiye etkisi olabildiği bildirilmiştir¹⁷³.

XIV. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE RİSK PROFİLİ

1. Ankilozan Spondilite Kardiyovasküler Mortalite

Ankilozan spondilit hastalarındaki sağkalımla ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. *Rochester, Minnesota*' da yapılan bir popülasyon çalışmasında genel erkek popülasyonu ile karşılaştırıldığında AS' li erkeklerde mortalitenin artmadığı raporlanmıştır¹⁷⁴. Buna karşın diğer çalışmalarda AS' de standardize mortalite oranları (SMR)' nin arttığı gözlenmiştir (ortalama 1.7; range 1.5-1.9) (Tablo 7)^{8, 10, 175, 176}. Bir çalışmada AS' de mortalitenin hastalık şiddeti ile lineer bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir¹⁰. Diğer başka çalışmalar mortalitenin hastalık süresiyle ilişkisine dikkati çekmiştir^{9, 10, 177}.

Radford radyasyon verilmeyen erkek AS gurubunda serebrovasküler hastalık (SVH)' ların 2 kat ve diğer dolaşım sistemi hastalıklarının 2.5 kat arttığını bildirmiştir⁸. Smith kendi gurubundaki mortalitede dolaşım sistemi hastalıklarının 1.3, SVH' nin 1.2 kat gibi bir oranda bulunduğunu raporlamıştır¹⁷⁶. Khan 56 hastalık bir seride mortalitenin %50 gibi bir kısmını KV ve SVH' nin oluşturduğunu⁹, Lehtinen de KVH' nin mortalitede %30 gibi bir oranı teşkil ettiğini bildirmişlerdir¹⁰.

Tablo 7: Çeşitli referans merkezlerinde takip edilen Ankilozan spondilit hastalarının SMR' leri¹¹

Ülke	Yıl	Hasta sayısı	Hastalık süresi (yıl)	SMR	p değeri†	Kaynak
İngiltere	1977	836	13	1.6	<0.001	⁸
Kanada	1980	138	27	1.93	<0.01	¹⁷⁵
İngiltere	1982	14111	16	1.66	<0.001	¹⁷⁶
Finlandiya	1993	398	26	1.5	Veri yok	¹⁰

†: p değeri o bölgede beklenen mortaliteye göredir; SMR: standardize mortalite oranı

2. Ankilozan Spondilit Hastalarında Kardiyovasküler Morbidite

Ankilozan spondilit kalpte dört farklı anatomik bölgeyi tutabilir. Aort kökünü etkileyerek aortik kapak cerrahisi gerektiren aortik kapak yetersizliğine¹⁷⁸, ileti sistemini etkileyerek kalıcı kalp pili implantasyonu gerektiren atriyoventriküler ileti bloklarına¹⁷⁹, miyokardiyumu etkileyerek sol veya sağ ventrikül disfonksiyonuna, nadiren de perikardiyum tutulumuna neden olabilir¹⁸⁰.

Aort tutulumu: Ankilozan spondilit aortada anatomik olarak assendan aorta ve özellikle de aort kökünü etkiler ancak subaortik yapıları ve membranöz septumu da tutabilir. Septumun tutulumu ileti sistemi bozukluklarına ve anterior mitral kapakçık fonksiyon bozukluğu ile mitral kapak yetersizliğine de neden olabilir. Ankilozan spondilit aort kapakçıklarında fibrotik kalınlaşma, kusp sınırlarında retraksiyon ile kapak morfolojisini ve fonksiyonunu bozarak aort kapak yetersizliğine neden olur¹⁸¹. Patolojik olarak AS' in sebep olduğu aortit; damarın media tabakasındaki musküler ve elastik yapılarda fokal destrüksüyonlar ve intima ile adventisyada kalınlaşma şeklindedir¹⁸². Aort kapak hastalığının prevalansı yaş, periferik eklem tutulumunun varlığı ve hastalık süresi ile orantılıdır¹⁸¹. Hastalık süresi 15 yıldan az olan bireylerin %4' ünde, 30 yıldan daha uzun süredir AS' i bulunanların %10' unda aort kapak hastalığına rastlanmıştır¹⁸⁰.

Ankilozan spondilitte ileti anormallikleri: Ankilozan spondilitte ileti sisteminin tutulumu interventriküler septum (İVS)' un membranöz bölümünün tutulmasıyla ilişkilidir¹⁸². Aortitin İVS' ye doğru yayılımı atriyoventriküler bloklara ve dal bloklarına neden olabilir¹⁷⁸. Ankilozan spondilitte ileti sistemi tutulumu da aort kapak hastalığında olduğu gibi yaş, periferik eklem tutulumunun varlığı ve hastalık süresi ile orantılıdır¹⁷⁹. Hastalık süresi 15 yıldan kısa olan olguların %3' ünde, 30 yıldan daha uzun olan olguların ise %9' unda ileti bozukluğu saptanmıştır¹¹. Bir çalışmada kalıcı kalp pili bulunan kişilerdeki AS prevalansının toplumda görüldenden 15 kat fazla olduğu gösterilmiştir¹⁸³. Yirmi dört saatlik holter EKG ile değerlendirme yapılan bir başka çalışmada miyokardiyal repolarizasyonun heterojenitesini gösteren QT dispersiyonu hastalık süresi ile ilişkili olarak AS gurubunda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir¹⁸⁴.

Ankilozan spondilitte miyokard tutulumu: Yapılan çeşitli çalışmalarda AS' de miyokardiyal tutulumun bir göstergesi olan diyastolik disfonksiyon (DD)' un AS hastalarının %20-49 kadarında görüldüğünü ortaya koymuştur¹⁸⁰. Tutulum genellikle sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde olsa da sağ ventrikül tutulumu da bildirilmiştir¹⁸⁵. Ankilozan spondilit hastalarında yapılan otopsi incelemesinde miyokard dokusunda interstisyel bağ dokusu artışı saptanmış ve bunun ventriküler disfonksiyona neden olduğu ileri sürülmüştür¹⁸⁶. Buna karşın asemptomatik AS hastalarındaki DD' un klinik anlamı henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

3. Ankilozan spondilitte Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Sigara: Sigara bilinen en eski KV risk faktörlerinden birisidir. Ankilozan spondilitte sigara kullanımının genel popülasyona göre sıklığını araştıran bir çalışma yoktur. Bununla birlikte sigara içiminin AS başlangıcı ve hastalık süresiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada bu parametrelere sigaranın bir etkisinin olmadığı öne sürülmüştür¹⁸⁷. Buna karşın tütün kullanımının AS' de fonksiyonel ve radyolojik gidişatı daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir⁴².

Lipid seviyeleri: Ankilozan spondilitte lipidler üzerine yapılmış çok çalışma yoktur. Bu açıdan bakıldığında yapılan çalışmaların sonuçlarındada tutarsızlıklar mevcuttur. Öyle ki bazı çalışmalarda HDL kolesterol seviyeleri düşük^{188, 189} bazılarında ise normal bulunmuştur¹⁹⁰. Diğer lipid parametreleri açısından bakıldığında trigliserid, total kolesterol seviyeleri ve LDL kolesterol AS hastalarında kontrollere göre daha düşük bildirilmiştir¹⁸⁸. Serum lipidleri ve hastalık aktivitesi açısından bakıldığında aktif AS hastalarında total kolesterol, trigliserid ve HDL

kolesterol seviyeleri daha düşük bulunmuş ve düşük HDL kolesterol nedeniyle aktif AS hastalarının aterojenik lipid özellikleri taşıdığı vurgulanmıştır¹⁹¹. Tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç serum lipidleri ve AS' de KV profile katkısı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu yönündedir.

Hipertansiyon: Ankilozan spondilitte HT görülme sıklığına dair yapılmış çok az çalışma vardır. Kırk hastalık bir çalışmada olguların %20' sinde HT bildirilmiştir¹⁹². Yine bazı çalışmalar, HT sıklığının %8-18 arasında olduğunu ve toplumda görülenden bir miktar daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir¹¹.

Vücut kitle indeksi: Artmış VKİ, KVH için risk teşkil etmektedir. Ankilozan spondilit hastalarında VKİ' ni kontrollere göre daha düşük belirten çalışmalar mevcuttur¹¹.

XV- VÜCUT KOMPOZİSYONU VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İlk olarak 1940 ve 1950' li yıllarda, bazı araştırmacılar tarafından insan kadavralarının tamamen kimyasal olarak analiz edilmesi ile vücut kompozisyonu hakkında bilgi edinilmeye başlanmıştır¹⁹³. Bu çalışmalar, insan vücut kompozisyonu hakkındaki bilgilerimizin ve çok sayıda modern vücut kompozisyonu ölçüm tekniğinin temelini oluşturmuşlardır.

Günümüzde vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde ve sonuçlarının izlenmesinde, boya göre tahmini kilo veya VKİ gibi kolay ve ucuz yöntemler sıkça kullanılmaktadır. Özellikle obezite izleminde yararlı göstergeler olmalarına rağmen vücut kompartimanlarında meydana gelen değişiklikleri ayırt edemezler^{194, 195}. Deri kıvrımı kalınlığı (*skinfold thickness*) vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntemdir. Triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak gibi sabit bölgelerdeki deri kalınlığı ölçülerek vücuttaki toplam yağ miktarı tahmin edilmeye çalışılır. Kişi bağımlı olması, ödem gibi cilt kalınlığının arttığı durumlarda yanlış sonuç vermesi gibi olumsuzluklara sahiptir^{196, 197}. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren vücut kompozisyonunu değerlendirme konusundaki araştırmalar hızla artmıştır. Bu gelişmeye paralel olarak vücut kompozisyonunun değerlendirmesinde kullanılan bir çok yeni yöntem geliştirilmiştir. Vücut kompozisyonu belirlenirken vücut çeşitli bölümlere ayrılarak değerlendirilmeye çalışılır. Heymsfield ve arkadaşları 30' dan fazla vücut bileşeninin 5 düzeyde incelenebileceğini belirtmişlerdir¹⁹⁸. Buna göre organizma; atomik, moleküler, hücresel, doku sistemi ve tüm vücut diye 5 düzeye

ayrılarak incelenebilir. Bahsedilen beş modelden herhangi birisiyle, araştırmacının amacına uygun olarak birkaç vücut komponenti veya kompartmanı araştırılabilir. Örneğin ilaç metabolizma çalışmaları için plazma volümü, beslenme ve metabolik durumun değerlendirilmesi için kas kitlesi ve protein depolarının ölçümü hedeflenebilir. Bu amaçla, vücut kompozisyonunun farklı yönlerinin değerlendirilebildiği çok sayıda yöntem geliştirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Yağsız vücut kitlesi, vücut yağ miktarı ve dağılımını saptamakta kullanılan yöntemler

Metod	Kullanım kolaylığı	Uygunluk	Bölgesel yağ ölçümü
Boy/kilo	Kolay	Yüksek	Hayır
Cilt kıvrım kalınlığı	Kolay	Düşük	Evet
Vücut çevreleri	Kolay	Orta	Evet
Ultrasonografi	Orta	Orta	Evet
⁴⁰ K izotop	Zor	Yüksek	Hayır
İmpedans analizi	Kolay	Yüksek	Hayır
DEXA	Kolay	Yüksek	Hayır (?)
Bilgisayarlı tomografi	Zor	Yüksek	Evet
Magnetik rezonans	Zor	Yüksek	Evet
Nötron aktivasyonu	Zor	Yüksek	Hayır

1. Atomik düzey

Oksijen, C, H ve N vücut kitlesinin %95' inden fazlasını oluşturur. Sağlıklı bireylerde toplam vücut potasyumunun hesaplanması intrasellüler sıvı miktarı ve toplam hücre kitlesi hakkında bilgi verir. Dışarıdan verilen Bromid gibi maddelerin dilüsyon volümleri saptanarak ekstrasellüler sıvı volümü hesaplanabilir. Atomik seviyede doğrudan sonuç veren yöntem in-vivo nötron aktivasyon analizidir. Altın standart yöntemlerden birisi olmasına karşın dünyada sayılı merkezlerde yapılabilmesi ve hastayı radyasyona maruz bırakması nedeniyle yaygın kullanım alanı yoktur¹⁹⁹.

2. Moleküler düzey

İnsan vücudunda bulunan çok sayıdaki kimyasal bileşik 5 temel guruba ayrılabilir. Bu guruplar; lipit, su, protein, karbonhidrat ve minerallerdir²⁰⁰. Vücuttaki yağ miktarı sporculardaki gibi %10 ile şişmanlarda olduğu gibi %50 arasında değişebilir. Normal bir insanda vücut kompozisyonunun %60' ı sudur. Proteinler vücut kompozisyonunun %15' ini oluştururlar. Normal sağlıklı bir insanda 1 kg kadar glikojen vardır. Mineraller sağlıklı bir insanda vücut ağırlığının %5' ini oluştururlar²⁰¹. Her ne kadar moleküler düzeyde vücut 5 ayrı grupta incelenirse de, pratikte vücut kompozisyonunu değerlendiren yöntemlerde bu guruplar birleştirilmektedir. Örneğin iki kompartıman modelinde; Vücut ağırlığı = (yağ dokusu + yağsız vücut kitlesi) veya üç kompartıman modelinde; Vücut ağırlığı = (yağ dokusu+ yağsız vücut kitlesi + kemik mineral içerik) olarak incelenmektedir. Moleküler düzeyde vücut kompozisyonunu belirlemede kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Dual-enerji X-ray absorpsiyometrisi (DEXA) ve BIA bu yöntemler içerisinde en çok kullanılanlardır^{197, 202}.

Dual-Enerji X-Ray Absorpsiyometrisi: Dual-enerji X-ray absorpsiyometrisi vücut kompozisyonu tayininde kullanıma giren hızlı, kolay, non-invaziv, hasta uyumu yüksek ve hastayı 5 mrem' den daha az radyasyona maruz bırakan bir tekniktir²⁰³. Yetmiş ve 140 keV' lik iki enerji seviyesinin dokulardaki soğurulma miktarının saptanması ile üç kompartman modelinde yer alan yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi ölçülebilmektedir³⁶. Bu yöntemde hata payı kemik dokusu, yağ dokusu ve yağsız doku için sırasıyla %1.8, %1.5 ve %1.5 olarak belirtilmiştir²⁰⁴. Horber ve arkadaşları sağlıklı bireylerde yaptıkları bir çalışmada, belirli bir miktar sıvı ve katı gıda tüketiminden sonra oluşan vücut ağırlığı değişimini DEXA kullanarak araştırmışlardır. Vücut ağırlığı artışının yağsız vücut kitlesinde olduğunu, yağ ve kemik kitlesinin değişmediğini saptamışlardır²⁰⁵. Roubenoff ve arkadaşları ise uniform hidrasyona sahip bireylerde DEXA' nın üç kompartman modelinde yer alan yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi ve kemik mineral içerik miktarını belirlemede "altın standart" olduğunu ileri sürmüşlerdir²⁰³.

Biyoelektrik İmpedans Analizi: Biyoelektrik impedans analizi vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntemdir. Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme "impedans" olarak tespit edilir. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar.

50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranlarını geçemez ve sadece ekstrasellüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı, VKİ gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır²⁰⁶.

3. Doku düzeyi

Doku düzeyinde organizmanın temel bileşenleri yağ dokusu, iskelet kası, visseral organlar ve iskelet dokusudur. Günümüzde doku düzeyi tayininde, BT ve MRG yöntemleri kullanılmaktadır. Vücut kompozisyonunu değerlendirmede en önemli soru hangi yöntemin referans yöntemi olduğu ya da altın standart olarak alınacağıdır. Biyoelektrik impedans analizi, antropometri, infrared absorpsiyometri ve USG gibi yöntemlerde hata payı yüksek olduğu için günümüzde referans yöntem olarak kabul edilmezler. Nötron aktivasyon analizi, DEXA, MRG, sualtı tartım yöntemleri bugün birçok yayında referans yöntem olarak kabul görmektedirler. Referans yöntemi olarak kabul edilen yöntemlerde de bugün için iki temel hata kaynağı vardır; kullanılan model ve teknik şartlar. Kimyasal analizlerde model olarak alınan N/protein = 0.16 oranı her koşulda sabitken, toplam vücut sıvısı/yağsız vücut kitlesi = 0.732 oranı birçok koşulda değişkenlik gösterebilen bir modeldir. Teknik olarak ise aletlerin kalibrasyonu, hasta uyumu ve kullanan kişinin deneyimi hata kaynağı olabilmektedir^{198, 201}.

5- MATERYAL VE METOD

Modifiye *New York* Ankilozan Spondilit tanı kriterlerini karşılayan⁴³ 57 AS hastası ve hastanede çalışan sağlık personelinden oluşan 32 sağlıklı gönüllü araştırmaya alındı. Çalışmaya katılan hasta-kontrol gurubunun tüm üyelerinden aydınlatılmış onam ile yazılı izin alındı. Hipertansiyon, DM, hiperlipidemi gibi hastalık tanısı almış kişiler ve hasta gurubunda son 1 ay içerisinde kortikosteroid ilaç kullanmış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve kontrollerin sigara kullanımı not edildi. Çalışma gününden itibaren 1 yıl içinde günde en az 1 adet sigara kullananlar “sigara içenler” olarak tanımlandı.

Araştırma gurubuna seçilen bireylerin, bir önceki gece 24.00’ den itibaren aç olmaları, sabah sigara, çay veya kahve içmeden hastaneye gelmeleri istendi. Kan basıncı, vücut ağırlığı (VA), boy, bel, kalça ve kol çevresi ölçümleri yapıldı. Standart kaliper kullanılarak cilt kıvrım kalınlıkları tayin edildi, BIA ile vücut kompozisyonu ölçüldü, rutin biyokimyasal incelemeler için kan alındı. Kan alımını takiben hasta ve kontrollere USG ile erken aterosklerozu değerlendirmede kullanılan KİMK tayini, endotel bağımlı vazodilatasyon ve NTG ilişkili endotelden bağımsız vazodilatasyon tetkikleri yapıldı. USG incelemesinden sonra çalışma gurubuna 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı ve testten 2 saat sonra kan şekeri tayini için tekrar kan alındı.

Kan Basıncı Ölçümü: Beş dakika, sessiz bir odada istirahat ettikten sonra oturur durumda, sağ koldan, standart civalı sfingomanometre SKB ve diyastolik KB (DKB) ölçümleri yapıldı. Hipertansiyon, SKB ≥ 140 mmHg veya DKB ≥ 90 mmHg olması veya hastanın antihipertansif ilaç kullanması olarak kabul edildi.

Antropometrik Ölçümler: Vücut ağırlığı ve boy ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçüldü. Vücut kitle indeksi hesaplamasında, $VA (kg)/Boy(m^2)$ formülü kullanıldı. Standart mezura kullanılarak akromiyon ve olekranon arası orta noktadan kol çevresi, kosta yayı alt kenarı ve iliyak krest arası orta noktadan bel çevresi, trokanter major hizasından kalça çevreleri ölçüldü.

Standart kaliper kullanılarak;

- Akromiyon ve olekranon arası orta noktadan; biceps ve triseps
- Skapula alt ucundaki diagonal cilt kıvrımından; subskapular
- İliyak krest ve ön aksiller çizginin birleştiği noktanın üzerindeki diagonal cilt kıvrımından suprailiyak

- Spina iliaca anterior superior ve patella orta kesimindeki vertikal alandan femur cilt kıvrım kalınlıkları ölçüldü¹⁹⁶.

Antropometrik parametrelerden *Durning-Womersley* formülü kullanılarak kadınlar ve erkekler için vücut yoğunluğu hesaplandı¹⁹⁶. Bu amaçla önce biceps, triceps, subskapular ve suprailiyak cilt kıvrım kalınlıklarının toplamının logaritması alındı (logSFT). Daha sonra kadınlarda [1.1599-(0.0717*logSFT)], erkeklerde [1.1631-(0.0632*logSFT)] formülleri kullanılarak vücut yoğunlukları hesaplandı. Vücut yağ yüzdesi hesaplanmasında Siri formülü kullanıldı. Yağ% = [(4.95/D)-4.5]*100²⁰⁷.

Biyokimyasal Analizler: Açlık kan örneklerinden açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP ve ESH ölçümleri yapıldı. OGTT sonrası ikinci saat kan örneğinden tokluk kan şekeri (TKŞ) ölçüldü. Laboratuvar testleri standart ölçüm teknikleri kullanılarak yapıldı. AKŞ ≥ 126 mg/dL veya TKŞ ≥ 200 mg/dL veya kan şekerini düşürücü etkisi bulunan ilaç kullanan kişilere DM tanısı konuldu.

Biyoelektrik impedans analizi: Biyoelektrik impedans analizi ile vücut kompozisyonu tayini için Tanita TBF-300M "Body Composition Analyzer" cihazı kullanıldı. Kişi ile ilgili veriler (yaş, cinsiyet, boy) cihaza yüklendi. Gönüllünün çıplak ayakla cihazın üzerine çıkması istendi. Bu işlem sırasında vücudun bu akıma rezistans veya impedansı aracılığı ve cihazın sahip olduğu bilgisayar yazılımı yardımı ile vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu ölçümleri hesaplandı.

Ultrasonografik inceleme: Gerek KİMK gerekse ABD yönteminin ölçümünde yüksek rezolüsyonlu çözünürlüğe sahip, geniş band (*broad band*) özelliğinde 5-12 MHz probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan USG cihazı (*Phillips HDI 5000*, Bothell, WA, USA) kullanıldı. Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir radyolog değerlendirdi.

Karotis intima-media kalınlık tayini: Ölçümlerde sağ ve sol AKA kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapıldı. Karotis arter intima media kalınlığı ultrasonografi görüntüleri, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde sağ, sol ve ortalama KİMK kullanıldı.

Brakiyal arterin akıma bağımlı dilatasyonu: Tüm değerlendirmelerde sağ brakiyal arter kullanıldı. Ölçüm süresince EKG monitörizasyonu yapıldı. Arter çapı diyastolde ölçüldü (EKG' de QRS kompleksinin başlangıcı). Üç ölçümün ortalaması alındı. Brakiyal arter çapı (BAÇ) antekubital fossanın 5 cm üzerinden uzunlamasına kaydedildi. 10 dakikalık bir istirahat sonrası önce bazal görüntüler alındı, daha sonra üst kola yerleştirilen manşon 200 mm/Hg basıncında şişirilerek 5 dakika süreyle arteryel oklüzyon uygulandı. Sonrasında manşon gevşetildi ve 45-60 sn sonra tekrar görüntü alındı. Endotel bağımlı vazodilatasyon (%ABD) = [(manşon gevşetildikten sonraki BAÇ- Bazal BAÇ)/Bazal BAÇ]*100 olarak tanımlandı. İşlem sonrası kol 10 dakika dinlenmeye alındı. Ardından sublingual NTG verilerek (5 mg isordil) 4 dakika sonrasında tekrar görüntü alınarak endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildi (%NTG). %NTG = [(NTG sonrası BAÇ-Bazal BAÇ)/Bazal BAÇ]*100 olarak tanımlandı.

Diğer Ölçümler: Hasta gurubunun spinal mobilitesi BASMi⁴⁸, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ise sırasıyla BASDAI^{46, 49} ve BASFi^{47, 51} indekslerinin türkçe uyarlamalarıyla değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik analizler "SPSS[®] for Windows version 13.0" bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama \pm SD olarak verildi. İki gurup ortalamalarının karşılaştırılması için *Student t* testi, kategorik verilerin karşılaştırılması için *ki-kare (chi-square)* testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri *Pearson* korelasyon analizi ile test edildi. Tüm testler için p değerinin 0.05' in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

6- BULGULAR

Hasta gurubundaki 2, kontrol gurubundaki 1 kişide HT, hasta gurubundaki 1 kişide ise DM tespit edilmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel analiz geride kalan 54 AS ve 31 kontrol üzerinden yapıldı. Ankilozan spondilit gurubunun hastalık süresi 11.35 ± 9.25 (Range 5-39) yılı. *Bath* Ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi, BASDAİ ve BASMİ skorları sırasıyla 2.4 ± 2.4 , 3.3 ± 2.0 ve 2.3 ± 2.2 bulundu. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan şekeri, serum lipid seviyeleri (Total Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol ve Trigliserid) bakımından hasta ve kontrol gurupları arasında fark yoktu ($p>0.05$). Buna karşın akut faz proteinleri (ESH ve CRP) hasta gurubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışma gurubunun klinik ve laboratuvar verileri tablo 9' da özetlenmiştir.

Tablo 9: Hasta ve kontrol gurubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

	AS hastaları (n=54)	Kontroller (n=31)	P değeri
Yaş (yıl)	37 ± 11	35 ± 9	0.3
Erkek/Kadın	29/25	16/15	0.9
Sigara kullanımı (%)	37	35	0.9
Açlık kan şekeri (mg/dL)	88.3 ± 10.1	86.5 ± 11.2	0.4
2. saat kan şekeri (mg/dL)	92.4 ± 21.9	93.5 ± 28.3	0.8
Total Kolesterol (mg/dL)	174 ± 40	178 ± 38	0.6
LDL Kolesterol (mg/dL)	102 ± 34	103 ± 37	0.9
HDL Kolesterol (mg/dL)	53 ± 13	52 ± 11	0.9
Trigliserid (mg/dL)	96 ± 47	115 ± 53	0.09
ESH (mm/h)	24 ± 17	6 ± 4	0.000
C-reaktif protein (mg/dL)	14 ± 19	2 ± 1.5	0.001

AS= Ankilozan spondilit; BASFİ= Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi; BASDAİ= Bath ankilozan spondilit hastalık aktivitesi indeksi; BASMİ= Bath Ankilozan spondilit meteoroloji İndeksi; ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı

Boy, kilo, VKİ, bel-kalça oranı, bel, kol, uyluk ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçüm değerleri çalışma gurubundaki hasta ve kontroller arasında benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışma gurubunun antropometrik ölçüm sonuçları

	AS hastaları (n=54)	Kontroller (n=31)	P değeri
Boy (cm)	164 ± 10	166 ± 9	0.4
Kilo (kg)	66.9 ± 13	67.7 ± 13.3	0.8
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	24.9 ± 5	24.4 ± 3.7	0.6
Bel (cm)	78.5 ± 14.4	79.2 ± 13	0.8
Kalça (cm)	94.4 ± 9.3	94.1 ± 7.2	0.9
Bel/Kalça oranı	0.83 ± 0.12	0.84 ± 0.1	0.8
Kol çevresi (cm)	24.9 ± 3.6	24.9 ± 3.1	0.9
Uyluk çevresi (cm)	46 ± 7.1	46.5 ± 4.1	0.7

Cilt kıvrım kalınlıkları AS hastalarında sağlıklı gönüllülere göre daha düşük değerde bulunmalarına karşın sadece biceps kıvrım kalınlığı istatistiksel anlamlılığa erişti. Cilt kıvrım kalınlıklarından hesaplanan vücut yoğunluğu ve vücut yağ yüzdeleri de benzer şekilde kontrollerden daha düşük bulunmalarına karşın guruplar arasında istatistiki fark gözlenmedi. Biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen ölçümlerde hasta ve kontrollerin vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi ve toplam vücut su miktarları benzer oranlardaydı. Çalışma gurubunun vücut kompozisyonu parametreleri tablo 11' de özetlenmiştir.

Ultrasonografi çalışmasında sağ, sol ve ortalama KİMK hasta guruplarında daha fazla bulunmasına karşın istatistiksel anlama erişmedi. Buna karşın brakial arterin ABD çalışmasında endotel bağımlı vazodilatasyon (%ABD) ve endotel bağımsız NTG ilişkili vazodilatasyon ölçümleri (%NTG) hasta gurubunda sağlıklı gönüllülere göre daha düşüktü. Endotel bağımlı vazodilatasyon istatistiki farka erişirken, %NTG istatistiki anlama çok yakın bir değerdedi (Tablo 12). Tüm olgular USG çalışmasını iyi tolere ettiler ve herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tablo 11: Çalışma gurubunun vücut kompozisyonu parametreleri

	AS hastaları (n=54)	Kontroller (n=31)	P değeri
<i>Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümleri</i>			
Biceps (cm)	0.78 ± 0.44	1.02 ± 0.35	0.009
Triseps (cm)	1.6 ± 0.86	1.81 ± 0.57	0.2
Subskapular (cm)	1.88 ± 0.53	1.9 ± 0.89	0.9
Suprailiyak (cm)	1.91 ± 1.05	1.97 ± 0.67	0.8
Uyluk (cm)	2.37 ± 1.23	2.48 ± 0.67	0.6
Cilt kıvrım kalınlıkları toplamı (cm)	8.57 ± 4	9.17 ± 2	0.4
Vücut yoğunluğu (g/mL)	1.04 ± 0.02	1.04 ± 0.01	0.2
Yağ yüzdesi (%)	24 ± 10.4	26.3 ± 6	0.2
<i>Bioelektrik İmpedans Analizi</i>			
Bazal metabolik hız (kcal)	1519.3 ± 226.2	1559.1 ± 245.2	0.5
İmpedans (Ω)	500.9 ± 62.9	530.1 ± 73.4	0.06
Yağ yüzdesi (%)	22.2 ± 11.2	22.6 ± 7.0	0.9
Yağ kitlesi (kg)	15.6 ± 9.8	15.4 ± 5.9	0.9
Yağsız vücut kitlesi (kg)	51.3 ± 9	52.2 ± 10.8	0.7
Total vücut suyu (kg)	37.6 ± 6.6	38.3 ± 7.9	0.7

Tablo 12: Çalışma gurubunun ultrasonografik ölçüm sonuçları

	AS hastaları (n=54)	Kontroller (n=31)	P değeri
<i>Ana karotis arter intima-media kalınlığı</i>			
Sağ KİMK (mm)	0.56 ± 0.11	0.54 ± 0.15	0.38
Sol KİMK (mm)	0.57 ± 0.12	0.54 ± 0.14	0.37
Ortalama KİMK (mm)	0.57 ± 0.12	0.54 ± 0.14	0.37
<i>Brakiyal arter akım bağımlı dilatasyonu</i>			
Bazal brakiyal arter çapı (mm)	3.5 ± 0.6	3.3 ± 0.6	0.18
%ABD	14.1 ± 6.7	17.6 ± 8	0.03
%NTG	16.4 ± 6.8	19.8 ± 10	0.07

KİMK= Karotis arter intima-media kalınlığı; %ABD= Endotel bağımlı vazodilatasyon;

%NTG= Endotel bağımsız nitrogliceril ilişkili vazodilatasyon

Ortalama KİMK yaş, hastalık süresi ve BASMİ ile orta derecede ve pozitif ilişki göstermekteydi. Buna karşın AFR, BASFİ, BASDAİ, serum lipidleri, AKŞ ve vücut kompozisyonu parametreleri ile herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. Endotel bağımlı vazodilatasyon ile sadece BASDAİ anlamlıya yakın bir korelasyon gösterirken diğer klinik ve laboratuvar değişkenleriyle arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. Tablo 13' de USG ile elde edilen erken ateroskleroz ölçütlerinin çeşitli değişkenlerle olan korelasyonu özetlenmiştir.

Tablo 13: Ultrasonografik parametreler ve çeşitli değişkenler arasındaki korelasyon analizi

	%ABD		%NTG	
	p	r	p	r
Yaş (yıl)	0.1	-0.2	0.06	-0.2
Hastalık Süresi (yıl)	0.4	-0.1	0.4	-0.1
ESH (mm/saat)	0.4	-0.1	0.5	-0.1
C-reaktif protein (mg/dL)	0.8	-0.03	0.6	-0.1
BASFİ	0.6	0.1	0.3	0.1
BASDAİ	0.05	0.3	0.2	0.2
BASMİ	0.2	-0.2	0.1	-0.2
Sigara kullanımı	0.3	-0.1	0.2	-0.2
VKİ (kg/m²)	0.4	-0.1	0.06	-0.2
Siri Yağ%	0.4	0.1	0.9	-0.01
BİA Yağ%	0.9	-0.02	0.2	-0.2
Yağsız vücut kütlesi (kg)	0.2	-0.1	0.2	-0.1
Total vücut suyu (kg)	0.2	-0.1	0.2	-0.1
LDL Kolesterol (mg/dL)	0.4	-0.1	0.06	-0.2
HDL Kolesterol (mg/dL)	0.6	-0.1	0.9	-0.01
Trigliserid (mg/dL)	0.2	0.1	0.5	-0.1

KİMK= Karotis arter intima-media kalınlığı; %ABD= Endotel bağımlı vazodilatasyon; %NTG= Endotel bağımsız nitrogliserin ilişkili vazodilatasyon; BASFİ= Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi; BASDAİ= Bath ankilozan spondilit hastalık aktivitesi indeksi; BASMİ= Bath ankilozan spondilit meteoroloji indeksi; ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı; VKİ= Vücut kitle indeksi; AKŞ= Açlık kan şekeri; BİA Yağ%= Biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen yağ yüzdesi; Siri Yağ%= Cilt kıvrım kalınlıklarından elde edilen yağ yüzdesi

7- TARTIŞMA

Bu çalışmada erken ateroskerozu değerlendirmede kullanılan USG parametrelerinden KİMK, AS ve kontrol hastalarında benzer bulunmasına karşın endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyon, AS hastalarında kontrollere göre daha düşük bulundu. Bu düşüklük endotel bağımlı vazodilatasyon için istatistiki anlamlılığa erişirken endotel bağımsız NTG ilişkili vazodilatasyonda fark anlamlılığa çok yakındı. Öte yandan AS hastalarının vücut kompozisyonu parametreleri sağlıklı kontrollerden farklı değildi.

İnflamatuvar romatizma hastalıklarında başta RA ve SLE olmak üzere erken ateroskleroz, artmış KV mortalite ve morbidite son yıllarda üzerinde sık durulan konulardan birisidir¹⁻⁷. Erken ateroskleroz; RA^{208, 209}, SLE^{210, 211} ve Behçet hastalığı^{212, 213} gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda KİMK' da artma ve ABD' de bozulma şeklinde çeşitli çalışmalarla dökümanite edilmiştir.

Ultrasonografi ile KİMK ölçümü aterosklerozun yaygınlığını değerlendirmede kullanılan kolay uygulanabilir ve güvenilir bir methodur. Karotis arter intima media kalınlığındaki artış inme ve Mİ gibi KV olayları öngörmekte ve artmış KV riski belirlemede kullanılmaktadır²¹⁴. Bununla birlikte KİMK ölçümü sadece morfolojik değişiklikler hakkında bilgi verebilmektedir⁹⁴. Ateroskleroz gelişimde en erken basamağın endotel fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmektedir⁸⁶. Bu durum morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasından çok daha önce ortaya çıkmakta ve KİMK ölçümü ile tespit edilememektedir⁸⁸. Son yıllarda endotel fonksiyonunu değerlendirmede non-invaziv USG kullanılmaktadır. Bu amaçla brakial arterin ABD incelemesi en sık kullanılan yöntemdir¹⁰⁸.

Bizim çalışmamızda erken morfolojik değişiklikleri gösteren KİMK yöntemiyle guruplar arasında bir fark gözlenmezken aterosklerozun en erken fonksiyonel değişikliği olan endotel bağımlı vazodilatasyon yöntemiyle tespit edilen bozulma AS hasta gurubunda subklinik bir ateroskerozu akla getirmiştir. Endotele bağlı vazodilatasyondaki bozulmanın sigara içimi, kolesterol yüksekliği, HT, DM ve ileri yaş gibi klasik KV risk faktörleriyle ilişkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir²¹⁵. Bizim gurubumuzda diyabetik ve hipertansif hasta bulunmaması, sigara içimi, yaş ve lipid seviyelerinin hasta ve kontroller arasında benzer oranlarda olması hastalık ilişkili faktörlerin AS hasta gurubunda gözlenen endotel disfonksiyonundan sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Öte yandan AS hasta gurubumuzda gözlenen ve

istatistiki anlamlılığa çok yakın olan endotel bağımsız vazodilatasyondaki bozulma da çalışmamızın dikkat çeken unsurlarından birisidir. Bu metotta NO' in ekzojen kaynağı olarak kabul edilen NTG sublingual olarak verilmekte ve bu sayede damar düz kasında gevşeme sağlanmaktadır. Kardiyo vasküler risk faktörlerinin NTG' ye karşı oluşan bu yanıtı bozduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir²¹⁶. Bizim gurubumuz, daha önce bahsedildiği üzere, KV risk faktörleri açısından oldukça homojen olması nedeniyle endotel bağımsız NTG ilişkili vazodilatasyondaki bozulma da AS ile ilişkili faktörleri düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerde KİMK açısından morfolojik bir fark gösterememiz çalışılan gurubun nispeten genç yaşta olmasına, AS hastalarının hastalık sürelerinin de yeterince uzun olmamasına bağlı olabilir. Hastalık aktivitesi açısından bakıldığında gerek laboratuvar testleri (ESH, CRP) gerekse hastalık skorları (BASFI, BASDAİ, BASMI) endotel fonksiyonları ile herhangi bir ilişki göstermemekteydi. Bu durum çalışma gurubunun yeterince büyük olmamasına bağlı olabilir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha fazla sayıda hasta ve kontrol olgusunun dahil edildiği başka çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda USG değerlendirmesinde manuel ölçüm metodları kullanıldı. Manuel ölçüm yönteminin kısıtlılıklarından en önemlisi uygulayıcılar arası (*inter-observer*) ve tek bir uygulayıcının farklı zamanlarda yaptığı incelemeler arası (*intra-observer*) ölçümlerinde meydana gelen değişkenliktir. Biz uygulayıcılar arası değişkenlikten kaçınmak için gerek USG görüntülerinin elde edilmesinde gerekse elde edilen görüntülerin okunmasında klinik tanıdan haberi olmayan tek bir araştırmacı kullandık. Bununla birlikte incelemeler arası değişkenliğin önlenmesi için gerekli olan farklı zamanlarda tekrarlayan ölçümler yapılamadı. İncelemeler arası ölçümlerde değişkenliğinin bulunmayışı bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisidir.

İnsan vücut kompozisyonu 2 kompartman modelinde basitçe yağlı ve yağsız vücut kitlesi şeklinde ikiye ayrılır. Yağsız vücut kitlesi de kendi içinde yağsız yumuşak doku kitlesi ve kemik mineral içeriği olarak guruplanır. Ankilozan spondilitli hastalarda özellikle lomber omurgada kemik kitlesi kaybı olduğu gösterilmiştir^{14, 217}. Kemik mineral içeriğindeki azalma yağsız vücut kitlesinde azalmaya neden olabilir. İnflamatuvar mediyatörler iştah azalması ve buna bağlı olarak azalmış besin alımına neden olabilirler¹⁵. İlaveten hastalık etiyopatogenezinde rol oynayan sitokinler hipermetabolizma ve katabolizma artışına neden olarak gerek vücut yağ miktarlarında gerekse yağsız vücut kitlelerinde değişiklikler beklenebilir^{218, 219}.

Ankilozan spondilit hastalarında vücut kompozisyonu ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda veri mevcuttur. Bu çalışmaların hepsi referans metodlardan biri olan DEXA yöntemini kullanmışlardır^{14, 217, 220}. Buna karşın bahsedilen çalışmalarda temel amaç kemik yoğunluğu ve ilişkili parametreleri tespit etmektir^{14, 217, 220}. Bu alanda ilk çalışma; 1999 yılında yapılmış, çalışmaya 80 (52 erkek; 28 kadın) hasta alınmış ve kontrol gurubu kullanılmamıştır. Çalışmada kemik mineral yoğunluğunu belirlemeye yönelik değişkenler üzerinde durulmuş ve düşük yağ yüzdesine sahip kişilerin osteoporoz gelişimi açısından daha fazla risk taşıdıkları öne sürülmüştür²¹⁷. Daha sonra yayınlanan, sadece erkek hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmaya 39 hasta ve kontrol dahil edilmiş, gerek yağlı gerekse yağsız vücut kitleleri bakımından guruplar arasında fark gösterilememiştir¹⁴. Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada 71 hasta ve kontrol (49 erkek 22 kadın) karşılaştırıldığında da yağlı ve yağsız vücut kitleleri açısından guruplar arasında farka rastlanılmamıştır²²⁰. Bizim çalışmamızda daha önce kullanılmamış olan cilt kıvrım kalınlığı ve BIA metodlarıyla vücut kompozisyonunu değerlendirdik. Cilt kıvrımlarından hesaplanan yağ oranının referans metodlarla karşılaştırıldığında oldukça iyi bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir ($r=0.71$)²²¹. Öte yandan BIA yöntemi de gerek vücut suyunu gerekse yağ oranını değerlendirmede kullanılan güvenilir bir metoddur²⁰⁶. Çalışmamızda gerek cilt kıvrımlarından gerekse BIA ile elde edilen vücut yağ oranları sağlıklı kontrollerden farklılık göstermedi. Öte yandan BIA ile elde edilen total vücut suyu ve yağsız vücut kitlesi de her iki gurup arasında benzer özellikteydi. Hastalık aktivite (BASDAİ), spinal mobilite (BASMI) ve fonksiyonel hastalık indeksi (BASFI) ve akut faz proteinleri (ESH, CRP) ile vücut kompozisyonu parametrelerinden yağlı, yağsız vücut kitleleri ve total vücut suyunun bahsedilen değişkenlerle herhangi bir ilişkisine rastlanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız AS hastalarında endotel disfonksiyonu olduğunu ortaya koymuş, AS hastalarının vücut kompozisyonlarının da sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir.

8- SONUÇLAR

1- Ankilozan spondilit hastalarının endotel bağımlı akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemiyle değerlendirilen endotel fonksiyonu verileri sağlıklı kontrollere göre bozuk bulunmuştur.

2- Ankilozan spondilit hastalarının endotel bağımsız akıma bağımlı vazodilatasyon verileri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında düşük bulunmuştur.

3- Erken ateroskleroz ile ilişkili morfolojik değişiklikleri gösteren ana karotis arter intima media kalınlık ölçümü hasta ve sağlıklı kontroller arasında değişiklik göstermedi.

4- Yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve toplam vücut su miktarı gibi vücut kompozisyonu parametreleri Ankilozan spondilit hastalarında ve sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermedi.

9- KAYNAKLAR

1. Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(2):355-62, viii.
2. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33(5):281-92.
3. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(5):321-5.
4. Meyer O. Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine* 2001;68(6):564-75.
5. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112(21):3337-47.
6. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46(4):862-73.
7. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):338-47.
8. Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med* 1977;297(11):572-6.
9. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 1981;8(1):86-90.
10. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(3):174-6.
11. Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(3):585-92.
12. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(10C):18L-21L.
13. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32(5):293-304.
14. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28(3):547-9.

15. Lofthouse CM, Azad F, Baildam EM, Akobeng AK. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(10):1172-7.
16. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):401-17.
17. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27(3):613-22.
18. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of Ankylosing Spondylitis and Related Spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D, eds. *Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies*. St. Louis: Mosby; 2006:117-31.
19. Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. Seronegative spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):723-39.
20. Çalgüneri M. Ankilozan Spondilit. *T Klin İmmünol Romatol* 2004;4(1):29-37.
21. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology. *J Rheumatol* 1984;11(6):788-93.
22. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27(3):241-9.
23. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003:1183-92.
24. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
25. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovitis studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(4):348-53.
26. Akkoc N, Khan MA. Etiopathogenic role of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2005;8:146-53.

27. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, Lopez de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem* 2002;277(40):37573-81.
28. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163(12):6665-70.
29. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003;30(9):2054-8.
30. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potoicchio I, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000;27(9):2193-7.
31. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001;28(6):1288-93.
32. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):460-5.
33. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18(10):1542-51.
34. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):880-4.
35. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505.
36. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60(1):36-42.
37. Ritchlin C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(1):75-90, viii.

38. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10(1):147-64.
39. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005;72(6):496-502.
40. Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):265-72.
41. Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology* 1982;144(1):91-4.
42. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30(2):316-20.
43. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
44. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1000-8.
45. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:B44-50.
46. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25(4):280-4.
47. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25(8):612-8.
48. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9):1694-8.
49. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286-91.

50. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15(2):302-7.
51. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.
52. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35(1):66-71.
53. Calin A. The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995;22(4):740-4.
54. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.
55. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):577-86.
56. Akkoç N, Önen F, Keser G, Oksel F. Ankilozan spondilit (AS) tedavisi taslak kılavuz. RAED tedavi taslak kılavuzları 2005.
57. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine* 2001;68(6):557-63.
58. Calin A, Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17(6):801-3.
59. Good A, Mena H. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen and indomethacin. *Curr Med Res Opin* 1977;5(1):117-21.
60. Khan MA. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987;14(1):118-23.
61. Dougados M, Revel M, Khan MA. Spondylarthropathy treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12(4):717-36.
62. Scalapino KJ, Davis JC, Jr. The treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Med* 2003;2(4):159-65.
63. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):817-24.

64. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003;30(6):1356-63.
65. Dougados M. Conventional treatment for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Supplement III):40-9.
66. Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, Droste U, Gromnica-Ihle E. [Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies]. *Z Rheumatol* 2002;61(2):159-67.
67. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17(11):1482-6.
68. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2004-12.
69. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):618-27.
70. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2325-9.
71. Ostendorf B. Methotrexate lacks efficiency in the treatment of severe ankylosing spondylitis compared with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 1998;4:129-36.
72. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):114-7.
73. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):160-2.
74. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydinler S, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):255-9.

75. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(11):1330-2.
76. Schattenkirchner M. [Indications and contraindications for systemic gold therapy]. *Wien Klin Wochenschr Suppl* 1984;156:3-7.
77. Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowat A. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000;27(8):2054-5.
78. Brandt J, Buss B, Sieper J, Braun J. Efficacy of treatment with sulfasalazine versus azathioprine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27(suppl 59):55.
79. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
80. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36(7):766-71.
81. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21(10):1883-7.
82. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
83. Ökçün B, Küçüköğlü S. Karotis intima-media kalınlığı. *T Klin Kardiyoloji* 2003;16(6):532-42.
84. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 Suppl):II56-65.
85. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17(5):526-30.
86. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801-9.
87. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1992;12(1):120-34.
88. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(5):397-404.

89. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141(5):694-703.
90. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144(5):753-9.
91. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. In: Touboul PJ, Hennerici M, eds. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 ed; 2002:83-9.
92. Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002;165(2):309-16.
93. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30(4):841-50.
94. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9(1):46-54.
95. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146(6):483-94.
96. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432-7.
97. van den Bergmotel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H, de Boo T, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 2000;150(2):397-401.
98. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieleyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90(9):953-8.
99. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med* 2000;5(1):49-53.

100. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323(1):27-36.
101. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90(10C):40L-8L.
102. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II27-33.
103. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
104. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):547-51.
105. Cattaruzza M, Guzik TJ, Slodowski W, et al. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease. *Circ Res* 2004;95(8):841-7.
106. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102(9):994-9.
107. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9):1303-7.
108. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
109. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
110. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91(5):1314-9.
111. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85(3):288-93.
112. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60(2):221-5.

113. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.
114. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):51-60.
115. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.
116. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(6):640-4.
117. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Bmj* 2000;321(7255):199-204.
118. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813-8.
119. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991;14(2 Suppl 1):11-16.
120. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108(14):1664-72.
121. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108(15):1772-8.
122. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45(7):1169-96.
123. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108(24):2957-63.

124. Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JA, Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1033-40.
125. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2761-7.
126. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(8):1701-4.
127. Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003;108(15):1815-21.
128. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem* 2000;275(48):37524-32.
129. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108(16):1912-6.
130. Guzik TJ, West NE, Black E, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000;86(9):E85-90.
131. Pratico D, Ferro D, Iuliano L, et al. Ongoing prothrombotic state in patients with antiphospholipid antibodies: a role for increased lipid peroxidation. *Blood* 1999;93(10):3401-7.
132. Sadrzadeh SM, Graf E, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin. A biologic fenton reagent. *J Biol Chem* 1984;259(23):14354-6.
133. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001;173(1):35-43.
134. Sheikh S, Rainger GE, Gale Z, Rahman M, Nash GB. Exposure to fluid shear stress modulates the ability of endothelial cells to recruit neutrophils in response to tumor necrosis factor-alpha: a basis for local variations in vascular sensitivity to inflammation. *Blood* 2003;102(8):2828-34.
135. Hajra L, Evans AI, Chen M, Hyduk SJ, Collins T, Cybulsky MI. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in

regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(16):9052-7.

136. Maury CP, Teppo AM. Tumor necrosis factor in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32(2):146-50.

137. Wellicome SM, Thornhill MH, Pitzalis C, et al. A monoclonal antibody that detects a novel antigen on endothelial cells that is induced by tumor necrosis factor, IL-1, or lipopolysaccharide. *J Immunol* 1990;144(7):2558-65.

138. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):9-22.

139. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004;109(16):2016-22.

140. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;96(5):2211-9.

141. Papa ND, Raschi E, Moroni G, et al. Anti-endothelial cell IgG fractions from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cells and induce a pro-adhesive and a pro-inflammatory phenotype in vitro. *Lupus* 1999;8(6):423-9.

142. Tedesco F, Pausa M, Nardon E, Introna M, Mantovani A, Dobrina A. The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity. *J Exp Med* 1997;185(9):1619-27.

143. Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw* 1998;9(4):697-8.

144. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89(7):2429-42.

145. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004;103(10):3677-83.

146. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003;9(11):1370-6.

147. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(10):1519-22.
148. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1241-50.
149. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19(1):56-9.
150. Mevorach D, Zhou JL, Song X, Elkou KB. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998;188(2):387-92.
151. Yla-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994;14(1):32-40.
152. Chang MK, Bergmark C, Laurila A, et al. Monoclonal antibodies against oxidized low-density lipoprotein bind to apoptotic cells and inhibit their phagocytosis by elicited macrophages: evidence that oxidation-specific epitopes mediate macrophage recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(11):6353-8.
153. Dinu AR, Merrill JT, Shen C, Antonov IV, Myones BL, Lahita RG. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. *Lupus* 1998;7(5):355-60.
154. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145(1):33-43.
155. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med* 1999;5(11):1313-6.
156. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(6):1106-14.
157. Kaplan MJ, Lewis EE, Shelden EA, et al. The apoptotic ligands TRAIL, TWEAK, and Fas ligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. *J Immunol* 2002;169(10):6020-9.
158. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351(17):1709-11.

159. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107(3):405-9.
160. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004;109(24):3000-6.
161. Wallerath T, Witte K, Schafer SC, et al. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(23):13357-62.
162. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58(2):243-64.
163. Hallgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213(5):351-5.
164. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998;25(3):441-6.
165. Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355(9215):1616-7.
166. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
167. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(6):374-7.
168. Beynen AC, van der Molen AJ, Geelen MJ. Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by chloroquine. *Lipids* 1981;16(6):472-4.
169. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.

170. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344(26):1959-65.
171. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002;420(6911):78-84.
172. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170(3):1524-30.
173. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-21.
174. Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum* 1979;22(4):365-70.
175. Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum* 1980;23(1):57-61.
176. Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6314):449-60.
177. Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1995;8(4):229-41.
178. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1397-404.
179. Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. *Am J Med* 1983;75(2):210-5.
180. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S11-5.
181. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):705-6.
182. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973;48(5):1014-27.

183. Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, Vallin H. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med* 1982;73(2):187-91.
184. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(8):875-9.
185. Sun JP, Khan MA, Farhat AZ, Bahler RC. Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Cardiol* 1992;37(1):65-72.
186. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet* 1987;1(8540):995-8.
187. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25(3):138-42.
188. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(2):171-6.
189. Joven J, Rubies-Prat J, Ras MR, de la Figuera M, Lience E, Masdeu S. High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-I in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27(10):1199-200.
190. Rossner S. Further studies on serum lipoproteins in connective tissue diseases. *Atherosclerosis* 1978;31(1):93-9.
191. van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, et al. Elevated disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006.
192. Alves MG, Espirito-Santo J, Queiroz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac alterations in ankylosing spondylitis. *Angiology* 1988;39(7 Pt 1):567-71.
193. Forbes GB. Lean body mass-body fat interrelationships in humans. *Nutr Rev* 1987;45(8):225-31.
194. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3469-75.

195. Hendler RG, Welle SL, Statt MC, Barnard R, Amatruda JM. The effects of weight reduction to ideal body weight on body fat distribution. *Metabolism* 1995;44(11):1413-6.
196. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32(1):77-97.
197. Fogelholm M, van Marken Lichtenbelt W. Comparison of body composition methods: a literature analysis. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(8):495-503.
198. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997;17:527-58.
199. Kehayias JJ, Heymsfield SB, LoMonte AF, Wang J, Pierson RN, Jr. In vivo determination of body fat by measuring total body carbon. *Am J Clin Nutr* 1991;53(6):1339-44.
200. Wang ZM, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992;56(1):19-28.
201. Sifil A, Çavdar C, Yeniçerioğlu Y, Çömlekçi A, Çamsarı T. Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki uygulama alanları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002;11(4):189-90.
202. Deurenberg P, Schutz Y. Body composition: overview of methods and future directions of research. *Ann Nutr Metab* 1995;39(6):325-33.
203. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr* 1993;58(5):589-91.
204. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 1):E941-51.
205. Horber FF, Thomi F, Casez JP, Fontelle J, Jaeger P. Impact of hydration status on body composition as measured by dual energy X-ray absorptiometry in normal volunteers and patients on haemodialysis. *Br J Radiol* 1992;65(778):895-900.
206. Gallagher D, Song MY. Evaluation of body composition: practical guidelines. *Prim Care* 2003;30(2):249-65.
207. Siri NE. *Advances in biological and medical physics*. London and New York: Academic Press; 1956.

208. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):292-7.
209. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):31-5.
210. Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia-De La Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus* 2006;15(2):80-6.
211. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004;110(4):399-404.
212. Keser G, Aksu K, Tamsel S, et al. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4 Suppl 38):S71-6.
213. Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O, et al. Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilation in Behcet's disease: more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. *Int J Clin Pract* 2005;59(7):777-81.
214. Barth JD. Carotid intima media thickness and beyond. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4(2):129-45.
215. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1(2):107-9.
216. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):123-7.
217. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26(10):2205-9.
218. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992;19(10):1505-10.
219. Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, et al. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging. Effects of muscle strength training and tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1996;39(7):1115-24.

220. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(8):882-8.
221. Vasudev S, Mohan A, Mohan D, Farooq S, Raj D, Mohan V. Validation of body fat measurement by skinfolds and two bioelectric impedance methods with DEXA--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study [CURES-3]. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2004;52:877-81.