

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİDE KARDİYORESPIRATUVAR
ZİNDELİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EBRU KÖSEOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. NİHAL TAŞ**

**ANKARA
ARALIK 2014**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİDE KARDİYORESPIRATUVAR
ZİNDELİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EBRU KÖSEOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. NİHAL TAŞ**

**ANKARA
ARALIK 2014**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında yakın desteğini gördüğüm sevgili hocam Prof. Dr. Nihal TAŞ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde değerli katkıları bulunan öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Mehmet BEYAZOVA, Prof. Dr. Vesile SEPİCİ, Prof. Dr. Fatma ATALAY, Prof. Dr. Jale MERAY, Prof. Dr. Nesrin DEMİRİSOY, Prof. Dr. Belgin KARAOĞLAN, Prof. Dr. Gülçin KAYMAK KARATAŞ, Prof. Dr. Feride GÖĞÜŞ, Doç. Dr. Murat ZİNNUROĞLU, Doç. Dr. Zafer GÜNENDİ, Doç. Dr. Özden ÖZYEMİŞÇİ TAŞKIRAN, Uzm. Dr. Çiğdem ATAN UZUN ve Uzm. Dr. Gönen MENGİ'ye teşekkürü bir borç bilirim. Yardımlarından dolayı Kardiyoloji A.B.D Başkanı Prof. Dr. Bülent BOYACI'ya ve Kardiyoloji A.B.D Araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bana destek olan Dr. Yusuf TOHMA'ya, çalışma arkadaşlarıma, hayatım boyunca beni daima destekleyen ve sevgilerinden güç aldığım sevgili aileme ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Ebru KÖSEOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE NON-RADYOGRAFİK AKSİYAL SPONDİLOARTOPATİ.....	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3 Epidemiyoloji	5
2.1.4 Genetik ve Etiyoloji	6
2.1.5 Patogenez	7
2.1.6 Klinik bulgular	9
2.1.7 Fizik Muayene Bulguları.....	12
2.1.8 Klinik Değerlendirme	13
2.1.9 Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.10 Görüntüleme.....	15
2.1.11 Tedavi.....	17
2.2. AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK.....	21
2.2.1 Aksiyal spondiloartropatide kardiyovasküler tutulum.....	21
2.2.2 Aksiyal spondiloartropatide kardiyovasküler risk faktörleri	26
2.2.3 Aksiyal spondiloartropati ve kardiyorespiratuvar zindelik	29
2.2.4 Kardiyovasküler risk skoru hesaplanması:	30
2.2.5 Egzersiz tolerans testi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Olgular.....	37
3.2 Değerlendirme:	38
3.3 İstatistiksel değerlendirme:	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	50

6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8.ÖZET	83
9.SUMMARY.....	85
10.ÖZGEÇMİŞ.....	87

SİMGELER ve KISALTMALAR

SİMGELER

p	İstatistiksel bir hipotez testinin olasılık değeri
n	Olgu sayısı
SD	Standart sapma
R, r	Korelasyon katsayısı

KISALTMALAR

SpA	Spondiloartropati
AS	Ankilozan Spondilit
Non-RG axSpA	Radyografik olmayan
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
ETT	Egzersiz Tolerans Testi
MET	Metabolik Eşlenik
HRR	Heart rate recovery (Kalp hızı toparlanması)
KH	Kalp hızı
KB	Kan basıncı
RPE	Rate of perceived exertion (Algılanan zorluk derecesi)
ASAS	The Assessment of Spondyloarthritis International Society
EULAR	The European League Against Rheumatism
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
VAS	Vizüel Analog Skala
İBA	İnflamatuvar bel ağrısı
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C Reaktif protein
NSAİİ	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
Anti TNF- α	Anti tümör nekrozis faktör- α (alfa)
HDL-c	High density lipoprotein kolesterol
LDL-c	Low density lipoprotein kolesterol
TG	Trigliserid
AKŞ	Açlık kan şekeri
BKİ	Beden kitle indeksi
FRS	Framingham risk skoru

IPAQ	International physical activity questionnaire (Uluslararası fiziksel aktivite anketi)
vs	'e karşı
SİE	Sakroiliak eklem
RG	Radyografi
USG	Ultrason görüntüleme
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
RA	Romatoid artrit

1. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) spondiloartropati grubu hastalıkların prototipi olarak bilinir ve prevalansı %0,1 – 1,4 olan, aksiyal iskeleti ve sakroiliak eklemleri etkileyen inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır ^{1,2}. Hastalığın tipik klinik özellikleri olan inflamatuvar bel ağrısı ve azalmış spinal mobilite, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak hayat kalitesinde düşüşe neden olabilir ³ Hastalığa akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, renal amiloidoz gibi iskelet dışı bulgular eşlik edebilir².

Non-radyografik aksiyal spondiloartrit (SpA) ise aksiyal tutulumu baskın olan spondiloartritin klinik işaretlerini içeren, hastalık aktivitesi AS'li hastalara benzer olan, ancak sakroiliak eklemlerde radyografik değişikliklerin henüz bulunmadığı ya da bu değişikliklerin hiç oluşmayacağı hastaları kapsar ⁴ ASAS 2009 SpA sınıflandırma kriterleri öncesinde andifferansiye SpA olarak tanımlanan bu hastalar, ASAS kriterleri ile sakroiliak eklemlerinde radyografik değişikliklerin izlendiği Ankilozan spondilit hastaları ile birlikte aksiyal spondiloartropati (SpA) olarak adlandırılmaktadır ⁵.

Son yıllarda, AS'li hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu bildiren çalışmalar gündemdedir. AS'de mortalite oranının beklenenden yüksek olduğu bildirilmiş ve bu artmış mortalite esas olarak kardiyovasküler hastalıklara bağlanmıştır ⁶. Kronik inflamasyonun yanında hastalık aktivitesinin neden olduğu fiziksel inaktivite, ağrı ve yorgunluğun artmış KVH riskine yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca geleneksel risk faktörlerinin AS'li hastalarda artmış prevalansını bildiren çalışmalar mevcuttur ancak altta yatan mekanizmaların araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ^{3,7,8}.

Genel popülasyon için kardiyorespiratuvar fitnessin KVH prevalansını ve mortaliteyi düşürdüğü açıkça bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu olan bu etkinin bel çevresi, kan basıncı, trigliserid ve HDL kolesterol düzeyi, insülin duyarlılığı ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile kardiyorespiratuvar kapasitenin yakın ilişkisi aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca inflamatuvar hastalığı olmayan erişkinlerde yüksek

kardiyorespiratuvar kapasite, düşük düzeyde sistemik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur⁶.

Ankilozan spondilitteki inflamatuvar yükün, artmış KVH riski ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte, KVH ve genel popülasyondaki klasik risk faktörleri arasındaki ilişki açığa kavuşturulmamıştır. İnflamasyonun kendisinin var olan risk faktörlerini şiddetlendirdiği düşünüldüğünde bu ilişki AS'li hastalarda genel popülasyondan farklı olabilir^{6,9}. AS'li hastaların genel popülasyona kıyasla azalmış kardiyorespiratuvar kapasiteleri olduğu bildirilmiştir³.

Çalışmamızda AS'li ve non-radyografik aksiyal SpA'lı hastalarda kardiyorespiratuvar kapasite düzeyleri ve kardiyovasküler risk faktörleri, hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE NON-RADYOGRAFİK AKSİYAL SPONDİLOARTOPATİ

2.1.1 Tanım

Spondiloartropati (SpA), ortak patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip olan kronik romatizmal hastalıklar ailesine verilen isimdir. HLA-B27 antijeni ile güçlü ilişki içerisinde olduğu gösterilmiş olan spondiloartropatiler, aksiyal ve entezal inflamasyonun baskın olduğu, yeni kemik formasyonu ile seyreden iskelet tutulumu yanında anterior üveit, psöriyazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı sonucu oluşan kolit gibi iskelet dışı tutulumlarla karakterize, heterojen bir hastalık grubudur.¹ Karakteristik klinik özellikleri, inflamatuvar bel ağrısı, özellikle alt ekstremitte tutulumu ile karakterize periferik asimetrik oligoartrit ve entezopatidir. HLA-B27 doku uyum antijeninin pozitif olması bu grup hastalıkların ortak özelliğidir².

Ankilozan spondilit (AS) spondiloartropati grubu hastalıkların prototipi olarak bilinir ve prevalansı %0,1 – 1,4 olan kronik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır. Karakteristik özelliği inflamasyonun çoğunlukla sakroiliak eklemlerden başlaması ve genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde omurganın etkilenmesidir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde periferik eklem tutulumu da görülebilir. Erkek kadın oranı yaklaşık 2:1 olup,

hastalar genellikle 20 -30 yaşlarında tanı alır^{6,3}. Hastalığın tipik klinik özellikleri olan inflamatuvar bel ağrısı ve azalmış spinal mobilite, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak hayat kalitesinde düşüşe neden olabilir³.

Hastalığa akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, renal amiloidoz gibi iskelet dışı bulgular eşlik edebilir. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyal tutulumdur, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroileit görülür².

Uzun yıllardır radyografik sakroileit, AS tanısının önemli bir parçasıdır ve 1984 modifiye New York (mNY) klasifikasyon kriterleri arasında yer alır¹⁰. Ancak radyografik sakroileit, ancak hastalığın ileri dönemlerinde tespit edilebilir ve sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonun kendisini değil, inflamasyon sonucu oluşan yapısal hasarı göstermektedir¹¹. Bu nedenle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olan ama yapısal hasarı henüz gelişmemiş, hastalığın erken evresinde olan hastalar mNY kriterlerini karşılamazlar.

2009'da ASAS tarafından SpA'yı spesifik SpA alt gruplarına ayırmak yerine baskın olan klinik sunuma göre sınıflama fikri geliştirilmiştir. ASAS grubu hastaları baskın (predominant) aksiyal SpA (radyografik sakroileiti olan ve olmayan) ve predominant periferik SpA olarak ikiye ayrılmıştır^{5,12}. Bu kriterler ile birlikte görüntüleme koluna MRG dâhil edilmiş, ESSG ve Amor kriterlerine kıyasla duyarlılık ve özgüllük arttırılmıştır (sırasıyla %82.9 ve %84). Ayrıca aksiyal ve periferik hastalık arasında daha net bir ayırım yapılması sağlanmıştır⁴.

Aksiyal spondiloartropati kavramı ile sakroiliak eklemlerinde ve omurgasında radyografik değişiklikleri gelişmiş olan ankilozan spondilit hastalarının yanı sıra henüz radyografik değişikliklerin gözlenmediği ya da hiçbir zaman radyografik değişikliğin izlenmeyeceği ancak spondiloartropati kliniği ile başvuran ve/veya MRG'de sakroiliak inflamasyonu mevcut olan hastalar da kapsanmış ve aynı hastalığın farklı evreleri olarak kabul edilmiştir^{5,13}. Aksiyal SpA'nın hastalık seyri oldukça değişken olup, hastalarda sıklıkla süregiden aksiyal inflamasyon ve kısıtlanmış omurga mobilitesi ile sonuçlanan radyografik progresyon izlense de, hiçbir zaman yapısal değişikliklerin gelişmediği aksiyal SpA hastaları olduğu da bilinmektedir^{4,14}. Aile öyküsü olan 329 HLA-B27+ aksiyal SpA hastasıyla yapılmış bir çalışmada %10-15 oranında aksiyal SpA hastasında hiçbir zaman radyografik sakroileit gelişmemiş olduğu saptanmıştır¹⁵. Radyografik olarak görülebilen

yapısal değişikliği bulunmayan bu hastalar non-radyografik aksiyal SpA (nr-aksSpA) olarak adlandırılır ^{14,16}.

2.1.2. Tarihçe

Ankilozan spondilit; Yunanca ankylos (eğilmiş veya birleşmiş, kaynamış anlamında) ve spondylos (vertebra diski) kelimelerinden köken alır ¹⁷. İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor, 1693'te Paris'te basılan bir yazısında tamamı ankiloze olmuş bir omurgayı tarif etmiş ve iliak kemiklerle sakrumun ve kostovertebral eklemlerin de birleşmiş olduğunu belirtmiştir ¹⁸. Benjamin Brodie 1850 yılında ilk kez AS'nin klinik özelliklerini ve üveitin de hastalığın bir komplikasyonu olduğunu tanımlamıştır. Daha sonra Charles Fagge tarafından AS'nin klinik ve anatomik özellikleri birleştirilmiştir ¹⁷.

İlerleyen yıllarda Bechterew, Strümpell ve Marie tarafından AS vakaları bildirilmiştir. İkinci dünya savaşı sonrası, kortizonun bulunması, lupus eritematosus (LE) hücrelerinin tarif edilmesi ve 'kollajen' hastalığın tanımlanmasıyla romatizmal hastalıklara olan ilgi artmış ve bunun sonucunda AS'nin göreceli yüksek prevalansı anlaşılmıştır^{19,20}. O yıllarda, periferel eklemlerde benzer sinoviyal patoloji ve yüksek eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) gibi benzer özelliklerden dolayı Amerika Birleşik Devletleri'nde AS'nin romatoid artrit (RA) bir varyantı olduğu düşünülmüştür ²¹. Avrupa'da ise AS, romatoid nodüllerin bulunmayışı, daha çok erkeklerde görülmesi, erken yaşta başlaması gibi nedenlerden dolayı ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmiştir ^{22,23}. Romatoid faktörün (RF) bulunması ve klinikte yaygın olarak kullanılması ile bu hastalarda RF'nin negatif olduğu görülerek RA ve AS'nin farklı iki hastalık olduğu görüşü doğrulanmış ve spondiloartropati kavramı ortaya atılmıştır ²⁴.

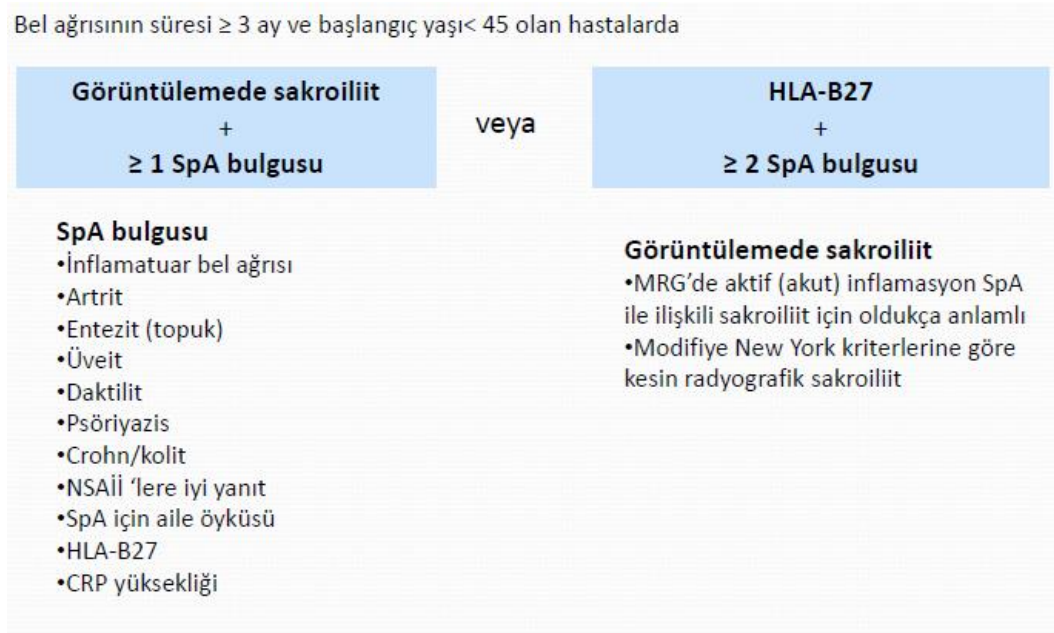
Ankilozan spondilitin, 'human leukocyte antigen' HLA-B 27 ile olan ilişkisinin ortaya konmasıyla hastalığa olan ilgi daha da artmış ve RA'dan farklı bir hastalık olduğu fikri daha da güçlenmiştir ²⁵.

Van der Linden tarafından 1984 yılında mNY kriterleri ortaya konmuştur ¹⁰ (Tablo-1). Modifiye New York kriterlerinin radyografik sakroileit kriterinden dolayı erken inflamatuvar hastaların tanı almamasına yol açarak, 10 yılı bulabilen tanı gecikmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı Amor ve European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterleri tanımlanmıştır ^{26,27}. Bu kriterlerle beraber radyolojik hasar meydana gelmemiş hastalara tanı koyma şansı artmış ve bu hastalar 'andifferansiye SpA' olarak tanımlanmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonrası hastalığın erken

evresindeki inflamasyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) metoduyla tespit edilmeye başlanmıştır²⁸. Ankilozan spondilit değerlendirme çalışma grubu (ASAS) tarafından sakroiliak eklemlerin MRG ile görüntülenmesini de içeren aksiyal SpA sınıflama kriterleri 2009 yılında yayınlanmıştır⁵ (Şekil-1). Daha sonra periferal tutulumu olan hastalar için ASAS tarafından periferal SpA sınıflama kriterleri yayınlamıştır²⁹.

- 1) En az 3 aydır olan egzersizle düzeliyor istirahatle azalmayan bel ağrısı
 - 2) Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
 - 3) Göğüs ekspansiyonun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
 - 4) a. Tek taraflı evre 3-4 sakroileit
b. İki taraflı evre 2-4 sakroileit
- (4a VEYA 4b) VE klinik kriterler (1-3) varsa kesin Ankilozan Spondilit

Tablo 1. Modifiye New York Kriterleri



Şekil 1. Aksiyal spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri⁵

2.1.3 Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit genellikle 20 ve 30 yaşları arasında başlayarak, genç erişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır². Ankilozan spondilit prevalansı bazı genetik ve henüz tam olarak tanımlanmamış çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar, aksiyal SpA ve AS prevalansındaki farklılıkların en önemli

nedenidir^{30,31}. Aksiyal spondiloartropati ve AS prevalansı HLA-B27 prevalansı ile paralellik gösterir ve etnik gruplar arasında farklılıklar mevcuttur. HLA-B27 pozitifliğinin en yaygın olarak görüldüğü kuzey ülkelerinden Kuzey Amerika'da yaşayan Haida Kızılderililerinde %50'ye varan prevalansta olup bu toplulukta %6'ya varan yüksek bir AS prevalansı ile sonuçlanır³². Avrupa'da ve Birleşik Devletler'de HLA-B27 prevalansı %6-9 olup, aksiyal SpA prevalansının %0,7-1,4 olduğu bildirilmiştir^{31,33}. Genel popülasyonda, bölgesel ve coğrafi açıdan farklılıklar olmasına rağmen HLA-B27 pozitif erişkinlerin yaklaşık %1-2'sinde AS geliştiği bildirilmiş olup hastalık HLA-B27 pozitif AS hastalarının HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında çok daha sık olarak görülmektedir³⁴.

Çoğunlukla Kuzey Amerika popülasyonu ile yapılmış en güncel çalışmalardan gelen son verilere göre^{31,33} non-radyografik aksiyal SpA prevalansı AS kadar yüksek olup %0,4-0,6 olarak bildirilmektedir. Bu veriler, %0,5 AS prevalansı bildiren önceki çalışmaların verileri ile tutarlılık göstermekte olup yeni aksiyal SpA tanısı alan bir hastada AS'ye kıyasla ve non-radyografik Aksiyal SpA tanısı alma oranının birbirine neredeyse eşit olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur^{35,36}. Türkiye'de 20 yaş üzerindeki popülasyonda AS ve SpA prevalansları sırasıyla %0,49 ve %1,09 olarak bildirilmiştir³⁷. Türkiye'de AS'li hastaların %70'inde HLA-B27 pozitifdir³⁸.

Erkeklerde AS görülme sıklığı kadınlara göre 2,4 kat artmıştır ve klinik manifestasyonlar her iki cinsten de benzer olmakla beraber erkeklerde radyolojik bulgular daha sık ve daha ciddidir³⁹. Bu görüşü destekler nitelikte, non-radyografik aksiyal SpA hastaları ile yapılan çalışmalarda, AS'deki erkek cinsiyet dominansının bu hastalarda görülmediği, kadın erkek oranının birbirine benzer olduğu görülmüştür⁴⁰.

2.1.4 Genetik ve Etiyoloji

Ankilozan spondilit HLA-B27 ile kuvvetli ilişkisi olan poligenik bir hastalıktır. Kesin etiyojisi belli olmamakla birlikte, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta önemli rol oynadıkları ve bunların çevresel faktörlerle etkileşimleri sonrası immün aracılıklı mekanizmaların TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olduğu bilinmektedir^{41,42}.

İkizlerle yapılan çalışmalarda, AS'de kalıtımın %90'dan fazla rol oynadığı gösterilmiştir⁴³. Bu, hastalık geliştirme riskinin büyük ölçüde genetik olarak belirlendiğini düşündürür. Benzer şekilde hastalık başlama yaşı, hastalık aktivitesi ve radyografik tutulum derecesi de

kalıtımla ilişkili görünmektedir⁴⁴ . 6. Kromozom kısa kolunda ‘major histocompatibility complex’ (MHC) üzerinde bulunan HLA-B27 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki mevcuttur; etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte AS’li hastaların %70-90’ında HLA-B27 bulunur ve HLA-B27 transjenik farelerde spontan SpA benzeri hastalık gelişir^{38,45}. Ancak toplumda HLA-B27 taşıyan bireylerin yaklaşık %5-6’sı AS geliştirir ve HLA-B27 ile AS’ye olan genetik yatkınlığın yalnızca %20-40’ı açıklanabilmektedir. Bugüne kadar 70’ten fazla HLA-B27 alt grubu tanımlanmıştır. Beyaz ırkta hastalıkla da ilişkisi olan B*2705 ve B*2702, Güneydoğu Asya’da B*2706, Sardunya adasında aksiyale hastalıkla ilişkisi zayıf görünen B*2709 en sık görülen alt tiplerdir³⁰ .

Genel popülasyonda HLA-B27 pozitif bireylerde AS riski %5-6’yken, AS’li hastaların HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında AS riskinin %10-20 olması ve HLA-B27 pozitif tek yumurta ikizlerinde AS uyumu %75’ken çift yumurta ikizlerinde %27 olması non-HLA genlerinin rolü olduğunu ortaya koyar^{34,46} .

‘Genome-wide association studies’ (GWAS) ile AS etiyojisinde rol oynayan başka genler tanımlanmıştır⁴⁷. Bu genlerden interlökin reseptör 23(IL23R) ve endoplasmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ile AS arasında güçlü bir ilişki vardır⁴⁸ .

2.1.5 Patogenez

Ankilozan spondilitte en çok inflamasyon görülen yerler, sakroiliyak eklemler, entez bölgeleri, intervertebral disk ile ilişkili olan vertebra gövdeleri, periferal eklemlerdeki sinovyum, bağırsak ve gözdür. Sakroilitin başlangıcında, sinovit, subkondral kemik iliği değişiklikleri ve bunu takip eden pannus ve granülasyon dokusu vardır⁴⁹. Sakroiliyak eklemlerden alınan biyopsilerde TNF- α ve ‘tissue growth factor’ (TGF)- β ’nın fazla eksprese edildiği gösterilmiştir⁴². Spondiloartritli hastalardaki periferal sinovit diğer inflamatuvar artritlere benzer şekilde, artmış vaskülarite ve endotelial hücre aktivasyonuna eşlik eden kemotaktik sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin fazla ekspresyonuyla karakterizedir⁵⁰. Sinoviyal dokuda CD8+ T hücrelerine baskın olan CD4+ T hücreleri, natural killer (NK) hücreleri, B lenfositler ve CD 68+ makrofajlar bulunur⁵¹.

HLA-B27’nin AS patogenezindeki esas rolü henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Bu konuda teoriler mevcuttur⁵¹.

a) Artırojenik peptit hipotezi: bu hipoteze göre HLA-B27 patojen kaynaklı peptitlere benzeyen kişinin kendi peptitlerini CD8+ T hücrelerine sunar. Bu hipotezin kaynağı SpA'ların gastrointestinal veya ürogenital enfeksiyonlarca tetiklenmesi ve bakteriyel antijenlere ve inflame dokuda kıkırdak proteinlerine karşı oluşan HLAB27- sınırlı CD8+ T hücre klonlarının varlığıdır⁵². HLA-B27 transgenik farelerde hastalık oluşumu için CD8+ T hücrelerine gerek olmadığı gösterilmesi bu teoriye karşı kuvvetli kanıt olmuştur⁵³.

b) HLA-B27 homodimer formasyonu: Beta 2 mikroglobulin olmadan HLA-B27 ağır zincirleri disulfid bağlarıyla bağlanarak hücre yüzeyinde eksprese olur ve 'killer immunoglobulin-like receptors' (KIR3DL2) tarafından tanınırlar. KIR3DL2 ekspresyonu, NK ve T hücrelerde artar ve homodimerlere bağlanmayla direkt olarak aktive edilebilir⁵⁴. Bu durum endoplazmik retikulumda uygunsuz katlanma nedeniyle meydana gelir ve proinflamatuar hücre içi strese yol açabilir. Fakat HLAB27 homodimer formasyonunun SpA için özgün olup olmadığı bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda IL-23/IL-17 aksının AS patogeneziindeki rolü ortaya konmuştur. IL-17 seviyeleri AS'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur⁵⁵.

Klebsiella pneumoniae polisakkaritlerinin rolü konusunda tartışmalar sürmektedir. Ankilozan spondilitli hastaların gaita örneklerinde hücrel ve humoral immun cevapta Klebsiella varlığı gösterilmiştir. Ankilozan Spondilitli monozigot ikiz çalışmalarında, hücrel hipoaktivite ile Klebsiella pnömonia, Streptococcus pyogenes ve Candida albicans'ın sağlıklı ikizlere kıyasla yüksek olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda Klebsiella pnömonia'nın aksiyal tutulum ön planda olan SpA'lı hastaların barsak inflamasyonunda ilişkili olduğu öne sürülmüştür⁵⁶.

Ankilozun gelişmesinde değişik sitokin ve belirteçler incelenmiştir. Interlökin-6 (IL-6), IL-10, TNF- α düzeylerinin AS inflamatuvar aktivitesiyle paralel olduğu görülmüştür. Immünglobulin A (IgA) yüksekliği şiddetli ankiloz ve hastalık aktivitesiyle paraleldir, ancak IgA düşük olan olgularda da ankiloz gelişebilmektedir. Transforming growth faktör beta (TGF- β), B hücrelerinin IgA veya IL-5 üretmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum fibrozis ve ankiloz nedeni olarak kartilaj veya kemik formasyonunu uyarmaktadır⁵⁷.

2.1.6 Klinik bulgular

Ankilozan spondilitin içinde yer aldığı aksiyal spondiloartropatilerin klinik bulguları heterojendir; kas-iskelet tutulumu ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir. Hastalık semptomları genelde 20'li yaşların başında sinsice başlar. Gelişmiş ülkelerde AS için ortalama başlangıç yaşı 24'tür, 10 yaşından önce ve 45 yaşından sonra başlangıç nadirdir. Hastaların %15'inde hastalık 16 yaşından önce başlar. AS'de erkekler kadınlara göre 2 kat daha fazla etkilenir⁵⁸. Ancak nonradyografik aksiyal SpA hastalarında bu erkek cinsiyet dominansının ortadan kalktığı ve kadın erkek oranının neredeyse birbirine eşit olduğu bildirilmiştir. Bu kadınlarda bilinmeyen nedenlerle, yapısal değişikliklerin daha geç/daha az sıklıkta geliştiğine işaret etmektedir^{4,40}.

2.1.6.1 Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Aksiyal spondiloartropati hastalarının çoğunda bel ağrısı şikâyeti vardır ve aynı zamanda hastaların %75'inde ilk şikâyet bel ağrısı ve tutukluktur. Aksiyal SpA'ya bağlı bel ağrısı, 'inflamatuvar bel ağrısı' (İBA) olarak tanımlanır ve 'mekanik bel ağrısından' farklı özellikleri vardır. İnflamatuvar bel ağrısı sakroiliyak eklemler ve omurgadaki inflamasyonu yansıtır. Karakteristik özellikleri, belde ve sakroiliyak eklemler üzerinde künt, kronik (en az 3 aydır devam eden), gecenin özellikle ikinci yarısı ve sabahleyin kötüleşen, sabah tutukluğu 30 dakikadan fazla süren, egzersiz veya aktiviteyle azalan ve istirahatle artan, NSAİİ ile azalan ağrı olmasıdır. 2009 yılında oluşturulan ASAS İBA kriterlerine göre, 1) sinsi başlangıç 2) gece ağrısı (yataktan kalkmayla düzelen) 3) 40 yaşın altında başlangıç 4) egzersizle düzelme 5) istirahatle düzelmeme olmak üzere, beş kriterden dördü mevcutsa pozitif kabul edilir⁵⁹. Toplumda İBA prevalansı yaklaşık %5 olmasına rağmen romatoloji pratiğinde bu oran %25-50'tir⁶⁰.

Nadir de olsa bazı hastaların ilk şikâyetleri akut anterior üveit, entezit gibi omurga dışı tutulum olabilir. Özellikle çocukluk çağında başlayan hastalıkta periferik eklem ve entezis tutulumları ön planda olabilir⁶¹. Kalça ağrısı olan bütün hastalar kalça tutulumu yönünden araştırılmalıdır; hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalça tutulumu olur ve kötü prognoza işaret eder. En tipik semptomu kasık ağrısıdır ama uyluğa ve dize yayılan ağrı şikâyetleri de

olabilir. Hastalığın genç yaşta başlaması, aksiyal ve entezeal tutulumla seyretmesi artmış kalça eklem replasmanı ile ilişkilidir ⁶². Omuz tutulumunda humerus başında erozif değişiklikler, eklem aralığında daralma, eklemde ankiloz ve kronik rotator kas yırtıkları görülebilir. Periferal eklem tutulumu nadir görülür, genellikle alt ekstremitede asimetrik oligoartrit şeklindedir. Kronik, destrüktif artrit daha çok akut erozif olmayan karakterdedir ⁶³. Kostosternal ve manubristernal eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs duvarı ağrısı olabilir, zamanla kostovertebral ve kostosternal eklemler ankiloz olarak göğüs ekspansiyonunu azaltır ve mekanik karakterde restriktif tipte akciğer hastalığına yol açar. Entezlerin ağırlı inflamasyonu SpA'ların ayırıcı patolojik özelliğidir. En sık rastlanan entezit bölgeleri, alt ekstremitede patellar tendon, aşil tendonu ve plantar fasya gibi yük binen bölgelerdir. İliyak krestler ve ön göğüs duvarı da diğer etkilenen bölgeler arasında yer alır. Ağrı hasta sabah yataktan kalkıp yürümeye başladıktan sonra olur ve birkaç saat devam eder. Entezit en iyi ultrasonografi ve MRG ile görüntülenir ^{64,65}.

Osteoporoz, AS'nin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Kemik kaybı hastalığın erken evresinde görülür ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir ⁶⁶. Ankilozan spondilite yeni kemik yapımı ve kemik yıkımının aynı anda olduğu paradoksal bir durum vardır. Vertebraların kortikal bölgesinde, faset eklemlerde ve ligamantöz yapılarda patolojik yeni kemik oluşumu olurken, vertebra cisminin merkezinde, trabeküler kemik kaybı ve osteoporoz meydana gelir ⁶⁷.

2.1.6.2 Eklem Dışı Tutulum

a- Göz tutulumu:

Akut anterior üveit, en sık görülen eklem dışı bulgudur ve hastaların %20-30'unda meydana gelebilir. İnsidans HLA-B27 pozitif hastalarda daha sıktır. Görme kaybı geri dönüşümsüz olabileceğinden hastalara erken tanı konması ve tedavi edilmesi önemlidir. Hastalarda genellikle tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış göz yaşı şikayeti olur. Tedaviyle ataklar genellikle 2-3 ayda düzelir ama hastaların yaklaşık 1/3'ü birden fazla atak geçirirler. En önemli komplikasyonu sineşidir. Psöriyatik artrit veya enteropatik artritlerle beraber olan üveit, daha çok kronikleşme, arka bölgeyi tutma ve bilateral olma eğilimindedir ⁶⁸.

b-Pulmoner tutulum:

Kostovertebral ve kostosternal tutulumla bağlı olarak AS'li bir çok hastada ggs ekspansiyonunda kısıtlılık mevcuttur. Hastaların çok az bir kısmında direkt grafilerle tespit edilen apikal pulmoner fibrozis mevcuttur ve hastalığın süresiyle korelasyon gösterir. Yüksek oznrlkl bilgisayarlı tomografiyle yapılan incelemelerde erken dönemde anormallikler gösterilebilir. İlerlemiş vakalarda apikal fibrozis alanında kavitasyonlar meydana gelebilir ve *Aspergillus* gibi mantarlar ve diğer bakteriler kolonize olabilir ⁶⁹.

c- Böbrek tutulumu:

Böbrek tutulumu AS'de nadir olmakla birlikte sıklıkla amiloidoz ya da analjezik nefropatisine bağlıdır. AS'de renal bozukluğun en sık sebebi olan sekonder amiloidoz (AA) AS'nin proteinüri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluğa yol açan önemli bir komplikasyonudur. Amiloid birikimi böbrek dışında birçok dokuda da gerçekleşmektedir. Kötü kontrollü kronik inflamatuvar hastalığı olan hastaların %5'inde görülmektedir. Yapılan alışmalarda AS'li popülasyonun %5-13'nde görüldüğü bildirilmiştir. Spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Altta yatan hastalığı tedavi etmek iyi bilinen geleneksel yaklaşımdır. Serum amiloid A konsantrasyonu inflamatuvar hastalık aktivitesi ile yüksek oranda koreledir ⁷⁰. AS deki tüm renal tutulumların %62'sini sekonder renal amiloidoz oluştururken, bunu %30 ile IgA nefropati, %5 ile mezangioproliferatif glomerulonefrit, nadiren görülen membranöz nefropati, fokal segmental glomeruloskleroz ve fokal proliferatif glomerulonefrit %1'lik oranlarla takip etmektedir. Tedaviyle ilişkili nefrotoksisite nonsteroid antiinflamatuvar veya hastalık modifiye edici ilaçlarla meydana gelmektedir. ⁷¹ NSAİİ'nin interstisyel nefrit (proteinüri ve/veya akut böbrek yetmezliği) ya da renal papiller nekroza neden olarak nefrotoksisiteye neden olduğu bilinmektedir ⁷². Uzun süreli hastalığı olanlar idrarda protein kaçağı açısından takip edilmelidir.

d- Nörolojik tutulum:

AS'de nörolojik bulgular genellikle ciddi omurga tutulumu olan hastalarda spinal korda veya sinirlere bası sonucu meydana gelir. Hastaların %4-18'inde travma sonrası omurga kırığına bağlı nörolojik hasar olabilir ⁷³. Kırık sonrası spinal kord hasarına bağlı tetrapleji/parezi ve quadriplesji/parezi gelişebilir. İnfamatuvar sürece bağlı instabilite sonucunda atlantoaksiyal, atlanto-oksipital eklem subluksasyonları görülebilmektedir. Spontan olarak gelişen anterior atlantoaksiyal eklem subluksasyonu hastaların % 2'sinde

spinal kord kompresyonu bulguları da verebilmektedir. Hastaların az bir kısmında lumbosakral sinir köklerinin hasarlanması sonucu gelişen kauda equina sendromu AS'nin ender görülen ancak ciddi, geç dönem komplikasyonudur ⁶¹.

e- GIS tutulumu

Bağırsak tutulumu genellikle asemptomatiktir. Ankilozan spondilitli hastaların yaklaşık yarısında kolonoskopiyle ileum ve kolonda mukozal ülserler görülebilir. Kolonoskopiyle tespit edilen bu lezyonların az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar bağırsak hastalığına dönüşür, AS'li hastaların yaklaşık %5- 10'unda eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı vardır ⁷⁴.

2.1.7 Fizik Muayene Bulguları

Aksiyal spondiloartropatinin erken tanısı için özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olmakla birlikte, lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroileiti belirlemek olasıdır. İnspeksiyonla lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon *yer-parmak uzaklığı* ölçülerek değerlendirilebilir, ancak kalça ekleminde kısıtlılık yoksa yer-parmak uzaklığı normal bulunabilir. Lomber omurgada eklem hareket açıklığı sagittal planda Schober/modifiye Schober ile koronal planda ise lateral fleksiyonla değerlendirilir. Schober testinde ayakta duran hastada spina iliaka posterior superiorların orta noktası ile bunun 10 cm üstü işaretlenir. Hasta dizlerini bükmeden maksimum öne fleksiyon yaptıktan sonra iki nokta arasında mesafe tekrar ölçülür. Normal bireylerde iki ölçüm arasındaki fark 4 cm'den fazla olmalıdır.

Sakroiliak eklem üzerine basınç uygulanması ile ağrının ortaya çıkması sakroileiti düşündürülebilir. Özgül olmamakla birlikte sakroiliak eklem germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Hasta sırt üstü yatarken, spina iliaka anterior superiorlar üzerine aşağıya ve yanlara doğru bastırılarak sakroiliyak eklemdaki hassasiyet değerlendirilir. Gaenslen testinde sırt üstü yatan hastanın muayene edilecek SİE ile aynı tarafta olan bacağı masa kenarından aşağıya sarkıtılır. Diğer kalça ve dizini hasta fleksiyonda sabitler. Masadan sarkıtılmış bacak aşağıya itildiğinde SİE bölgesinde ağrı oluyorsa test pozitif kabul edilir. Hasta sırt üstü yatarken kalçanın iç ve dış

rotasyon hareketleri değerlendirilir. Kalça tutulumlarında eklem hareket kaybı ve ağrı ilk önce iç rotasyonda görülür. Fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon-ekstansiyon (FABERE) ve fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon (FADIR) testleri ile SİE ve koksafemoral eklemler değerlendirilir.

Hastalığın erken dönemlerinden itibaren göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma saptanabilir. Birkaç zorlu inspiriyum ve ekspiriyum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek derin inspiriyum ve ekspiriyum arasındaki fark belirlenebilir. Bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır ⁷⁵.

Tuber iskiadikumlar, büyük torakanterler, spinöz çıkıntılar, kostakondral ve manubriosternal bileşkeler, iliak kanatlar, simfisis pubis, topuklar ve tibial tüberküllerde entezit nedeniyle palpasyonda hassasiyet saptanabilir ².

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeni ile yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize edildiğinden torakal omurganın da katılımıyla antefleksiyon postür gelişir ve bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesi ölçülerek objektif olarak gösterilebilir. Her iki ölçüm de AS'li hastaları izlemede kullanılan parametrelerdendir ⁷⁵. The Assessment of Spondyloarthritis International Society-Uluslar Arası Spondiloartropati Çalışma Grubu (ASAS) kriterlerine göre tragus-duvar mesafesi 30 cm'den fazla olan hastalarda ciddi tutulum izlenmektedir ⁵. Hastalığın ilerleyen zamanlarında ciddi tutulum olan hastalarda tüm omurgada artan ankilozlaşma ve sertlik görülmektedir. Torakal kifozda artış ve lomber lordozda azalmayla normal postür bozulmaktadır.

Hastalığın erken dönemlerinden itibaren kostovertebral ve kostatransvers eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonu azalmakta ve solunum diyafram ağırlıklı olmaktadır ⁵. Abdominal solunumun ön planda olması nedeniyle karın bombeleşir ve *futbol topu karın* görüntüsü oluşur.

2.1.8 Klinik Değerlendirme

Literatürde ASAS (The Assessment Of Spondyloarthritis International Society -Uluslar Arası Spondiloartropati Çalışma Grubu) grubunun belirlediği klinikte kullanımı önerilen ağrı, sertlik, genel sağlık durumu, fonksiyon ve spinal mobilite için bir takım

değerlendirme indeksleri tanımlamışlardır^{5,76}. Aynı zamanda uzmanların fikrine ve araştırmalara dayalı ölçüm araçlarını önermektedir. Değerlendirilen parametreler hasta tarafından vizüel analog skalası (VAS) işaretlenerek veya anket doldurularak ve uzmanın yaptığı bir takım ölçümlerden oluşmaktadır⁷⁶.

Bu ölçümlerden Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI); yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah sertliğinden oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Dougados Fonksiyonel İndeksi (DFİ); hastaların her gün günlük yaşamdaki fonksiyonlarını ve yetenek düzeylerini ölçmektedir^{5,76,77} ‘Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale’ (ASQoL) ‘Health Assessment Questionary for the Spondylarthropathies’ (HAQ-S) hastaların yaşam kalitelerini ölçmekte kullanılmaktadır⁷⁸.

ASDAS, 2009 yılında ASAS tarafından önerilen ve laboratuvar parametrelerini de içeren aksiyal spondiloartropati hastalık aktivite skorudur^{79,80}. Bel ağrısı (BASDAI soru 1), sabah katılığı süresi (BASDAI soru 6), hastanın global hastalık aktivite değerlendirmesi ve periferik eklem ağrı/şişliği (BASDAI soru 3) ile CRP veya ESH düzeylerinin bir fonksiyonudur. Hem AS, hem de erken ve/veya nonradyografik aksiyal SpA hastalarında düşük ve yüksek hastalık aktivitesi ayrımında başarılı bulunmuş ve geçerliliği çok sayıda çalışma ile onaylanmıştır⁷⁹⁻⁸¹. Bu ölçek sisteminde 1.3 altında skorlar inaktif hastalığa, $\geq 1.3-2.1$ arası skorlar orta derecede aktif hastalığa, $\geq 2.1-3.5$ yüksek ve 3.5 üzeri skorlar çok yüksek hastalık aktivitesine işaret etmektedir⁸⁰. ASDAS-CRP tercih edilen versiyon olup, ASDAS-ESH, CRP’nin ölçülemediği durumlarda kullanılmak üzere alternatif versiyon olarak geliştirilmiştir⁸².

2.1.9 Laboratuvar Bulguları

Genellikle tam kan sayımı ve biyokimya testleri normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz yanıtının normal olması aktif hastalığı ekarte ettirmez. Hastaların %75’inde ESH ve CRP yüksek olabilir ama hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermez⁸³. Hastalarda IgA düzeylerinde artış olabilir ve akut faz yanıtlarıyla korelasyon gösterebilir. Hastalarda ‘high-density lipoprotein’ (HDL) seviyeleri düşük olabilir ve aterosklerotik hastalıklara neden olabilir⁸⁴. Serum amiloid a

(SAA) seviyelerinin SpA'lı hastalarda yükseldiği ve CRP, ESH ve BASDAI korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁸⁵. İnflamasyonu direk olarak yansıtan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-17 VE IL 23 gibi proinflamatuvar sitokinler SpA'lı hastalarda değerlendirilmiş, IL-1 β hariç diğerlerin serum seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir^{86,87}.

Avrupa kökenli AS'li hastaların %90'nda HLA-B27 pozitifliği bulunurken bu oran değişik ırklarda farklılık gösterebilir. Örneğin, Türkiye'de AS'li hastaların %70'inde HLA-B27 pozitifdir³⁸. HLA-B27 ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerinde klinik kol kriterlerinden biri olması nedeniyle olması nedeniyle önemlidir¹⁶. Bazı çalışmalarda, Non Rg aksiyel SpA hastalarında AS'lere göre daha düşük oranda HLA-B27 pozitifliği bildirilmiş olup bu konu henüz netlik kazanmamıştır (Sieper & van der Heijde 2013).

2.1.10 Görüntüleme

Sakroileit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateraldir. Direkt radyografiler sağlık merkezlerinde yaygın olarak bulunabilmesi, ucuz olması, uygulama tekniğinin basit ve çabukluğu nedeniyle spondiloartropati düşünülen hastalarda sakroiliak eklem ve aksiyel tutulumu araştırmak amacıyla sıklıkla ilk başvuru radyolojik tetkiktir⁸⁸. Direkt radyografilerde sakroileitin en erken bulgusu eklem yüzeylerinin keskinliğinde azalma ve bulanıklaşmadır. Subkondral kemik yüzeyinin seçilememesi ve bulanıklaşması sakroileit ve dejeneratif sakroiliak eklem hastalığının ayırımı açısından önemlidir. Daha sonra yüzeysel erozyonlar ve subkondral kemikte fokal skleroz artışları görülür. Zamanla erozyonların ilerlemesi sonucu eklem aralığında yalancı bir genişleme görülebilir.

Sakroileitin ilk evrelerinde bu eroziv görüntü tabloya hakimken ilerleyen dönemlerde proliferatif değişiklikler (yeni kemik oluşumu) daha belirgin hale gelir ve eklemi çaprazlayan düzensiz kemik köprüler oluşmaya başlar. Başlangıçta inkomplet olan bu osseöz füzyon zamanla eklem aralığında tam bir ankilozaya neden olabilir^{89,90}. Direkt grafilerde tespit edilen sakroileit mNY kriterleri, ESSG kriterleri ve ASAS aksiyel SpA kriterlerinde kullanılır¹⁶. Spondiloartropati hastalarının omurgalarındaki en erken radyografik değişiklikler diskovertebral eklem kenarlarındaki entezitlere bağlı gelişir. Annulus fibrosusun vertebral endplate'lerin ön köşelerine yapıştığı yerde meydana gelen fokal skleroz, 'parlayan köşeler' ve erozyonlar 'Romanus lezyonları' AS'nin erken karakteristik bulgularıdır. İntervertebral diskin ve diskovertabral ünitenin her iki yarısında inflamasyonla karakterize olan spondilodiskit 'Anderson lezyonları' hastalığın

ilerlemesiyle grafilerde görülebilir. Vertebraların anteriorunda bulunan konkav görünüm, yeni kemik oluşumuna veya kemik erozyonuna bağlı olarak kaybolur ve 'kare vertebra' görüntüsü oluşur^{91,92}. Ankilozan spondilitte omurga tutulumun karakteristik özelliği sindesfomit oluşumudur. İntervertebral diskinin içinde yer alan annulus fibrosusun ossifikasyonu sonucu yeni kemik oluşu başlar. Omurganın dejeneratif hastalıklarında meydana gelen osteofitlerin aksine, AS'li hastalarda meydana gelen sindesfomitler daha dikey olarak seyreder ve iki durum birbirinden kolayca ayrılabilir. Omurganın direk grafileri mevcut tanı ve sınıflandırma kriterleri arasında kullanılmamakla beraber hastaların yapısal hasarlarını takip etmekte kullanışlı olabilir.

Bilgisayarlı tomografi yapısal değişiklikleri ve vertebra kırıklarını görüntülemeye radyografiden daha duyarlıdır. Ancak ekleme komşu kemik iliği ödemi dolayısıyla aktif inflamasyonu göstermez. Ayrıca yoğun iyonizan radyasyon içerir. Kantitatif sintigrafi duyarlılığı yüksek ancak spesifik değildir, bu nedenle klinik değeri düşüktür⁹³.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), multi-planar kesitlerde görüntü sağlar ve yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması nedeniyle kas-iskelet sistemi hastalıklarında etkilenen bütün yapıların değerlendirilmesine olanak sağlar. Aksiyal görüntülemeye altın standart olup aktif inflamasyonun tek güvenilir tanı yöntemi olduğu belirtilmektedir^{13,94} Kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, entezit ve kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar ile skleroz, erozyon, yağ depolanması ve ankiloz gibi yapısal değişiklikler MRG ile tespit edilebilir. Romatolog ve radyologlardan oluşan ASAS/OMERACT grubu tarafından pozitif MR bulguları içinde mutlaka olması gereken kemik iliği ödemi tespit etmek için 'short-tau inversion recovery' (STIR) veya T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansının, yapısal değişiklikler için de T1 ağırlıklı sekansların günlük pratikte kullanılması önerilmiştir⁹⁵.

Spondiloartropatiler için sakroileiti düşündüren pozitif MRG, bir kesitte birden fazla kemik iliği ödemi alanı bulunması veya tek bir lezyon varsa bunun en az iki ardışık kesitte bulunması olarak tanımlanmıştır⁹⁵. ASAS aksiyal SpA sınıflandırma kriterlerinde sadece SİE'nin kemik iliği ödemi/osteiti içeren aktif inflamatuvar lezyonları 'pozitif MRG' için patognomonik bulgu sayılırken 'omurganın pozitif MRG' tanımı hem yapısal hem de inflamatuvar değişiklikleri içermektedir⁹⁶. Sakroiliyak eklemlerdeki kemik iliği ödeminin ayırıcı tanısında, yetmezlik kırığı, enfeksiyonlar yer almalıdır. Coil effect artefaktı STIR MRG görüntülerinde yalancı pozitif sinyallere neden olabilir. MRG ile ayırım yapılamayan

vakalarda hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarına göre tanı konur ⁹³. Manyetik rezonans görüntülemeye tespit edilen aktif sakroileit ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterlerinde yer alır. Erozyon gibi yapısal değişikliklerin de 'pozitif MRG' bulguları içinde yer alarak ASAS görüntüleme kolu kriterlerine eklenmesi, MRG'nin tanısallık gücünün geliştirilmesi ve kriterlerin duyarlılığının artırılması amacıyla gündemdedir ⁴.

Kas iskelet sistemi USG'si SpA'lı hastalarda entezit, sinovit, tenosinovit, bursit ve kemik erozyonlarını değerlendirmede önemli bir tekniktir. Ultrason dalgaları kemiğe penetre olamadığından kemik iliği ödemi değerlendirilemez ⁹⁷.

2.1.11 Tedavi

Aksiyel spondiloartropati değişik hastalık manifestasyonları olan ve uzman bir hekimin koordine ettiği multi-disipliner tedaviye gerek duyulan bir hastalıktır. Tedavideki esas amaç inflamasyonu ve semptomları kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engellemek ve sağlıkla ilişkili hayat kalitesini uzun dönem en üst seviyede tutmaktır. Bu hastaların optimal tedavisi farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonunu içerir (Tablo 2) ⁹⁸.

2.1.11.1 Farmakolojik olmayan tedavi

ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre, farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli kısmı hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir ama su içinde veya su dışında bir terapistin gözetimi altında yapılan kişisel veya grup egzersizleri ev egzersizlerinden daha etkili bulunmuştur ⁹⁸. Fizyoterapi de aksiyel SpA hastalarının tedavisinin en önemli parçalarından biridir, fakat bu konudaki bilimsel kanıtlar kısıtlıdır. Fizyoterapinin aksiyel SpA hastalarının tedavisinin bir parçası olarak anti-inflamatuvar tedavinin yerine veya alternatif olarak değil, anti-inflamatuvar tedaviye ek olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır ⁹⁹. Fizyoterapinin amacı, omurga hareket kısıtlılığı ve sakatlık gelişmesini engellemek/geciktirmek, ağrı ve katılık semptomlarını iyileştirmektir. Fizyoterapi ve egzersizlere hastaya tanı konulur konulmaz başlanmalı ve düzenli olarak yapılmalıdır. Uzun dönemdeki amaç fleksiyon deformitesini engellemek olduğu için omurga egzersizlerinde ekstansiyon/sırt ve bel güçlendirme, eklem hareket açıklığını korumak için EHA, germe ve solunum egzersizleri üzerinde yoğunlaşmak gerekir. Bu

egzersizler ömür boyu sürmeli ve hastalar yüzme gibi spor aktiviteler konusunda cesaretlendirilmelidir. Fizik tedavi modaliteleri adjuvan tedavi olarak kullanılabilir⁹⁹. Geleneksel egzersizlerin yanında yüzme ve tempolu yürüyüşü içeren aerobik egzersizlerin yaşam kalitesi, pulmoner fonksiyon üzerine olumlu etkileri olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur¹⁰⁰. Yüksek şiddette endurans ve güçlendirme egzersizlerinin aksiyal SpA hastalarında hastalık aktivitesini olumlu etkilediği ve KV risk faktörlerini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur¹⁰¹.

2.1.11.2 Farmakolojik tedavi

a. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), ağrısı ve eklem katılığı olan aksiyal SpA'lı hastalarda, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, ilk sırada kullanılacak ilaçlardır⁹⁸. Herhangi bir NSAİİ'nin diğer bir NSAİİ ilaca göre daha etkin olduğu hakkında bilimsel bir kanıt yoktur ve ilacın etkin olmadığını söyleyebilmek için önerilen maksimum dozda en az 2-4 hafta kullanmak gerekmektedir¹⁰². Naproksen kardiyovasküler risk açısından en güvenilir bulunan NSAİİ olarak bildirilmiştir¹⁰³. NSAİİ tedavisinin hastaların semptomları göz önünde bulundurulmadan (örneğin asemptomatik hastalarda) yeni kemik oluşumunu engellemek için devam ettirilmesi veya ettirilmemesi konusunda bilimsel kanıtlar yoktur⁹⁸. Semptomatik AS'li hastalarda düzenli NSAİİ kullanımının ihtiyaç halinde kullanıma göre radyolojik progresyonu azalttığı ve yan etki riskini artırmadığı gösterilmiştir¹⁰⁴. Bazı uzmanlara göreyse NSAİİ tedavisine etkin yanıt alındıktan sonra minimal etkin dozda tedaviye devam edilmeli, gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkiler göz önünde bulundurularak, asemptomatik hastalarda sürekli NSAİİ tedavisi uygulanmamalıdır¹⁰². Asemptomatik hastalarda veya anti-TNF- α tedavilerine yanıt veren hastalarda düzenli NSAİİ kullanımı ile ilgili yapılacak çalışmaların sonuçları ortaya çıkana kadar, tedaviler kişiye göre düzenlenmelidir.

b. Kortikosteroidler:

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların aksine, sistemik steroid tedavisi AS'li hastaların tedavisinde önemli rol oynamaz. Bu görüş klinik çalışmalardan çok uzmanların klinik deneyimlerine dayanmaktadır¹⁰⁵. Periferal eklemler ve entezitler için lokal steroid enjeksiyonları yapılabilir. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen veya tedavilerin kontrendike olduğu aktif

sakroileitli hastalarda sakroiliyak ekleme steroid enjeksiyonunun etkin olduğu gösterilmiştir ¹⁰⁶.

c. Hastalık Modifiye Edici anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs [DMARD])

Konvansiyonel DMARD'lar, SpA hastalarının aksiyal manifestasyonlarında etkin değildir ama ekstra-aksiyal manifestasyonlarda yararlı olabilirler ¹⁰⁷. Ankilozan spondilitli hastaların tedavisinde en çok araştırılmış konvansiyonel DMARD sulfasalazindir (SLZ). Cochrane sistematik gözden geçirmesinde, SLZ'nin erken hastalık evresinde olan, ESH'si yüksek ve periferik artriti olan hastalarda etkin olabileceği bildirilmiştir ¹⁰⁸. Bu sonuçlar ve uzman görüşlerine göre SLZ periferik artriti olan hastalarda ve anterior üveiti önlemek için kullanılabilir ⁹⁸. Metotraksat (MTX) ve leflunomidin aksiyal manifestasyonlarda etkin olmadığı gösterilmiştir ^{109,110}. Altı aylık bir çalışmada ise leflunomidin aksiyal semptomlarda etkisiz olduğu ancak periferik artrit iyileşmesi üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir ¹¹¹.

d. Biyolojik Tedaviler

Aksiyel spondiloartropati hastaları ilk basamak tedavi olarak maksimum dozda en az iki NSAİİ'nin en az dört hafta kullanımına rağmen yüksek hastalık aktivitesi kontrol altına alınamamış ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır ¹¹². Anti-TNF- α tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte aksiyal SpA tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Türkiye'de şu anda infliksimab (INF), etanersept (ETA), adalimumab (ADA) ve golimumab (GOL) AS'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır. Anti-TNF- α tedaviler aksiyal SpA hastalarının büyük çoğunluğunda semptom ve bulguları düzeltirler ve sakroiliyak ve omurga MRG'lerinde gösterilen akut inflamasyonu azaltırlar. AS'li hastalarla yapılan anti-TNF α çalışmaları bu ilaçların genel olarak NSAİİ yanıtı aktif AS'de benzer etkiye sahip olduklarını göstermiş olup 24. haftada ASAS 40 yanıtının %39-48 arasında olduğu bildirilmiştir ¹¹³⁻¹¹⁶.

Bugüne kadar anti-TNF- α tedaviler birbirleriyle başabaş olarak karşılaştırılmamıştır fakat dolaylı olarak yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. 2007 yılında yapılan bir meta-analizde INF, ADA ve ETA'nın AS'li hastalarda benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir ¹¹⁷. Aksiyal SpA'lı hastalarda biyolojik tedavilerin kullanılmasıyla ilgili ASAS önerileri 2010 yılında güncellenmiştir ¹¹² (Tablo 2). Buna göre en az 2 farklı

NSAİİ, toplam en az 4 hafta kullanıldıktan sonra tedaviye yanıt alınmazsa anti- TNF- α tedavisine başlanması önerilmiştir. Daha önceki öneriden farklı olarak NSAİİ'lerin kullanımında esneklik vardır; ilaçlar ikişer hafta kullanılabilceği gibi, 1 ve 3 hafta olarak toplam 4 hafta da kullanılabilir. Tedavinin başlamasından 12 hafta sonra BASDAI değerlerinde %50'den fazla veya mutlak 2 birim azalma olması veya uzman görüşünün tedavinin devam ettirilmesi yönünde olması halinde anti-TNF- α tedavisine devam edilmesi önerilir.

1. Ankilozan tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.

2. Ankilozan spondilitli hastalarda hastalığın monitorizasyonu ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örk: anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metotlarını kapsamalıdır. Monitorizasyonun sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel bazda karar verilmelidir.

3. Ankilozan spondilitin en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin kombinasyonunu gerektirir.

4. Ankilozan spondilitin farmakolojik olmayan tedavisi hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içermelidir. Bireysel ve grup fizyoterapisi dikkate alınmalıdır. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.

5. Ağrısı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçilecek ilaç olarak NSAİİ tavsiye edilir. Artmış gastrointestinal riski olanlarda selektif olmayan NSAİİ'lere ilave mide koruyucu bir ajan veya selektif bir COX-2 inhibitörü kullanılabilir.

6. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için baş vurulabilir.

7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazoprin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artritli olan hastalarda salazoprin düşünülebilir.

9. Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur.

10. Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal cerrahi seçilmiş hastalarda yararlıdır.

Tablo 2: Ankilozan spondilit için ASAS/EULAR tedavi önerileri⁹⁸

2010 yılındaki bu güncellenmiş ASAS konsensüsü ile non-radyografik aksiyal SpA hastalarına da Anti-TNF α başlanması önerilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek hastalık aktivitesine sahip (BASDAI \geq 4), CRP düzeyi yüksek ve SİE MRG'de aktif inflamasyon bulguları olan nonradyografik aksiyal SpA hastalarının anti-TNF α tedavisinden AS'li hastalara eşit düzeyde fayda gördüğü bildirilmiştir ^{112,118,119}.

Ankilozan spondilitli hastaların yaklaşık %70-80'i, anti-TNF- α tedavilerine yanıt verir ve hastaların yarısı tedaviye yanıtı değerlendiren kompozit indekslerde iyileşme gösterir. Tedaviye yanıt hızlıdır ve genellikle hastaların % 80'i ilk 6-12 hafta içinde % 50 iyileşme gösterirler ¹²⁰. Anti-TNF- α tedavilerden birine yanıt vermeyen veya yan etki meydana geldiği için tedavinin kesildiği hastalar diğer bir anti-TNF α tedavisine yanıt verebilir ¹²¹.

Hastalık süresinin kısa olması, yüksek CRP düzeyi, MRG'de aktif inflamasyonun bulunması ve hastanın yaşının genç olması tedavi yanıtını artıran faktörlerdir ^{112,122}.

Hastaların çoğunda tedavi kesildikten sonra yüksek hastalık aktivitesine geri dönüş yaşanır. Bazı hastalarda, doz miktarını azaltmak ve doz aralığını artırarak tedavinin devamı remisyona devam etmesini sağlar ¹²³.

Hastaların yaklaşık %30'u anti-TNF- α tedavilerine yanıt vermediği için, AS'de başka tedavi seçeneklerini de gerek vardır. Anakinra, rituksimab, abatacept ile yapılan çalışmalarda bu tedavilerin AS'li hastalarda etkinlikleri gösterilememiştir ¹²⁴. Tosiluzumab ile yakın zamanda yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada AS hastalarında yanıt alınmadığı bildirilmiştir ¹²⁵. Ustekinumab, secukinumab gibi IL-23/IL-17 immün aksını hedefleyen biyolojik tedavilerin AS hastalarında etkili olduğuna dair çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmakta olup umut veren tedavilerdendir ¹²⁶.

2.2. AKSİYAL SPONDİLOARTROPATİDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

2.2.1 Aksiyal spondiloartropatide kardiyovasküler tutulum

Yapılan son çalışmalarda spondiloartropati hastalarında mortalitenin genel popülasyona kıyasla arttığı bildirilmiştir. Bu artış AS'nin bilinen kardiyak manifestasyonları ile açıklanamamış olup, yaşam tarzı ile ilişkili faktörler, tedavide kullanılan ilaçlar ve kronik inflamasyonun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ¹²⁷.

AS'de kalp tutulumu %2-10 civarındadır ¹²⁸. AS'nin en iyi bilinen kardiyak komplikasyonları, aort yetmezliği ve kalp ileti bozukluklarıdır. Ayrıca mitral kapak hastalığı, kardiyomyopati (KMP) ve perikardit de görülebilmektedir ¹²⁹.

a. Aort kökü ve aort kapak hastalığı

Aort kökü spondiloartropatilerin esas kardiyak hedefi olup, aort duvarının 3 tabakasında da inflamatuvar skeroza yol açar. Aortik regürjütasyonun dışında, hastaların %61'inde ekokardiyografi ile aort kökü tutulumunun saptanabileceği bildirilmiştir ^{130,131}. AS'de aortik tutulum hayatı tehdit eden, genellikle de geç evrelerde görülen bir komplikasyondur. Ancak nadiren de hastalığın erken aşamasında görülebilir. Aortit genellikle aort kökü ve çıkan aortayı etkiler ve de AY'ye neden olur. Subaortik fibrotik sürecin interventriküler septuma doğru yayılması, ileti bozukluklarına yol açabilir ¹³².

Makroskopik değerlendirmede, aort yaprakçıklarında kalınlaşma ve kısalma, yaprakçıkların bazal kesimlerinin aşağı doğru çekilmesi ve aort kökünde genişleme saptanır. Histopatolojik incelemede ise, aort duvarının proksimalinde kalınlaşma, bu kesimde adventisyaya tabakasında skar dokusunda artış, medya tabakasında elastik liflerde fokal harabiyet, intimada profilasyon izlenir. Vazo vazorumlar plazma hücresi ve lenfositler ile infiltre olup, daralmışlardır (obliteratif endarterit). Aort kapağı ile ön mitral yaprakçık arasındaki oyukta, membranöz septumu da içine alan skar dokusu oluşumuna bağlı çıkıntı (fibröz ridge) izlenmiştir ^{133,134}.

AS hastalarında, AY pek çok ekokardiyografi çalışmasında değerlendirilmiştir. LaBresh ve ark.'nın ekokardiyografi ile 25'i AS olan 36 SpA'lı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, 11 olguda subaortik ridge ve yaprakçıklarda kalınlaşma bildirilirken, yaş olarak eşleştirilmiş 29 normal bireyden oluşan kontrol grubunda herhangi bir ekokardiyografik anormallik tespit edilmemiştir ¹³⁵. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, 88 AS hastasının 4'ünde hafif ve orta derecede AY bulunmuştur ¹³⁶. Roldan ve ark.'nın 1998'de yaptıkları bir çalışmada, 44 AS hastası Transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile incelenmiş, hastalar ortalama 39 ay takip edilmiştir. Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 olgu ise, kontrol grubu olarak alınmıştır. AS grubunda, aort kökü, ön ve arka duvar kalınlığı, aorto-mitral bileşke uzunluğu ve yüksekliği, aort ve mitral kapak kalınlıkları anlamlı olarak artmışken, aort kökü elastisitesi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Alınan tedavi, hastalık aktivitesi ve ciddiyeti ile kalp tutulumu arasında ilişki yokken, hasta

yaşı ve hastalık süresi ile kalp tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastaların %74'ünde subaortik hörgüç, yarıya yakınında ise kapak yetersizliği (aort veya mitral) bulunmuştur. Takipte, hastaların %24'ünde yeni aort kökü ya da kapak tutulumu, %12'sinde mevcut kapak yetersizliğinin ilerlemesi gözlenirken, %20'sinde mevcut anormalliklerin düzeldiği saptanmıştır¹³⁷. Sonuç olarak, AS'de aort kapak tutulumu sanılanın aksine oldukça siktir.

Aort kapak tutulumu hastalık süresi ve yaş ile ilişkili olup, kapak fonksiyonlarında düzelme veya progresyonla seyredebilir. Aortik regürjitasyon olan hastalarda kaçak genellikle ılımlı düzeyde olup, nadiren kapak replasman cerrahisini gerekli kılar¹²⁷.

b. Mitral Kapak Hastalığı

AS'de mitral kapak tutulumu aort kapak tutulumuna göre daha azdır. AS'de mitral yetersizliği (MY), subaortik hörgüç oluşumu nedeniyle, anterior kapakçığın hareketinin kısıtlanmasına bağlı olabilir ya da aortik regürjitasyona sekonder gelişen sol ventrikül dilatasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir^{127,129}. Roldan ve arkadaşlarının çalışmalarında, aort ve mitral kapak tutulumu arasında sıklık farkı bulunamamıştır. Mitral kapak prolapsusu, AS'de normal popülasyona göre artmıştır¹³⁷.

c. Atrioventriküler ileti bozuklukları ve otonomik disfonksiyon:

İnflamasyonun neden olduğu fibrotik lezyonların aortadan başlayıp interventriküler septumun membranöz kısmına ilerlemesi sonucu, sinoatriyal (SA) nod ve AV nod arterlerinin daralması AS'de tipik ileti bozukluğuna neden olur^{133,137}. Anormal intraventriküler iletimden bağımsız olarak en sık görülen bulgu PR intervalinin uzamasıdır¹²⁷.

Bergfeldt'in çalışmasında, 15 yıldan az süreli hastalarda ileti bozukluklarının prevalansı %3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 15 yıldan uzun süreli hastalarda bu oran %9'dur¹³⁸. Nitter-Hauge ve ark.'nın 30 hastada yaptıkları ve elektrofizyolojik çalışmayı (EFÇ) da içeren araştırmalarında, AV ileti bozukluğuna %48 oranında rastlanmıştır. Bu çalışmada, ileti bozukluğu ile hastalık süresi arasında ilişki saptanmazken, AY varlığı ile anlamlı ilişki bulunmuştur¹³⁹.

Bergfeldt ve ark.'nın rastgele seçilmiş 223 kalıcı kalp pili (KKP) takılı erkek hastayı inceledikleri çalışmalarında, %15-20 olguda KKP takılma nedeninin HLA-B27 antijenine bağlı ileti bozukluğu olduğuna karar verilmiştir^{134,140}. İkiyüz yirmi üç hastanın 19'unda

(%8,5) sakroileit, 15'inde (%6,7) AS ve 13'ünde reaktif artrit saptanmıştır. Bu oran genel popülasyonundan 15 kat fazladır ¹³⁴. Başka bir çalışmada KKP takılı 83 SpA'lı erkek hastada HLA-B27 pozitifliği %17 bulunmuştur ¹³⁸. 85 KKP takılı kadın hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise, erkeklerde görülen bu anlamlı ilişki ortaya çıkmamıştır ¹⁴¹. Bununla birlikte, üçüncü derece AV blok AS'li hastaların %1-9'unda bildirilmiştir ve NSAİİ'ye yanıt veren ağrılı ataklar esnasında gelişebilir. Ancak pacemaker takılmasını gerektirecek kalıcı şiddetli AV blok sık rastlanan bir durum değildir ¹²⁷.

Yakın zamanda 210 AS'li hasta ile yapılmış bir İsveç kohortunda EKG anormalliğinin bu hastalarda yaygın olduğu ve bu hastalarda %10 oranında kardiyak iletim sistemi bozukluğu bulgusu bulunduğu bildirilmiştir. İleti bozukluğu hastalık aktivitesi ölçümleri ya da fonksiyonel kısıtlılık düzeyinden ziyade yaş, erkek cinsiyet ve vücut ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur ¹⁴². Dik ve ark.'ın 131 AS hastası ile yaptığı çalışmada intraventriküler ileti bozukluğunun AS'de sıklığının arttığı ve uzun süreli hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁴³.

Atriyoventriküler blok ve HLA-B27 antijeni ilişkisi konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. HLA-B27 pozitif bireylerin KKP'ye ihtiyaç duyma olasılıklarının, negatif bir bireye göre 6-7 kat daha fazla olduğunun saptandığı çalışmalarla birlikte ¹³⁸, yakın zamanda yapılan çalışmalar bu görüşe karşıt nitelikte olup HLA-B27 ile kardiyak iletim anormalliği arasında ilişki bulunmadığını savunmaktadır ¹⁴².

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda kritik rol oynayan otonom sinir sisteminin disfonksiyonu bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur ^{144,145}. Santral ve periferik sinir sistem tutulumuyla birlikte otonom nöropati RA, SLE, sistemik skleroz, Sjögren sendromu gibi romatolojik hastalıklarda gösterilmiştir ve son yıllarda AS hastalarında da bu konuda çalışmalar yapılmaktadır¹⁴⁶. Toussirot ve ark., AS'li hastalarda otonomik bozukluklara dikkat çektikleri çalışmalarında, AS'li hastaların kalp hızlarında normal bireylere göre küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Yazarlar bu otonomik disfonksiyonun prognozu negatif yönde etkileyen ileti bozukluklarına ve aritmilere neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir ¹⁴⁷. Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, otonomik fonksiyonları belirlemede kalp hızı değişkenliği (HRV) kullanılmış ve AS'li hastalarla normal bireyler arasında fark bulunamamıştır. ¹⁴⁸. Kaya ve ark.'nın 28 AS hastasında kalp hızı toparlanması indeksi (HRR) ile otonomik kardiyak fonksiyonları araştırdıkları çalışmalarında HRR ve HRV, AS'lilerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ¹⁴⁶. Borman ve ark., 20 AS'li hastada

elektrofizyolojik ve klinik olarak otonomik fonksiyonları araştırdıkları çalışmalarında, otonomik fonksiyonun klinik belirteçleri daha aktif hastalığa sahip AS hastalarında daha dūřuk bulunmuştur ve AS'li hastalarda semptom olmasa bile subklinik parasempatik disfonksiyon varlığı ortaya konulmuştur ¹⁴⁹.

Yakın zamanda Kaya ve ark. 51 AS'li hastada ve 50 saęlıklı kontrolde egzersiz testi sonrası HRR ile otonomik disfonksiyonu arařtırmıř ve tūm HRR indekslerinde (1.-5. dakika) AS grubunda anlamlı dūřūklük saptamıřtır. Bunun yanında egzersiz fonksiyonel kapasitesinin de (MET) saęlıklı kontrollere kıyasla anlamlı oranda dūřuk olduęu gōrūlmūřtur ¹⁵⁰. Jouven ve ark. egzersiz sonrası toparlanma fazının 1. dakikasındaki HRR indeksi 25 atım/dk altında olan bireylerin, 40 atım/dk üzerinde olanlara kıyasla ani kardiyak ۆlüm riskinin 2.2 kat arttıęını bildirmiřlerdir ¹⁵¹. Kaya ve ark.'ın yaptıęı çalıřmada bu deęer 24,8 atım/dk olup, saęlıklı gōnūllülerden anlamlı olarak dūřūktür ¹⁵⁰. Bu bulgu AS'de kardiyak otonomik disfonksiyonun varlıęını desteklemektedir ve prognostik ۆnem arz eder.

d. Miyokard ve perikard tutulumu:

AS'li hastalarda myokardit ve kalp yetmezliği geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur ¹³⁴. 30 AS hastasının 28'inde miyokardiyal biyopsilerde inflamatuvar infiltratlar olmadan baę dokusu hipertrofisi saptanmıřtır¹⁵² Diyastolik disfonksiyon , ۆzellikle hastalığın ilk 15 yılında sistolik disfonksiyondan daha yaygın olarak gōrūlmektedir ¹⁵²¹⁵³. Ventriküler relaksasyonun bozulması ventiküler dolumun yetersiz olmasına yol açarak genellikle subklinik kalp tutulumunun bir ۆzellięidir ¹⁵⁴. Diyastolik sol ventriküler fonksiyonun ekokardiyografik belirteçlerinin sağlıklı kontroller ve AS hastalarında incelendiği çalışmaları ele alan bir derlemede AS'lerde diastolik sol ventrikul disfonksiyon prevalansının kontrollere kıyasla belirgin olarak artmış olduğu gōrūlmūřtur. Prevalans kontrol grubunda en fazla %18 olarak bulunurken, AS'lerde bu oran %45'i bulmaktadır ¹⁵³. AS'de perikard tutulumu nadir ve genellikle asemptomatiktir. Semptomatik perikardit hastaların %1'inden azında ortaya çıkar. Çalışmalarda AS'li hastalarda ekokardiyografi ile saptanan perikardiyal effūzyon prevalansı ise %4 ile %42 arasında değişmektedir. ¹²⁷

e. Koroner arter hastalığı

Son yıllarda inflamatuvar artrit hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmış olduğunu bildiren çalışmaların sayısı her geçen gūn artmaktadır. Romatoid

artritteki inflamatuvar süreç aterosklerozdakine benzer olup aterom formasyonu, plak instabilitesi ve trombüs gelişimini içermektedir ¹⁵⁵. RA hastalarında KV riskin artmış olduğu artık kabul görmüş olup bunu kanıtlayan çok sayıda yayın mevcuttur ¹⁵⁶. Avrupa romatoloji rehberleri bu artmış KV riskin göz önüne alınarak hastalık aktivitesinin kontrol edilmesini ve KV risk faktörlerinin azaltılmasını önermektedirler ¹⁵⁷. Bu rehberlerde KV riskin AS hastalarında da artmış olduğu ve KV risk faktörlerinin azaltılması amacıyla takip edilmelerinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda RA'nın yanısıra AS ve PsA'yı içeren kronik inflamatuvar artritlerle erken ateroskleroz ilişkisini vurgulayan ^{157,158} ve AS'de de kardiyovasküler riskin ve bununla birlikte mortalitenin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur ^{8,153,159}. Spondiloartropatilerde en yaygın ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olup tüm ölümlerin %40'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir ¹⁶⁰.

Bergfeldt ve ark.'nın çalışmalarında, HLA-B27'leri pozitif olup, romatizmal ve kardiyak tutulum gösteren hastaların serumlarında trombosit kümelenmesinde artış görülmüştür. Trombosit kümelenmesinde artış, kanda bulunan ve bu kümelenmeyi uyaran birtakım faktörlere bağlanmıştır. Trombosit kümelenmesindeki artışın tıkaçıcı endarterit gelişiminde rol alabileceği öne sürülmüştür ¹⁶¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde Han ve ark. 1843 AS hastasını 7348 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çapraz kesitsel kayıt çalışmalarında, iskemik kalp hastalığı oranını AS'de 1,2 kat yüksek bulmuşlardır ¹⁶². 2011'de yapılmış bir meta-analizde AS'de miyokard infarktüsü riskinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da artış olduğu bildirilmiştir (RR 1,38; 95% GA 1,16, 1,65) ¹⁶³. Bu meta-analizde subklinik ateroskleroz belirteci olan carotis intima media kalınlığının da AS'de arttığı bildirilmiştir. Ayrıca AS'li hastalarda metabolik sendrom sıklığı artmış, TG, HDL ve total kolesterol düzeyleri sağlıklı popülasyona kıyasla düşük bulunmuştur. Peters ve ark genel popülasyonda %1,2 saptanan MI prevalansının AS hastalarında %4,4 olduğunu bildirmiştir ve bu AS hastaları için yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş 3,1 relatif risk ile ilişkili bulunmuştur(%95 GA 1,9, 5,1) ¹⁶⁴.

2.2.2 Aksiyal spondiloartropatide kardiyovasküler risk faktörleri

KV riskdeki bu artışın nedeni henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. AS hastalarındaki artmış KV risk aterosklerozun tüm aşamalarında ve trombüs oluşumunda önemli rol alan ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisini güçlendiren sistemik inflamasyona

sekonder olabilir ¹⁶⁵. Epidemiyolojik çalışmalar genel popülasyonda CRP düzeyinin KV olayın bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermektedir (Buckley et al. 2009).

Ayrıca AS hastalarında artmış metabolik sendrom sıklığı ve düşük HDL kolesterol (HDL-c) düzeyleri bildirilmiş olup, özellikle düşük HDL-c önemli bir kardiyak risk faktörüdür ve bu hastalarda koroner olayların oluşmasında payı olabileceğini düşündürmektedir. HDL kolesterol düzeyinde %1'lik artışa kardiyak olaylarda %2'lik düşüşün eşlik ettiği bildirilmiştir ¹⁶⁷. HDL aterosklerozdan koruyucu etkisini çok sayıda mekanizma üzerinden göstermektedir. Aterom plağından karaciğere kolesterol transportundaki rolünün yanında, LDL'yi daha az aterojenik hale getiren antioksidan ve endotelial hücrelerde adezyon molekül ekspresyonunu inhibe eden antiinflamatuvar etkileri mevcuttur ¹⁶⁷. HDL'deki düşüş inflamasyonun şiddeti ile ilişkilidir¹⁶⁸, ESH'de 30 mm/saat'lik artış total kolesterolde %6, HDL'de ise %11'lik düşüşle, CRP düzeyindeki 30 mg/dl'lik artış total kolesterolde %3,8 ve HDL'de %5,7'lik düşüşle ilişkili bulunmuştur. HDL'deki bu düşüş, yüksek CRP düzeyine sahip AS'li hastalarda antiinflamatuvar apoprotein A1'in serum amiloid A ile yer değiştirmesi ile ilişkili bulunmuştur ¹⁶⁹¹⁶³

2014 yılında Tayvan'da 6262 AS'li hastanın incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında akut koroner sendrom genel insidansının AS'de yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş AS olmayan genel popülasyona kıyasla anlamlı oranda artmış olduğunu bildirmişlerdir (4,4 vs 2,9 /1000 hasta-yılı) ¹⁷⁰.

2014 yılında yapılmış 27532 hasta içeren AS popülasyonunda MI ve inme riskini araştıran bir meta-analizde, AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla MI ve inme riskinde artış olduğu saptanmıştır (OR=1,60 [%95 GA 1,32-1,93] ve OR=1,50 [%95 GA 1,39-1,62], sırasıyla) ¹⁷¹. Kardiyovasküler riskdeki bu artışın sistemik inflamasyonun oynadığı temel rol yanında, bu hastaların pro-aterojenik profilleri ile de açıklanabileceği, çünkü AS hastalarının sigara içme oranlarının genel popülasyona kıyasla çok daha yüksek olduğu ve daha kötü bir aterojenik lipid profiline sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca KV riski arttırdığı bilinen NSAİİ'ler ¹⁰³, AS'de tedavinin genellikle temelini oluşturur ve çoğu AS hastasında uzun süre ve yüksek dozda NSAİİ maruziyeti söz konusudur. Ancak bir yandan ağrıyı azaltarak mobilitayı arttırmaları söz konusu olduğundan AS hastalarında KV riske etkileri henüz netlik kazanmış değildir ¹⁷¹. TNF α inhibitörlerinin RA hastalarında inflamasyonu azaltarak KV riski azaltıcı etkilerinin bulunduğu dair yayınlar mevcuttur ¹⁷². Ancak AS'li hastalarda bu ajanların KV riske etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde kronik inflamatuvar

artritlerde protrombotik bir eğilime yol açan çok sayıda hematolojik süreç olduğu belirtilmiştir. Platelet kütleindeki artış, lökosit etkileşimiyle proinflamatuvar sitokin salınımının yol açtığı düşük düzeyde platelet aktivasyonu, endotel aktivasyonu ve artmış koagülan aktiviteyi içeren bu protrombotik parametrelerde TNF α inhibitörleri ve metotreksat tedavileri ile düzelme olabileceği bildirilmiştir ¹⁷³.

AS'de genel popülasyona kıyasla mortalitenin artmış olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcut olup, bildirilen standardize mortalite oranı (standard mortality ratio, SMR) yaklaşık 1,7'dir (1,5-1,9) ¹⁶⁰. Bu hastalardaki mortalitenin hastalığın şiddeti ve süresiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir ^{160,174}. Sigara ateroskleroz gelişiminde doz bağımlı etkisi iyi bilinen bir risk faktörüdür ¹⁶⁰. Aaverns ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS oluşumunda sigaranın rol oynamadığı ancak sigaranın AS'de daha kötü klinik, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur ¹⁷⁵. Takip eden yıllarda, AS'de sigara ile uzun dönemde kötü radyografik ve fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişki birçok çalışma ile doğrulanmıştır ¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. 2013 yılında İsveç'te yapılan bir çalışmada sigara içme ve fiziksel aktivite düzeyi açısından AS ve genel popülasyon arasında anlamlı fark saptanmazken ⁹, Yunanistan'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada AS ve PSA'yı içeren SpA hastalarında genel popülasyona kıyasla sigara içiciliği çok yüksek bulunmuştur, bu oran kontrol grubunda %11 iken, AS'de %61 olarak bildirilmiştir ¹⁵⁸. Ancak yeterli sayıda popülasyon çalışması bulunmadığından, AS'li hastaların genel popülasyona kıyasla sigara içme oranının daha fazla olup olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır ^{160,163}.

Hipertansiyon prevalansının AS'de artmış olduğunu bildiren toplum bazlı çalışmalar olmakla birlikte ^{179,180}, bu prevalansın AS'de değişmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur ^{159,163}. Bu farkın hasta seçim biasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir ¹⁵⁸. Beden kitle indeksi (BKİ) ve hiperglisemi açısından bakıldığında kontroller ve AS arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir ^{9,158}. Hatta AS hastalarında kontrollere kıyasla daha düşük BKİ değerleri bildiren çalışmalar mevcuttur ^{158,160}.

Ankilozan spondilit zamanla fiziksel fonksiyonda kötüye gitme ile ilişkilidir. Bunun yanında ileri yaş, erken başlangıç yaşı, düşük eğitim seviyesi, kadın cinsiyet, periferal artrit varlığı, komorbidite, sigara, yüksek ağrı düzeyi ve depresyon azalmış fiziksel aktivite ile ilişkili bulunmuştur ¹⁸¹. Kronik inflamasyona ek olarak hastalık aktivitesi, ağrı ve yorgunluktan dolayı azalmış fiziksel aktivite AS-ilişkili KVH' da rol oynuyor olabilir ^{160,182}. ABD'li erişkinlerde fiziksel aktivite ve inflamasyon ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada fiziksel aktivitenin CRP düzeylerinde azalmayla birlikte inflamasyonu

azalttığı bildirilmiştir ¹⁸³. Ancak AS ile ilgili rehber önerileri KV egzersizden çok esneklik egzersizlerine odaklanmaktadır. 2011’de Norveç’te AS’lilerde fiziksel fitnessı araştıran bir çalışmada ve 2013 yılında İsveç’te yapılan bir çalışmada AS ve kontrol grubu arasında fiziksel aktivite açısından anlamlı fark bulunmamıştır ^{3,9}. AS’de tedavinin temelinde egzersiz olması gerektiği düşünüldüğünde bu şaşırtıcı bir bulgudur ⁹⁸.

2.2.3 Aksiyal spondiloartropati ve kardiyorespiratuvar zindelik

Genel popülasyonda kardiyorespiratuvar zindelikteki küçük iyileşmelerin bile KVH’ ye karşı koruyucu olduğu ve KVH ilişkili mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Myers ve arkadaşları VO₂peak’deki her 3,5 ml/kg/dk artışın genel sağkalımda %12 artışla ilişkili olduğunu ¹⁸⁵ ve Keteyian ve ark. VO₂peak’deki her 1 ml/kg/dk artışın ölüm riskinde %15 azalma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir ¹⁸⁶. Ayrıca inflamatuvar hastalığı olmayan erişkinlerde yüksek KR fitness, çok sayıda çalışmada düşük sistemik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur ¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. Bu bulgular, fiziksel zindeliğin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin anti-inflamatuvar mekanizmalar aracılı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır ¹⁸⁷. Ankilozan spondilitli hastalarda KR kapasitenin azalmış olduğunu bildiren kontrollü çalışmalar mevcuttur ¹⁹¹⁻¹⁹³ ve bu çalışmaların büyük çoğunluğunda AS’de aerobik kapasitenin kontrollere kıyasla azalmış olduğu görülmüştür ^{6,3,192}.

Seckin ve ark. 2000 yılında AS hastalarında pulmoner fonksiyon ve egzersiz toleransı arasındaki ilişkiyi kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında, egzersiz tolerans testi sonuçlarında iki grup arasında algılanan zorluk derecesi hariç anlamlı fark bulmamışlardır ¹⁹⁴. Halvorsen ve arkadaşları AS’de fiziksel fitnessı araştırdıkları çalışmalarında, hasta grubunda kontrollere kıyasla daha düşük kardiyorespiratuvar kapasiteye işaret eden, egzersiz tolerans testinde 2,7 ml/kg/dk daha düşük VO₂peak değerleri olduğunu bildirmiştir ³. Ayrıca hastalık aktivitesinin KR fitness ve kas gücü ile ters orantılı olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir. Halvorsen ve arkadaşlarının AS’li hastalarda KR fitness ve KV risk faktörlerinin ilişkisini araştıran 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında, AS’li hastalarda yaş ve eğitim seviyesine göre düzeltildiğinde kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük KR fitness saptamışlardır. Hem AS, hem de kontrol grubunda artmış KV kapasite kardiyovasküler risk faktörlerinin azlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, sağlıklı erişkinlerdeki kan basıncı ve HDL kolesterol ile kardiyorespiratuvar fitness arasındaki iyi bilinen ilişki, AS hastalarında gözlenmemiştir ⁶. Bu bulgular AS hastalarının

kardiyovasküler egzersize verdiği yanıtın romatizmal hastalığı olmayan erişkinlerden farklı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Özetle, aksiyal spondiloartropatide KVH, kardiyorespiratuvar kapasite ve klasik KV risk faktörleri arasındaki ilişki henüz açıklığa kavuşmamıştır. İnflamasyonun etkisi, hastalığın kardiyovasküler sistem manifestasyonları ve hastalık ile ilişkili diğer faktörler düşünüldüğünde bu ilişki AS'li hastalarda genel popülasyondan farklı olabilir ve bu konuya ışık tutacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4 Kardiyovasküler risk skoru hesaplanması:

Koroner arter hastalığı etyolojisi multifaktöryel olup gelişmesinde günümüze kadar iyi tanımlanmış birçok risk faktörü mevcuttur. Risk faktör değerlendirilmesinde, bir bireyde birden fazla risk faktörü bulunabileceğinden dolayı bu faktörlerin kombinasyonu ile oluşturulan sistemlerin daha faydalı olabilecekleri düşünülebilir. Nitekim bu amaç için günümüzde birçok risk skala sistemi tanımlanmıştır¹⁹⁵. Hasta değerlendirilmesinde bu risk skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların içinde Framingham risk skoru en yaygın kullanılanı ve geçerliliği kanıtlanmış olanıdır.

1950'li yıllarda yapılan ve uzun dönem takip sonuçlarını inceleyen Framingham kalp çalışması sonrası araştırmacılar kişilerin kardiyovasküler olay geçirme riskini belirlemek için bir skala geliştirdiler^{196,197}. Bu skalada bireylerin yaş, cinsiyet, total veya LDL kolesterol seviyesi, HDL kolesterol seviyesi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, diyabet ve sigara içiciliği durumları değerlendirilerek olay geçirme riskleri hesaplanabilmektedir. Bu skala sisteminde önce her bir risk faktörüne, varlığı veya seviyesine göre skala yardımı ile puan verilmekte, daha sonra bu puanların toplamı ile 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme riski yine aynı skala yardımı ile belirlenebilmektedir. Her bir hastanın risk faktörleri ile hesaplanan puanlarının toplamı ile aynı skaladaki risk yüzdeleri bulunur. Risk yüzdelerine göre hastalar <% 10, % 10-20 arası ve >%20 şeklinde sırasıyla düşük risk, orta risk ve yüksek risk grubu olmak üzere kategorize edilir. Bu skala Kuzey Amerikada yaşayan 30–74 yaş arasındaki büyük bir ileriye dönük kadın erkek kohortunda geliştirilmiş ve daha sonra çok sayıdaki çeşitli popülasyonlarda doğrulanmıştır¹⁹⁸. FRS bireyin 10 yıllık tüm kardiyovasküler olay geçirme riskini hesaplamaktadır. Framingham kohortu

öncelikle beyaz ırk olmasına rağmen, bu grupta tanımlanmış majör KV risk faktörlerinin önemi, dağılım desenleri gruptan gruba farklılık gösterse bile, ırksal ve etnik gruplar arasında neredeyse evrensel olarak uygulanabileceği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir. Son yıllarda, çalışma ile önde gelen tıbbi dergilerde çok sayıda makale üretilmiştir¹⁹⁹.

Ülkemizde 2012 yılında yapılan, Türk popülasyonunda KV risk skorlarının geçerliliğinin incelendiği bir çalışmada da koroner anatomi ve KAH'ı en iyi öngören skorlama sisteminin Framingham skorlama sistemi olduğu bildirilmiştir²⁰⁰

“framinghamheartstudy.org” adlı internet sitesinde hastanın risk faktörü verileri kullanılarak Framingham risk skorunun hesaplanması mümkündür.

2005 yılında Mora ve ark. 20 yıl takip süreli toplum bazlı prospektif kohortlarının sonuçlarını yayınlamış, FRS düşük olan bireylerde dahi, düşük HRR/düşük MET düzeyini KVH ölümü relatif riskinde artış ile ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir. FRS %20'nin altında olan asemptomatik bireylerin risk skorlarına ETT ile ulaşılan MET düzeyi ve HRR değerinin eklenerek risk değerlendirilmesinin daha sağlıklı yapılacağını savunmuşlardır²⁰¹.

2.2.5 Egzersiz tolerans testi

Koşu bandı egzersiz testinin klinikte en sık kullanıldığı alanlar koroner arter hastalığının tanısı, risk ve prognozunun belirlenmesi, miyokard infarktüsü sonrası prognostik değerlendirme, kapak hastalıklarının ve aritmilerin değerlendirilmesidir. Bunun yanında risk sınıflaması, prognoz, fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi ya da terapötik amaçlı olarak egzersiz reçetesi için uygulanabilir. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniklerinde egzersiz testi esas olarak fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi ve terapötik amaçlıdır.

Yürüme ile yapılan egzersiz testleri en fizyolojik egzersiz testleri olup bisiklete göre daha fizyolojik bir stres uyguladığından daha sağlıklı veriler elde edilebilir. Koşu bandı egzersiz testi Bruce, Balke, Ellestad, Naughton ve Astrand gibi çok sayıda protokolle uygulanabilir. En sık kullanılan Bruce protokolüdür. İlk basamağı 2.7km/h hızda ve 10 derece eğimde olan Bruce protokolü, üç dakikalık 7 basamaktan oluşur, her basamakta eğim ve hız artırılır ve böylece her evrede 2-3 MET'lik artışlar olur. Maksimum kalp hızı (220-yaş) atım/dk olarak hesaplanır ve artan şiddette egzersizle kalp hızının bu değer en az %85'ine ulaşması amaçlanır. Test süresince EKG monitorizasyonu eşliğinde hastada semptom varlığı, kalp hızı, ritmi, kan basıncı ve metabolik eşlenik (MET) cinsinden tahmini fonksiyonel kapasite değerlendirilir. Dakikada bir kalp hızı ve Borg skalası ile

algılanan zorluk derecesi (RPE) değerlendirilir ve her evrenin sonunda (3 dakikada bir) kan basıncı ölçülür. Test hasta hız ve/veya eğimi daha fazla arttıramadığında ya da Borg skalasında 17-20 arasında bir zorlanma derecesi bildirdiğinde sonlandırılır. Test süresi kaydedilir²⁰²⁻²⁰⁴. Hastanın ulaşabildiği MET değeri maksimum O2 tüketimi (VO2 max) ile ilişkilidir ve test süresi ile birlikte hastanın egzersiz kapasitesini yorumlamada kullanılır. Test yaklaşık 8-10 dakika sürer. Hasta teste ne kadar uzun süre devam edebilirse fonksiyonel kapasitesinin o kadar iyi olduğu anlaşılır. Bruce protokolü özellikle genç, sağlıklı, fizyolojik olarak aktif kişilere uygundur. Koşu bandı egzersiz testinde 1 MET = 3,5 mL O2/kg/dk' dir. Hasta işlemin yapılacağı gün işlemden üç saat önce sigara, alkol ve kafeinli içecekleri almamalı, yemek yememelidir. Aynı gün ağır egzersizden kaçınmalı, dar elbiseler giymemelidir. Hastanın egzersiz toleransı değerlendirilmeli, egzersiz yaparken baş dönmesi veya senkop, aile öyküsünde egzersiz sırasında ani ölüm olup olmadığı sorgulanmalı, çıkış yolu obstruksiyonunu değerlendirmek için kısa bir fizik muayene yapılmalıdır.

Efor testi genellikle güvenli bir işlem olarak kabul edilmekle birlikte test sırasında gerek miyokard infarktüsü gerekse ölüm vakaları bildirilmiştir ve bu olayların görülme sıklığı yaklaşık 2500 testte birdir.

Egzersiz stres testinin sonlandırılmasını gerektiren kesin endikasyonlar şunlardır:

1. Diğer iskemi bulgularıyla birlikte iş yükünde artışa rağmen başlangıçtaki kan basıncı değerine göre 10 mmHg den fazla kan basıncı düşmesi
2. Orta ve şiddetli göğüs ağrısı.
3. Sürekli ventriküler taşikardi (VT)
4. Santral sinir sistemi semptomları (ataksi, baş dönmesi, senkop benzeri semptomlar)
5. Teknik nedenle elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonunun ve kan basıncı ölçümünün yapılamaması
6. Hastanın sonlandırma isteği
7. Kötü periferik perfüzyon bulguları (siyanoz ve solukluk)
8. Tanısal Q dalgasının olmadığı derivasyonlarda (V1 ve aVR hariç) ≥ 1.0 mm ST elevasyonu

Egzersiz stres testinin sonlandırılmasını gerektiren kısmi endikasyonlar ise şunlardır:

1. Diğer iskemi bulguları eşlik etmediği iş yükünde artışa rağmen başlangıçtaki kan basıncı değerine göre 10 mmHg'den fazla kan basıncı düşmesi
2. Belirgin ST ya da QRS değişikliği (> 2mm den fazla horizontal veya downsloping ST depresyonu gibi) veya belirgin aks değişikliği
3. Sürekli ventriküler taşikardi dışındaki ritim düzensizlikleri (multifokal prematüre ventriküler kontraksiyonlar, üçlü prematüre ventriküler kontraksiyonlar, supraventriküler taşikardi, kalp bloğu veya bradiaritmiler)
4. Yorgunluk, nefes darlığı, bacak krampları, intermittan kladikasyo
5. Ventriküler tasikardiden ayrılamayan dal blokları
6. Göğüs ağrısında artış
7. SKB >250mmHg ve/veya DKB >115mmHg olması

Dinamik egzersiz programı sempatik sinir sistemini aktive ederken, parasempatik sinir sisteminin tonusunu azaltır. Egzersize katılan kaslarda belirgin vazodilatasyon sonucu olarak, total periferik vasküler direnç düşer. Dinamik egzersizde görülen diğer önemli bir değişiklik kalp hızı artışıdır. Egzersizin başlamasıyla vagal tonusun azalması, sempatik tonusun artışı ve venöz dönüşün artmasıyla kalp hızı artar. Egzersizde bu kalp hızı artışı cevabı yaş, postür, kan hacmi, çevresel şartlar, egzersizin şekli gibi birçok faktörden etkilenir. Bunun yanında iskelet kaslarının çalışmasıyla kalbe venöz dönüş artar. Frank-Starling mekanizması ile atım hacmi artar. Diyastolde ventriküle daha fazla kan gelmesiyle gerilen ventrikül daha kuvvetli kontraksiyona başlar. Maksimal kalp hızına ulaşılması yaşla ters orantılıdır. Fiziksel antrenman egzersizle oluşan maksimal kalp hızı seviyesini düşürebilir. Egzersizle ulaşılan maksimal kalp hızı seviyesi $220 - \text{yaş}$ olarak formüle edilebilir. Bu değer maksimal güvenli kalp hızı sınırını gösterir. Hastanın orta yoğunlukta egzersizi tamamlayamaması ya da yaşa göre öngörülen maksimum kalp hızının %85-90'ına ulaşamaması durumu submaksimal egzersiz olarak yorumlanır. Egzersizle atım hacmi ve kalp hızının artması, epinefrin seviyesinin yükselerek ventriküler kontraktiliteyi artırması, kardiyak debinin 4-6 kat artmasına neden olur. Total periferik rezistans azalır, sistolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, nabız basıncı artar. Egzersiz sonrası toparlanma döneminde fizyolojik cevap, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında ani

düşmedir. Bu cevap egzersizin sonlanmasıyla sempatik sinir uyarısının azalması ve parasempatik sinir sistemi uyarısının artması sonucu oluşmaktadır^{204,205}.

2.2.5.1 Test verilerinin yorumlanması:

a- ST segment değişikliği

Egzersiz tolerans testinde (ETT) 1mm ve üzerinde (0,1 mV) ST segment çökmesi iskemiye işaret eder ve anlamlı koroner obstrüksiyonu yansıtır olabilir. ETT'deki ST-segment çökmesinin tanısal ve prognostik değeri olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Yine de, Bruce protokülünde evre 4 veya üzerine ulaşabilme, ST depresyonundan bağımsız olarak, düşük KV risk ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca asemptomatik kadınlar gibi düşük riskli bireylerdeki prognostik değeri sınırlıdır²⁰⁶.

b- Egzersiz kapasitesi

Kardiyorespiratuvar zindelik(fitnes) ya da fonksiyonel kapasite olarak da bilinen egzersiz kapasitesi, ETT ile elde edilen en önemli prognostik ve tanısal ölçümlerden biridir. Herhangi bir iş için gereken maksimum oksijen tüketimine eşit olup 1 metabolik eşlenik (MET) ünitesi ile ölçülür. Bir MET istirahat halinde harcanan oksijen miktarına karşılık gelmektedir ve bir erişkin için 3,5 ml O₂/kg vücut ağırlığı/dakika'ya eşittir. MET değerleri farklı egzersiz protokolleri ile yapılan iş yükünü standardize etmek açısından kullanışlıdır²⁰⁶.

VO₂ max total kas kütlelerinin büyük kısmını içeren dinamik egzersiz performansı esnasında ulaşılan tepe oksijen alımıdır. Egzersiz kapasitesi ve kardiyorespiratuvar fitnesin (zindelik) en iyi ölçütüdür. En kaba tabirle, yapılan iş artsa dahi VO₂ max daha fazla arttırılmaz. VO₂ platosunun yapılan işe oranının gösterilmesi VO₂ max 'ın değerli bir kanıtı olmakla birlikte, hastalar bacak yorgunluğu, motivasyon eksikliği, genel rahatsızlık hissi ya da varolan kalp hastalığı ve ona ait semptomlar nedeniyle genellikle VO₂ max 'a erişemezler. Bu nedenle yaygın olarak inkremental egzersizle ulaşılan tepe VO₂ değeri ile VO₂ max kastedilir. Klinik pratikte, VO₂ max genellikle ETT esnasında ölçülmez ancak ulaşılan tepe için şiddeti ile hesaplanır ve tahmini bir değer elde edilir²⁰⁴.

Egzersiz başlatıldıktan sonra ve şiddeti arttırıldıkça başta çalışan kaslar olmak üzere tüm vücut O₂ gereksinimi artar. Bu gereksinimi karşılamak için atım volümü (Frank-Starling mekanizması aracılığıyla) ve kalp hızı arttırılarak kardiyak debi, ayrıca da periferal

arteriyovenöz O₂ farkı artar. VO₂ max maksimum kardiyak debi ve maksimum arteriyovenöz O₂ farkının çarpımına eşittir. Sonuç olarak, eğer maksimum iş yüküne ulaşılmışsa, VO₂ max maksimum kardiyak debiyi hesaplanmak için kullanılabilir²⁰⁴. Oksijen tüketimini istirahatte harcanan O₂ miktarının katları, yani MET'ler cinsinden ifade etmek mümkündür. 1 MET, bir erişkin için yaklaşık 3,5 ml O₂/kg vücut ağırlığı/dakika'ya eşittir (mL kg⁻¹ dk⁻¹). Örneğin, 7 MET düzeyinde ifade edilen bir oksijen tüketimi 24,5 mL/kg/ dk' ya eşittir. VO₂ max yaş, cinsiyet, egzersiz alışkanlığı, kalıtım ve kardiyovasküler klinik durumdan etkilenir. VO₂ 'nin (ml/kg/dk) 3,5'a bölünmesiyle MET değerleri elde edilebilir²⁰⁴.

Sağlıklı kişilerde beklenen ortalama fonksiyonel kapasite 10-11 MET' dir. Yaşa göre beklenen tahmini MET değeri erkekler için; Tahmini MET= 14,7-(0,11 x yaş) , kadınlar için Tahmini MET= 14,7-(0,13 x yaş) formülü ile hesaplanabilir²⁰⁶. Koroner arter hastalığı (KAH) tanısında ETT verileri içerisinde en güçlü prediktörün ulaşılan maksimum egzersiz kapasitesi olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında hem semptomik hem de asemptomatik erkek ve kadınlarda yüksek prognostik değere sahiptir. Yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesinin, ölümü öngörmeye anjiyografik koroner hastalık derecesinden ve ST segment çökmesinden bile daha üstün olduğu ve en güçlü mortalite prediktörü olduğu bildirilmiştir²⁰⁶. 2009 yılında tek bir kardiyorespiratuar kapasite değerlendirmesi ile mortalite arasındaki ilişki üzerine yapılan bir meta-analizde, bazalde 1 MET yüksek düzeyde kapasite, takipte tüm nedenlere bağlı mortalitede %13, KVH ilişkili mortalitede ise %15 azalma ile ilişkili bulunmuştur²⁰⁷. 5721 asemptomatik kadınla yapılan geniş çaplı St. James kohortunda, Bruce protokolünde 5 MET'e ulaşamayan kadınlarda, 8 MET'e ulaşabilenlere kıyasla ölüm riski 3 kat artmış bulunmuştur²⁰⁸. Başka bir çalışmada ETT ile yaşa göre tahmini MET düzeyinin %85'inden azına ulaşan semptomatik ve asemptomatik kadınlarda, %85'inden fazlasına ulaşabilenlere kıyasla ölüm riski yaklaşık 2 kat artmış olarak bulunmuştur²⁰⁹.

c- Kalp hızı toparlanması (HRR)

Kalp hızı toparlanması (HRR) egzersizi takiben vagal tonusun reaktivasyonu ile kalp hızındaki düşüştür. Anormal HRR egzersiz sonlandırılmasını takiben anormal kalp hızı yanıtı olarak tanımlanır. HRR, egzersiz testi ile ulaşılan maksimum kalp hızından toparlanma fazının 1. Dakikasındaki kalp hızı çıkartılarak hesaplanır. Anormal HRR tanımı toparlanma fazı protokolüne göre değişmekle birlikte, egzersiz sonrası yavaş tempoda

yürümeyi içeren ayakta soğuma protokolü için toparlanma fazının 1. Dakikasında bu değerin 12 atım/dk altında olması anormal kabul edilir²¹⁰.

Anormal HRR otonomik disfonksiyona işaret eder ve yaş, KAH ve sol ventrikül disfonksiyonuna göre düzeltme sonrası bile tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir öngörücü olduğu bildirilmiştir. β -blokörler gibi kalp hızını etkileyen ilaçların kullanımında bile prognostik önemini koruduğu bilinmektedir²⁰³.

d- Kalp hızı yanıtı

Kronotropik inkompetans egzersizle kalp hızının normal seyrinde artmaması demektir. Yaşa göre maksimum kalp hızının %85'ine ulaşmamak ya da kronotropik indeksin (MET düzeyine göre kalp hızı) düşük olması şeklinde olabilir ve bilinen KVH olanlarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur^{203,206}. Egzersiz esnasında kalp hızının normal artışı 1 MET için yaklaşık 10 atım şeklinde olmalı ve iş yükü arttıkça bu artış süreğen şekilde devam etmelidir. Standart submaksimal işyüküne hızlı kalp hızı yanıtı genellikle uzamış yatak istirahatini takiben gözlenmekte olup, kalp hızı yanıtında fiziksel kondisyonun da rol oynadığına işaret etmektedir²⁰⁴.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mayıs 2014 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine ayaktan başvuran ASAS aksiyal spondiloartropati kriterlerine göre aksiyal SpA tanısı alan 38 hasta ve 38 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Çalışma öncesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ön bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 38 aksiyal spondiloartropatili hastaya ve sağlıklı gönüllülere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve imzaları alındı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uyuldu.

3.1 Olgular

Araştırmada göre ASAS aksiyal spondiloartropati kriterlerine göre aksiyal SpA tanısı alan 38 hasta ve 38 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Hastaların çalışmaya katılma kriterleri Tablo- 3’de, çalışmadan dışlanma kriterleri ise Tablo-4 ‘te gösterilmiştir.

Hasta grubu için: 18- 70 yaş aralığında olmak

ASAS kriterlerine göre aksiyal SpA tanısı almış olmak

Kontrol grubu için: 18- 70 yaş aralığında olmak

Tablo 3. Gönüllüler için araştırmaya dahil olma kriterleri

Tüm katılımcılar için: 18 yaş altı, 70 yaş üstü olmak

Bilinen yapısal kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon, kardiyak ritim bozukluğu, unstable anjina olması

Kronik karaciğer, böbrek hastalığı

Yürümeye engel nörolojik hastalık ya da kas-iskelet sistemi deformitesi,

6 dakika yürüme testinde 400 m’ye ulaşmamış olmak

Malignite

Kontrol grubu için: İnflamatuvar artrit öyküsü

Tablo 4. Gönüllüler için araştırmadan dışlanma kriterleri

3.2 Değerlendirme:

Gazi Üniversitesi FTR Romatoloji polikliniğinin takibinde olan ASAS 2009 kriterlerine göre aksiyal SpA tanısı almış olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların adı- soyadı, yaşı, mesleği, boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, telefon numarası, adresi, sigara içme öyküsü, varsa sistemik hastalıkları ve kullanmakta olduğu ilaçları kaydedildi. Çalışmaya dahil olmadan önceki veya sonraki 2 hafta içerisinde serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeylerini içeren kardiyovasküler risk profilleri bilgisine hasta dosyalarından ulaşıldı. Hastaların ayrıntılı sistemik ve kas iskelet sistemi muayeneleri yapıldı, kan basıncı, bel çevresi ölçümleri yapılarak kaydedildi. Hasta grubu test öncesi Kardiyoloji bölümüne danışılarak egzersiz tolerans testine kontrendikasyon varlığı olmadığına dair onayları alındı. Hasta grubunun hastalık süreleri, aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için serum CRP düzeyinin içinde yer aldığı Ankilozan Spondilit Hastalık aktivitesi skoru (ASDAS- CRP) kullanıldı ⁷⁹. Hastaların bel ağrısı, sabah tutukluğu süresi, periferal ağrı/şişlik, hastanın global değerlendirmesi skorları VAS üzerinden puanlandı. Bu verilere ek olarak hastanın serum CRP düzeyi http://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas_calculator/asdas.html internet sitesindeki online hesaplayıcıya girilerek ASDAS-CRP skorları hesaplandı. 1,3 puanın altı inaktif, 1,3- 2,1 puan arası orta, 2,1-3,5 puan arası yüksek, 3,5 puanın üzeri çok yüksek hastalık aktivitesi olarak kategorize edildi ⁸⁰. Analizlerde puan ve kategori grubu ayrı ayrı kullanıldı.

Tüm katılımcıların fonksiyonel kapasitesini belirlemek için 6 dakika yürüme testi yapıldı, bu testte 400 m yürüyemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Fiziksel aktivite düzeyini belirlemek için ise Uluslararası fiziksel aktivite anketi (IPAQ) kısa form uygulandı ²¹¹ ve hastalar son 7 gün içerisinde yaptıkları fiziksel aktivite düzeyine göre inaktif (<600 MET/dk), minimum aktif (600-3000 MET/dk) ya da HEPA aktif (sağlığı iyileştirici düzeyde aktif, >3000 MET/dk) olarak değerlendirildi. Son 7 gün içerisindeki fiziksel aktivite düzeyleri MET/dakika cinsinden kaydedildi. Analizlerde puan (MET/dk) ve kategori grubu ayrı ayrı kullanıldı.

Framingham risk skorlama sisteminde (FRS) yaş, cinsiyet, LDL veya total kolesterol seviyesi, HDL kolesterol seviyesi, sistolik veya diyastolik kan basıncı, sigara içiciliği ve diyabet varlığı incelendi. Hastaların verileri girilerek www.framinghamheartstudy.org

internet sitesi üzerinden risk skorları yüzde olarak hesaplandı. Risk yüzdelerine göre hastalar <% 10, % 10-20 arası ve >%20 şeklinde sırasıyla düşük risk, orta risk ve yüksek risk grubu olmak üzere kategorize edildi. Analizlerde puan, yüzde ve kategori grubu ayrı ayrı kullanıldı.

Tüm katılımcılara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D. Kardiyak rehabilitasyon ünitesinde bilgisayar ve EKG sistemi ile entegre custo er 2100 model efor aleti ile Bruce protokolünde semptomla sınırlı maksimal egzersiz tolerans testi uygulandı²⁰². Hasta test boyunca ve sonrasında en az bir uzman doktor ve eğitimli ve deneyimli bir hemşire gözetiminde tutuldu. Test boyunca koşu bandının eğim ve hızı 3 dakikada bir Bruce protokolüne uygun şekilde cihaz tarafından otomatik olarak yükseltildi. Egzersiz testi öncesinde kan basıncı 5 dakika dinlenme sonrası oturur pozisyonda ve test boyunca 3'er dakika arayla evre 1 (2,7 km/saat, %10 eğimde), evre 2 (4 km/saat, %12 eğimde), evre 3 (5,4 km/saat, %14 eğimde), evre 4 (6,7 km/saat, %16 eğimde), evre 5 (8 km/saat, %18 eğimde) ve toparlanma fazının 1. ve 3. dakikalarında sağ koldan efor testi cihazı üzerinde bulunan elektronik tansiyon ölçer ile otomatik olarak ölçüldü, beraberinde kalp hızı tüm evrelerde süreğen şekilde cihaz üzerinde bulunan EKG sistemi ile otomatik olarak ölçüldü. Dakikada bir Borg skalası ile algılanan zorluk derecesi (RPE) değerlendirildi ve hasta herhangi bir semptom açısından sürekli takip edildi. Egzersiz testi, 220-yaş formülüne göre hesaplanan hedef kalp hızının %85 ile %100 arasına ulaşılması durumunda maksimal, %70 ile %85 arasına ulaşılması durumunda submaksimal olarak değerlendirildi. Test hasta 220-yaş formülüne göre hesaplanan hedef kalp hızının en az %85'ine ulaştığında, hız ve/veya eğimi daha fazla arttıramadığında ya da Borg skalasında 17-20 arasında bir yorgunluk derecesi bildirdiğinde sonlandırıldı. Hastanın ulaştığı maksimal metabolik eşlenik değeri, maksimum kalp hızı, maksimum sistolik, diastolik kan basınçları, test süresi ve test sonlandıktan sonra yavaş tempo yürüme şeklindeki toparlanma fazında 1. dakika kalp hızı ile kan basıncı değerleri kaydedildi. Birinci dakikada kaydedilen bu değer maximum kalp hızından çıkarılarak kalp hızı toparlanması hesaplandı. Beklenenin dışında gelişen semptom ya da EKG bulgusu kaydedildi. Egzersiz testinden elde edilen bu hemodinamik parametreler hastanın kardiyorespiratuvar kapasitesini değerlendirmede kullanıldı.

3.3 İstatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 16.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca [minimum-maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Yaş, sigara ve fiziksel aktivitenin etkisini ortadan kaldırarak yapılan karşılaştırma için kovaryans (ANCOVA) analizi yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvuran ASAS kriterlerine göre nonradyografik aksiyal spondiloartropati, Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulan 38 hasta (11 kadın (%29), 27 erkek (%71)) ve 38 sağlıklı gönüllü (14 kadın (%37) , 24 erkek (%63)) çalışmaya alınmıştır. Her iki grup cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,464$ ve $p=0,353$) . Yaş ortalamaları, aksiyal SpA grubuna kıyasla kontrol grubunda daha düşük olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla ortalama \pm SD yaş $39,6\pm 11$ ve $35,2\pm 10,2$, ortalama fark $4,474$; %95 GA $-0,396, 9,343$ $p=0,071$). Sigara içiciliği oranının aksiyal SpA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla 24 hasta (%63) ve 11 hasta (%29), $p=0,003$). Ayrıca sigara tüketimi aksiyal SpA grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (ortalama paket-yıl \pm SD sırasıyla $11,7\pm 13,1$ ve $3,3\pm 6,6$; ortalama fark $8,3684$, %95 GA $3,3143, 13,1225$; $p=0,001$). Diabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı açısından iki grup benzerdi (sırasıyla $p=0,644$ ve $p=0,744$). Beden kitle indeksi, bel çevresi ölçümleri, serum total kolesterol, LDL, aterosjenik indeks (total kolesterol/HDL oranı), trigliserid, açlık kan şekeri düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, serum HDL düzeyi aksiyal SpA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (ortalama serum HDL düzeyleri \pm SD sırasıyla $44,2\pm 10,6$ ve $49,8\pm 10,6$; ortalama fark $- 5,605$, %95 GA $-10,437, -0,774$; $p=0,024$). Çalışmamızdaki hiçbir katılımcı lipid düşürücü ilaç kullanmamaktaydı (Tablo 5). Eritrosit sedimentasyon hızı (ortalama fark $8,2316$, %95 GA $3,0468, 13,4164$) ve CRP düzeyleri (ortalama fark $6,9303$, %95 GA $3,4265, 10,4340$) beklendiği üzere aksiyal SpA grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$). Framingham risk skorları açısından aksiyal SpA ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmezken (ortalama fark $3,4868$, %95 GA $-0,8644, 7,8381$), her iki grupta da orta-yüksek risk düzeyine sahip hasta oranı benzer bulunmuştur (sırasıyla $8(\%21)$ ve $5(\%13)$, $p=0,361$) (Tablo 5).

Aksiyal SpA hastaları hastalık özellikleri açısından incelendiğinde, ortalama hastalık süresinin $8\pm 9,6$ yıl olduğu görülmüştür. HLA B27 pozitif olan hastalar tüm aksiyal SpA hastalarının % 71'ini oluştururken ($n=27$), hastaların %74'ünde ($n=28$) radyografik olarak

sakroileit saptanmıştır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için yapılan ASDAS ölçümlerinde elde edilen skorların ortalaması $2,6 \pm 0,9$ olup, hastaların çoğunluğunun yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahip (ASDAS skoru $>2,1$) olduğu görülmüştür (%68, n=26). Hastaların %47'si (n=18) NSAİİ tedavisi , %37'si (n=14) Anti-TNF α tedavisi almaktayken, %16'sı (n=6) ilaçsız takip edilmekteydi (Tablo 5).

İki grup fiziksel aktivite yönünden karşılaştırıldığında, aksiyal SpA grubunda IPAQ skorlarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmekle birlikte kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama IPAQ skorları \pm SD 2525 ± 3136 ve 1851 ± 2167 ; ortalama fark $673,8$, %95 GA $-558,4, 1906$; $p=0,279$). İki grup arasında HEPA aktif düzeyde (sağlık iyileştirici düzeyde fiziksel aktivite, >3000 MET dk/hf) fiziksel aktivite yapılma oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (aksiyal Spa %26, kontrol %18, $p=0,409$) (Tablo 5).

Aksiyal SpA ve kontrol grubunda egzersiz tolerans testi ile elde edilen hemodinamik parametreler incelendiğinde, istirahat kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla ortalama değerler \pm SD, $91 \pm 13,4$ ve $85 \pm 16,3$, $p=0,090$; 120 ± 16 ve 121 ± 15 , $p=0,804$; 80 ± 11 ve 84 ± 9 , $p=0,084$) (Tablo 6) .

Maksimal egzersiz ile ulaşılan maksimum kalp hızı aksiyal SpA grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (ortalama fark $-8,079$, %95 GA $-16,083$, $-0,075$; $p=0,048$).

Maksimum kalp hızının, 220-yaş formülü ile hesaplanan hedef kalp hızına oranı incelendiğinde aksiyal SpA hastalarında bu oranın daha düşük olma eğiliminde olduğu izlense de, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Maksimal sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Maksimal egzersizin sonlandırılmasını takiben geçilen toparlanma fazının 1. dakikasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ve hesaplanan kalp hızı toparlanması değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

	AS ve nonRG axSpA	Kontrol	P
Erkek, sayı (%)	27 (71)	24 (63)	0,464
Yaş, yıl	39,6±11	35,2±10,2	0,071
>12 yıl eğitim, sayı (%)	14 (37)	18 (47)	0,353
Hastalık özellikleri			
Hastalık süresi, yıl	8±9,6		
HLA-B27 + (%)	27 (71)		
Radyografik sakroileit, sayı (%)	28 (74)		
ASDAS	2,6±0,9		
ASDAS >2,1, sayı (%)	26 (68)		
Tedavi, sayı (%)			
NSAİİ	18 (47)		
Anti-TNF	14 (37)		
İlaçsız takip	6 (16)		
Komorbidite, sayı (%)	7 (18)	8 (21)	0,773
DM	3 (8)	2 (5)	0,644
HT	5 (13)	6(16)	0,744
KV risk faktörleri			
Sigara içicisi, sayı (%)	24 (63)	11 (29)	0,003
Sigara (paket-yıl)	11,7±13,1	3,3±6,6	0,001
BMI, kg/m ²	26,4±4,5	25,7±4,8	0,489
Bel çevresi, cm	91,5±14,3	88,7±12,7	0,359
Sistolik KB, mm Hg	120±16	121±15	0,804
Diastolik KB, mm Hg	80±11	84±9	0,084
Total kolesterol, mg/dl	186,2±44	188,8±35,7	0,778
LDL kolesterol, mg/dl	115±36	114±27	0,869
HDL kolesterol, mg/dl	44,2±10,6	49,8±10,6	0,024
Aterojenik indeks (TK/HDL)	4,3±1	3,9±0,9	0,057
Trigliserid, mg/dl	133±71	115±61	0,250
Açlık kan şekeri, mg/dl	92±12,5	89±12	0,351
ESR, mm/saat	17,1±13	8,9±9	0,002
CRP, mg/l	10±10,7	3±1,6	<0,001
Framingham risk skoru	8,7±11	5,2±8	0,115
Framingham risk düzeyi, sayı (%)			
Düşük risk (<%10)	30 (79)	33 (87)	
Orta (%10-20) ve yüksek(>%20) risk	8 (21)	5 (13)	0,361
Fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ)	2525±3136	1851±2167	0,279
Fiziksel aktivite düzeyi, sayı(%)			
İnaktif (<600 MET dk/hf)	13(34)	14(37)	
Minimum aktif (600-3000 MET dk/hf)	15(40)	17(45)	
HEPA aktif (>3000 MET dk/hf)	10(26)	7(18)	
HEPA aktif oranı	%26	%18	0,409

Tablo 5. Tüm çalışma grubunda kişisel özellikler ve kardiyovasküler risk faktörleri

Maksimal egzersizle ulaşılabilen metabolik eşlenik (MET) değerlerinin aksiyal SpA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla ortalama MET değerleri ± SD 11,9±2,8 ve 14,1±2,9; ortalama fark -2,2053, %95 GA -3,4933, -0,9172; p=0,001). İki grup sigara içimi (paket-yıl) , fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ

skoru) ve yaşa (yıl) göre düzeltilmiş olarak univariate varyans analizi ile karşılaştırıldığında bu anlamlılığın korunduğu görülmüştür (sırasıyla düzeltilmiş ortalama MET değerleri 12 ve 14, $p=0,001$). Egzersiz tolerans testi süresi açısından incelendiğinde aksiyal SpA grubunun test süresinin de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla ortalama test süreleri \pm SD dk, $9,6\pm 2,4$ ve $11,3\pm 2,1$; ortalama fark -1,7 , %95 GA -2,7, -0,62 ; $p=0,002$). İki grup sigara içimi (paket-yıl) , fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ skoru) ve yaşa (yıl) göre düzeltilmiş olarak univariate varyans analizi (ANCOVA) ile karşılaştırıldığında bu anlamlılığın korunduğu görülmüştür (9,7 ve 11,1; $p=0,004$).

Aksiyal SpA hastalarının%26'sında ($n=10$), sağlıklı gönüllülerin %13'ünde ($n=5$) ETT esnasında EKG bulgusu saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,150$). Bu bulguların hiçbiri testin durdurulmasını gerektirmemekteydi ve hiçbir katılımcıda testin durdurulmasını gerektirecek göğüs ağrısı, vb. semptom gelişmedi. Borg skalası ile zorlanma dereceleri değerlendirildiğinde aksiyal SpA grubunda anlamlı olarak daha düşük zorlanma dereceleri bildirildiği görülmüştür (ortalama değerler \pm SD aksiyal SpA $14,7\pm 2,7$ ve 16 ± 2 , $p=0,019$) (Tablo 6).

Kontrol grubunda egzersiz tolerans testi ile ulaşılan MET düzeyi ve yaş arasında kuvvetli negatif korelasyon saptandı ($r=-0,639$, $p<0,001$). Ulaşılan MET düzeyi ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı($r=0,435$, $p=0,006$). MET düzeyi ve Framingham risk skoru, BKİ ve bel çevresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken (sırasıyla $r=-0,395$, $p=0,014$; $r=0,425$, $p=0,008$; $r=-0,415$, $p=0,01$) , MET düzeyi ve sigara içimi(paket-yıl) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,184$, $p=0,268$) (Tablo 7).

	AS ve NRGaxSpA	Kontrol	P
İstirahat			
KH (atım/dk)	91±13,4	85±16,3	0,090
SKB (mmHg)	120±16	121±15	0,804
DKB (mmHg)	80±11	84±9	0,084
Maksimal egzersiz			
KH (atım/dk)	169±15,7	178±19	0,048
Max.KH/Hedef KH %	94±8,3	97±6,8	0,054
SKB (mmHg)	188±26,4	192±25,6	0,602
DKB (mmHg)	97±13	98±17	0,654
Toparlanma fazı 1.dk			
SKB (mmHg)	160±26,2	155±21,1	0,394
DKB (mmHg)	81±10,5	79±11,7	0,429
HRR (atım)	25±8,6	27±7,1	0,278
MET	11,9±2,8	14,1±2,9	0,001
Test süresi (dk)	9,6±2,4	11,3±2,1	0,002
MET*	12	14	0,001*
Test süresi* (dk)	9,7	11,1	0,004*
EKG bulgusu + sayı,(%)	10 (26)	5(13)	0,150
RPE (Borg skalası ile)	14,7±2,7	16±2	0,019

Tablo 6. Aksiyal SpA ve sağlıklı kontrollerin egzersiz tolerans testi değişkenleri açısından karşılaştırılması

*: Aksiyal SpA ve sağlıklı kontrollerin egzersiz tolerans testi değişkenlerinin sigara, fiziksel aktivite (IPAQ skoru) ve yaşa göre düzeltilmiş olarak univariate varyans analizi (ANCOVA) ile karşılaştırılması sonucu elde edilen değerlerdir. AS: Ankilozan spondilit, nonRGaxSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartropati, KH:kalp hızı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı ,HRR: kalp hızı toparlanması (İngilizce, heart rate recovery), MET:metabolik eşlenik (3,5 ml O₂/kg vücut ağırlığı/dakika), EKG: elektrokardiyografi, RPE: Borg zorlanma derecesi (İngilizce, *rate of perceived exertion*)

Aksiyal SpA hastalarında egzersiz tolerans testinde ulaşılan MET düzeyi ile yaş ve serum trigliserid düzeyi arasında kuvvetli negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,585$, $p<0,001$; $-0,583$, $p<0,001$). MET düzeyi ile Framingham skoru, BKİ, bel çevresi ve serum total kolesterol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,316$, $p=0,045$; $r=-0,422$, $p=0,008$; $r=-0,411$, $p=0,01$; $r=-0,335$, $p=0,04$). Ulaşılan MET düzeyi ile kalp hızı toparlanması arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,437$, $p=0,006$). Hastalık aktivitesi (ASDAS skoru), sigara içimi (paket-yıl), ESH, CRP, fiziksel aktivite düzeyi ile testte ulaşılan MET düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Beklendiği üzere, korelasyon analizinde ESH ve CRP düzeyleri ile ASDAS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı(sırasıyla $r=0,643$, $0,539$; ikisi için de $p=0,000$). 13 aksiyal SpA hastasında (%34) ESH ve CRP normal düzeylerdeydi (Tablo 8).

	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> değeri
Yaş (yıl)	-0,639	<0,001
IPAQ skoru	0,435	0,006
Framingham skoru (%)	-0,395	0,014
Sigara (paket/yıl)	-0,184	0,268
BKİ (kg/m ²)	-0,425	0,008
Bel çevresi (cm)	-0,415	0,010
ESH (mm/saat)	-0,238	0,150
C-reaktif protein (mg/dl)	-0,271	0,100
Total kolesterol (mg/dl)	-0,041	0,807
Trigliserid (mg/dl)	-0,189	0,255
HRR	0,046	0,784
Test süresi (dk)	0,929	<0,001

Tablo 7. Sağlıklı gönüllülerde egzersiz tolerans testinde ulaşılan MET düzeyi ve KV risk faktörleri arasındaki ilişki

IPAQ: Uluslararası fiziksel aktivite skoru , HRR: Kalp hızı toparlanması (İngilizce)

	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> değeri
Yaş (yıl)	-0,585	<0,001
ASDAS	-0,211	0,203
IPAQ skoru	0,248	0,133
Framingham skoru (%)	-0,316	0,045
Sigara (paket/yıl)	-0,116	0,489
BKİ (kg/m ²)	-0,422	0,008
Bel çevresi (cm)	-0,411	0,010
ESH (mm/saat)	-0,230	0,165
C-reaktif protein (mg/dl)	0,016	0,924
Total kolesterol (mg/dl)	-0,335	0,040
Trigliserid (mg/dl)	-0,583	<0,001
HRR	0,437	0,006
Test süresi (dk)	0,862	<0,001

Tablo 8. Aksiyal SpA hastalarında egzersiz tolerans testinde ulaşılan MET düzeyi ve KV risk faktörleri arasındaki ilişki

HRR: Kalp hızı toparlanması (İngilizce)

Her iki grupta sigara tüketim miktarı ve 10 yıllık KV olay riski arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (kontrol grubu için $r=0,588$, $p<0,001$; aksiyal SpA grubu için $r=0,532$, $p=0,001$). İki grupta da HDL kolesterol düzeyi ve sigara tüketim miktarı arasında ilişki saptanmamıştır (kontrol grubu için $r=-0,185$, $p=0,265$; aksiyal SpA grubu için $r=0,219$ $p=0,186$).

Aksiyal SpA hastaları ASDAS skoru 2,1 in altında olan düşük ve orta hastalık aktivitesi olanlar ve ASDAS skoru 2,1 ve üzeri olan yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahip olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak non-parametrik testlerle incelendi. Düşük ve orta derecede hastalık aktivitesi olanlar 12 kişiyken (%31,6), çoğunluğu yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi olan hastalar oluşturmaktaydı ($n=26$, %68,4). Bu iki grup arasında yaş, hastalık süresi, sigara, serum trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, aterojenik indeks (TK/HDL), BKİ, Framingham skoru (%), fiziksel aktivite düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (total kolesterol, LDL, aterojenik indeks için sırasıyla p değerleri $0,162$, $0,132$, $0,315$). Beklendiği üzere ESH ve CRP değerleri ASDAS skoru $>2,1$ olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Egzersiz testi ile ulaşılan MET düzeyi ve HRR değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Aksiyal SpA hastaları radyografik sakroileit olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı ve non-parametrik testler ile incelendi. 28 hastanın (% 74) ankilozan spondilit, 10 hastanın (%26) ise non-radyografik aksiyal SpA hastası olduğu görüldü. İki grup arasında yaş, HLA-B27 pozitifliği, hastalık aktivitesi (ASDAS ile), ESH, CRP, total kolesterol, LDL, aterojenik indeks (TK/HDL), bel çevresi, açlık kan şekeri açısından anlamlı fark saptanmadı (total kolesterol, LDL, bel çevresi, akş için p değerleri sırasıyla: $0,715$, $0,960$, $0,154$, $0,666$). Hastalık süresi AS grubunda anlamlı olarak daha uzundu. Non-radyografik aksiyal SpA grubunda HDL düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ve BKİ anlamlı olarak daha düşük bulundu. İki grup arasında egzersiz tolerans testi ile ulaşılan MET, test süresi ve HRR değerleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

	Düşük ve orta hastalık aktivitesi (ASDAS<2,1)	Yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi (ASDAS>2,1)	<i>p</i> değeri
N (%)	12 (31,6)	26 (68,4)	
Yaş(yıl)	37,5 (31-48,5)	39,5 (30-48)	0,887
Hastalık süresi (yıl)	4,25 (2-8)	6 (1,75-10)	0,615
Sigara (paket-yıl)	18 (0,9-23)	4,5 (0-14,7)	0,208
ESH	7,5 (5-12)	18,5 (8-33,5)	0,012
CRP	3,9 (2,8-6,8)	8,9 (4,6-17,8)	0,034
TG	97,5 (70-187)	125 (79,5-197,5)	0,572
HDL(mg/dl)	38,5 (35-50)	45 (38-49)	0,405
BKİ	25,7 (23,6-27,8)	25,5 (23-30)	0,900
Framingham skoru %	5,2 (2,7-15)	3,85(1,8-7,9)	0,258
Fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ)	1650 (754-1688)	693 (486-2615)	0,232
Ulaşılan MET	13,4 (10-13,4)	13,4 (10-13,4)	0,323
HRR	24,5 (18-35)	24 (20-28)	0,615
Test süresi (dk)	10,6 (7,8-11,1)	9,9 (7,7-11)	0,432

Tablo 9. Aksiyal SpA hastalarında hastalık aktivitesi ve diğer değişkenlerin ilişkisi
Değerler non-parametrik test ile elde edilen ortanca değerlerdir. Parantez içinde verilen değerler sırasıyla %25, %75 çeyreklik değerleridir.

	AS	nonRG axSpA	<i>p</i> değeri
N (%)	28 (74)	10 (26)	
Yaş(yıl)	41,5 (31-49)	35 (26,5-49)	0,528
Hastalık süresi (yıl)	6 (3,1-13)	0,7 (0,1-3,2)	<0,001
HLA-B27 + (%)	22 (79)	5 (50)	0,087
ASDAS	2,8 (2-3,45)	2,6 (1,6-3,3)	0,539
Sigara (paket-yıl)	10,5 (0-20)	1,75 (0-11,5)	0,152
ESH	12 (7-26)	13,5 (6,5-22)	0,947
CRP	6,45 (3,1-15,7)	7,15 (2,4-11,7)	0,894
TG	113,5 (82,3-194,5)	99 (54-190)	0,486
HDL (mg/dl)	41 (35-46)	50 (43,5-55,5)	0,026
Aterojenik indeks	4,7 (3,7-5,2)	4 (3-5)	0,233
BKİ (kg/m ²)	25,9 (24,3-29,6)	23 (21,2-27,3)	0,030
Framingham skoru %	4,7 (2,5-15,7)	3,25(1,8-7)	0,233
Fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ)	1131 (594-3232)	792 (292-3010)	0,445
Ulaşılan MET	13,4 (10-13,4)	13,4 (9,2-14,3)	0,349
Test süresi (dk)	9,4 (7,5-10,8)	11(9,4-12)	0,104
HRR (atım/dk)	21,5 (18,2-28,7)	25 (22-36)	0,139

Tablo 10. Aksiyal SpA hastalarında radyografik sakroileit olan ve olmayanların karşılaştırılması

Değerler non-parametrik test ile elde edilen ortanca değerlerdir. Parantez içinde verilen değerler sırasıyla %25, %75 çeyreklik değerleridir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, aksiyal spondiloartropati hastalarında egzersiz kapasitesi sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktür ve egzersiz kapasitesi 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme riski ile anlamlı olarak ilişkilidir. Tüm çalışma grubunda yaş, 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme risk skoru, beden kitle indeksi ve bel çevresinin egzersiz kapasitesi ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Ancak, aksiyal SpA hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olarak serum total kolesterol, trigliserid düzeyi ve kalp hızı toparlanması egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur.

Son yıllarda inflamatuvar artrit hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmış olduğunu bildiren çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Romatoid artritteki inflamatuvar süreç aterosklerozdakine benzer olup aterom formasyonu, plak instabilitesi ve trombüs gelişimini içermektedir¹⁵⁵. RA hastalarında KV riskin artmış olduğu artık kabul görmüş olup bunu kanıtlayan çok sayıda yayın mevcuttur¹⁵⁶. Avrupa romatoloji rehberleri bu artmış KV riskin hesaba katılarak hastalık aktivitesinin kontrol edilmesini ve KV risk faktörlerinin azaltılmasını önermektedirler. Ek olarak hastalık süresi 10 yılı geçen, RF ve/veya anti-CCP pozitifliği olan, eklem dışı tutulumu olan RA hastalarında risk modeli ile hesaplanan skorun 1,5 ile çarpılması önerilir¹⁵⁷. Bu rehberlerde KV riskin AS hastalarında da artmış olduğu ve KV risk faktörlerinin azaltılması amacıyla takip edilmelerinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda RA'nın yanısıra AS ve PsA'yı içeren kronik inflamatuvar artritlerle erken ateroskleroz ilişkisini vurgulayan^{157,158} ve AS'de de kardiyovasküler risk ile mortalitenin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{8,153,159}. Spondiloartropatide en yaygın ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olup tüm ölümlerin %40'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir¹⁶⁰. Yapılan son çalışmalarda spondiloartropati hastalarında mortalitenin genel popülasyona kıyasla arttığı bildirilmiştir. Bu artış AS'nin bilinen kardiyak manifestasyonları ile açıklanamamış olup, yaşam tarzı ile ilişkili faktörler, tedavide kullanılan ilaçlar ve kronik inflamasyonun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir¹²⁷.

Genel popülasyonda kardiyorespiratuvar fitnessdaki küçük iyileşmelerin bile KVH'ye karşı koruyucu olduğu ve KVH ilişkili mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

Kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu olan bu etkinin bel çevresi, kan basıncı, trigliserid ve HDL kolesterol düzeyi, insülin duyarlılığı ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile kardiyorespiratuvar (KR) kapasitenin yakın ilişkisi aracılığıyla ortaya çıktığı

düşünülmektedir⁶. Myers ve arkadaşları VO₂peak'deki her 3,5 ml/kg/dk (1 MET) artışın genel sağkalımda %12 artışla ilişkili olduğunu¹⁸⁵, Keteyian ve ark. VO₂peak'deki her 1 ml/kg/dk artışın ölüm riskinde %15 azalma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir¹⁸⁶. Ayrıca inflamatuvar hastalığı olmayan erişkinlerde yüksek KR kapasite, çok sayıda çalışmada düşük sistemik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. Bu bulgular, fiziksel zindeliğin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin anti-inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla olabileceği şeklinde yorumlanabilir¹⁸⁷.

Ankilozan spondilitli hastalarda KR kapasiteyi araştıran kontrollü çalışmalar mevcuttur ancak sonuçları çelişkilidir^{6,3,191-194}. Bildiğimiz kadarıyla İngilizce literatürde AS'li hastalarda egzersiz kapasitesinin KV risk faktörleri ile ilişkisini araştıran yalnızca bir çalışma mevcuttur⁶.

Elliot ve ark. çalışmalarında yalnızca 6 AS'li erkek ile 6 yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve ulaşılan VO₂max değerlerinin AS'lilerde anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir¹⁹¹. Benzer sonuçlar yaklaşık olarak 20 AS hastası ve 20 kontrolün dahil edildiği Carter ve ark. ile Özdemir ve ark.'ın çalışmalarıyla da elde edilmiştir^{192,193}.

AS'li hastalarda aerobik kapasiteyi kısıtlayan faktörleri araştıran Carter ve ark., AS'de VO₂max ile ölçtükleri aerobik kapasitenin kontrollere kıyasla azalmış olduğunu görmüş (25,2±1,4 vs. 33,1±1,6 ml/kg/dk) ve aerobik kapasiteyi etkileyen en önemli faktörün azalmış periferik kas gücü ve kas kitlesi, yani kondisyon kaybı olduğunu bildirmiştir¹⁹².

Özdemir ve ark. çalışmalarında AS hastalarının kontrollere kıyasla ETT'de anlamlı olarak daha düşük iş yüküne eriştikleri ve test sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmiştir.

Aerobik kapasitenin göstergesi olan VO₂max değerlerinin AS'de kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (21,6±4,8 vs. 24,5±3,9 ml/kg/dk)¹⁹³. Bu iki

çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla uyumlu olmakla birlikte, bu çalışmalarda bizimkine kıyasla kontrol ve hasta grubu arasında aerobik kapasite farkı daha azdır.

Çalışmamızda ergospirometri sistemi olmadığından, ulaşılan MET değerleri yaklaşık değerleri yansıtmaktadır, ancak yine de iki grup arasında çarpıcı bir fark mevcuttur

(ortalama fark 2,2 MET, tahmini VO₂max farkı 7,7 ml/kg/dk). Bunun nedeni iki

çalışmada da egzersiz tolerans testlerinin bizim çalışmamızdan farklı olarak bisiklet

ergometresi ile yapılmış olması olabilir. Bisiklet çoğu bireyin alışık olmadığı bir egzersiz türüdür ve test, bacak yorgunluğundan dolayı kardiyopulmoner son noktaya ulaşmadan

sonlanabilir. Bisiklet testinin en önemli dezavantajı bu zamanından önce sonlanmadır ve

egzersiz kapasitesinin kıyaslandığı çalışmalarda evrensel dil kullanılması açısından önem arz etmektedir. Ayrıca yürüyüş ile yapılan egzersiz testleri en fizyolojik testler olup bisiklete göre daha fizyolojik bir stres uyguladığından daha sağlıklı veriler elde edilebilir²⁰⁴. Bununla birlikte, küçük örnekleme sahip olsalar da, bu kontrollü çalışmaların bizim çalışmamızla uyumlu olan sonuçları önemlidir.

Seçkin ve ark. 2000 yılında AS hastalarında pulmoner fonksiyon ve egzersiz toleransı arasındaki ilişkiyi kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında, solunum fonksiyon testleri azalmış olmasına rağmen, egzersiz tolerans testi sonuçlarında iki grup arasında algılanan zorluk derecesi hariç anlamlı fark bulmamışlardır¹⁹⁴. Ayrıca fiziksel aktivite düzeyi açısından AS'lerle kontroller arasında anlamlı fark bulmadıklarını belirtmişlerdir. Bu bulguları, göreceli aktif yaşam stili olduğu saptanan AS grubu katılımcılarının, orta düzeyde fiziksel aktivitenin devamı ile egzersiz kapasitelerinin korunması ve böylece göğüs duvarı hareketlerinin limitasyonundan etkilenmemesi şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda aksiyal SpA hastalarının fiziksel aktivite düzeyinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla ortalama IPAQ skoru 2525 ± 3136 , 1851 ± 2167 ; $p=0,279$). Ancak buna rağmen aksiyal SpA hastalarının egzersiz kapasitesi kontrollere kıyasla anlamlı derecede azalmış bulunmuştur. Hatta fiziksel aktivite düzeyinin etkisi varyans analizi ile ortadan kaldırıldığında iki grup arasındaki bu egzersiz kapasitesi farkının anlamını koruduğu görülmüştür (Tablo 6). Korelasyon analizlerinde sağlıklı kontrollerde beklendiği gibi fiziksel aktivite düzeyi ile egzersiz kapasitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, aksiyal SpA hastalarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 7 ve 8). Bu bulgular, Seçkin ve ark.'ın bulgularının aksine, aksiyal SpA hastalarında egzersiz kapasitesinin fiziksel aktivite düzeyinden çok fazla etkilenmediği, yüksek düzeyde fiziksel aktivite düzeyinin dahi egzersiz kapasitesini korumakta yeterli olmadığını düşündürmektedir. Egzersiz testinin bizim çalışmamız gibi koşu bandı ile Bruce protokolü kullanılarak yapıldığı bu çalışmadaki farklı bulgular, örneklemlerinin göreceli olarak küçük olmasından da kaynaklanabilir (20 erkek AS ve 20 kontrol).

Ankilozan spondilitli hastalarda ileri yaş, erken başlangıç yaşı, düşük eğitim seviyesi, kadın cinsiyet, periferik artrit varlığı, komorbidite, sigara, yüksek ağrı düzeyi ve depresyon azalmış fiziksel aktivite ile ilişkili bulunmuştur¹⁸¹. Kronik inflamasyona ek olarak hastalık aktivitesi, ağrı ve yorgunluktan dolayı azalmış fiziksel aktivite AS-ilişkili KVH' da rol oynuyor olabilir^{160,182}. ABD'li erişkinlerde fiziksel aktivite ve inflamasyon ilişkisinin

araştırıldığı bir çalışmada fiziksel aktivitenin CRP düzeylerinde azalmayla birlikte inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir¹⁸³. 2011’de Norveç’te AS’lilerde fiziksel zindeliği araştıran bir çalışmada ve 2013 yılında İsveç’te yapılan bir çalışmada AS ve kontrol grubu arasında, bizim çalışmamızla uyumlu şekilde, fiziksel aktivite açısından anlamlı fark bulunmamıştır^{3,9}. AS’de tedavinin temelinde egzersiz olması gerektiği düşünüldüğünde bu şaşırtıcı bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da aksiyal SpA ve sağlıklı kontroller arasında fiziksel aktivite düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ancak aksiyal SpA hastalarının kontrollere göre daha aktif olma eğiliminde oldukları görüldü (Tablo 5). Hastalarımızın ortalama hastalık süreleri 8 yıl olup, 6 dakika yürüme testinde performansı alt sınırın üstünde olan, dolayısıyla göreceli olarak kötü fonksiyonel sonucu olmayan, ETT’ne uyum sağlayabilecek hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu durum seçim biasına yol açarak fiziksel aktivite düzeyleri arasında fark bulunmamasına yol açmış olabilir.

Halvorsen ve arkadaşları AS’de fiziksel zindeliği ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, hasta grubunda kontrollere kıyasla daha düşük kardiyorespiratuvar kapasiteye işaret eden, egzersiz tolerans testinde 2,7 ml/kg/dk daha düşük VO₂peak değerleri olduğunu bildirmiştir³. Ayrıca hastalık aktivitesinin KR fitness ve kas gücü ile ters orantılı olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir. Fiziksel aktivite düzeyine göre düzenleme yapıldıktan sonra hastalık aktivitesi ve kardiyorespiratuvar fitness arasındaki bu ilişkinin anlamlı olmadığı görülmüş, aktif hastalığı olan hastaların fiziksel olarak daha az aktif olmasının etkisi şeklinde yorumlanmıştır³. Bahsettiğimiz diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da³ iki grup arasında elde edilen aerobik kapasite farkı, bizim gözlemlediğimiz farktan daha düşüktür. Örneklem büyüklüğü bizimkine kıyasla daha büyük olan bu çalışmada (149 AS hastası, 133 kontrol) elde edilen sonuçlar şüphesiz büyük klinik önem taşımaktadır. Ancak bizim çalışmamızla iki grup arasındaki çarpıcı aerobik kapasite farkına (ortalama fark 2,2 MET, tahmini VO₂max farkı 7,7 ml/kg/dk) kıyasla ılımlı bir fark söz konusudur (ortalama VO₂max farkı 2,7 ml/kg/dk). Bu çalışmada, bizim çalışmamızın tersine, hastalık aktivitesi ve dolaylı olarak da fiziksel aktivite düzeyi ile AS’deki egzersiz kapasitesi arasında ilişki olduğu savunulmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğunluğunun (n=26, %68) yüksek ve çok yüksek (ASDAS≥2,1) hastalık aktivitesine sahip olmasına rağmen ne ASDAS skoru, ne de ESH ve CRP düzeyleri ile egzersiz kapasitesi arasında korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca hastalar ASDAS skorlarına göre düşük-orta (ASDAS<2,1) ve yüksek-çok yüksek (ASDAS≥2,1) hastalık aktivitesi olanlar şeklinde iki gruba

ayrıldığına, aralarında ne 10 yıllık KV risk ne de ETT ile ulaşılan MET düzeyi, test süresi ve HRR açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 5).

ASDAS büyük oranda hastanın bildirimlerine dayalı bir kompozit ölçektir ve objektif inflamasyon bulgusu olarak yalnızca CRP kullanılmaktadır⁷⁹. ASDAS geçerliliği dünya çapında kabul görmüş bir ölçek olmakla birlikte CRP'si normal ya da çok düşük (<2 mg/dl) olan hastalarda ASDAS-CRP'nin gerçek hastalık aktivitesini yansıtmayacak şekilde düşük hesaplanabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle en düşük CRP değeri olarak 2 mg/dl ile hesaplama öneren bir çalışma yayınlanmıştır⁸². Hastalarımızın 13'ünde (%34,2) CRP düzeylerinin normal (<5 mg/dl) olduğu düşünüldüğünde hastalık aktivitesi ile egzersiz kapasitesi arasında ilişki bulunamamış olması bu kısıtlılıktan etkilenmiş olabilir. Ek olarak tüm hastalık aktivitesi ölçekleri hastanın inflamatuvar yükünden çok, belirli bir zaman dilimindeki hastalık aktivitesini yansıtmaktadır. Bu ölçekler, biyolojik ilaç kullanan hastaların bildirdikleri hastalık aktivitesinin medikasyon takviminin farklı günlerinde değişmesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Hastalığın ve sistemik inflamasyonun egzersiz kapasitesi ve KV risk üzerine olan etkisi ise muhtemelen kümülatif olup, artmış KV risk ve azalmış KR zindeliğe kronik düşük düzeydeki sistemik inflamasyon neden olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hastalık aktivitesi ve 10 yıllık KV risk ya da KR zindelik parametreleri arasında ilişki bulunamamış olabilir. Ayrıca hasta popülasyonumuz, toplumdaki aksiyal SpA heterojenliğini yansıtır şekilde değişik hastalık aktivitelerine sahip, radyografik sakroileiti olan ve olmayan hastalardan oluşmakla birlikte örneklem büyüklüğümüzün görece küçük olması, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesinin nedeni olabilir. Bugüne dek yapılmış çalışmalarda yalnızca radyografik sakroileiti olan yerleşmiş AS'li hastalarla çalışılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hasta popülasyonunun %26'sının (n=10) radyografik sakroileiti olmayan nonRG aksiyal SpA olduğu görülmüştür. Bu popülasyon farklılığı da hastalık aktivitesi ile egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir. Bu konunun aydınlanabilmesi için daha fazla sayıda AS ve nonRG aksiyal SpA hastasını içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda aksiyal SpA hastaları radyografik sakroileiti olan ve olmayan olarak ayrıldığına beklendiği gibi AS hastalarının hastalık süreleri daha uzundu (Tablo 10). Literatürde yeni tanı alan aksiyal SpA hastalarında nonRG aksiyal SpA/AS oranının semptom süresi, hasta seçim kriterleri, MRG ulaşılabilirliğine göre %23-80 arasında değiştiği, semptom süresi uzadıkça AS oranının arttığı bildirilmektedir⁴. 2012 yılında yayınlanan uluslararası çok merkezli RADAR çalışmasında ortalama hastalık süresi 7

yıldan uzun olan aksiyal SpA hastalarında nonRG aksiyal SpA oranı %23 olarak bildirilmiştir³⁶. Çalışmamızda ortalama hastalık süresi 8 yıl olup ($8\pm 9,6$), literatürle uyumlu şekilde nonRG aksiyal SpA oranı %26'ydı ve hastalık aktivitesi iki grupta benzerdi^{14,40} (Tablo 10). İlginç olarak HDL düzeyi, AS hastalarında radyografik sakroileiti olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ve AS hastalarında BKİ anlamlı olarak daha yüksekti. AS hastalarında HDL düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğuna dair yayınlar mevcut olmakla birlikte^{158,163} bildiğimiz kadarıyla literatürde AS hastalarıyla nonRG aksiyal SpA hastalarını kardiyovasküler risk faktörleri yönünden inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Sigara içme oranının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da non-radyografik hastalara göre AS'de daha yüksek olduğu görülmektedir ve HDL düzeylerinin düşüklüğü sigara ile ilişkili olabilir. Sigaranın ayrıca radyografik progresyonu hızlandırdığına dair çalışmalar düşünüldüğünde¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ HDL'nin radyografik progresyonla ilişkisini araştıran ileri çalışmalar aydınlatıcı olabilir. Sağlıklı erişkinlerde KR zindeliğin KV risk faktörleri ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur ve KVH ile mortaliteye karşı koruyucu etkisini bu faktörler aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir^{184,212}. Halvorsen ve ark. AS'li hastalarda KR fitness ve KV risk faktörlerinin ilişkisini araştıran 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında 126 AS hastası, 111 sağlıklı gönüllüyü incelemişlerdir⁶. AS'li hastalarda yaş ve eğitim seviyesine göre düzeltilindiğinde kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük KR fitness saptamışlardır (VO_2 peak ortalama fark $-2,3$ ml/kg/dk). Bu çalışmada iki grup saptanan egzersiz kapasitesi ortalama fark değeri, bizim çalışmamızda saptadığımız farka kıyasla düşüktür (Tablo 6) ve hasta grubu kontrol grubundan anlamlı olarak daha gençtir (ortalama yaş \pm SD sırasıyla $47,9\pm 10,8$, $52,1\pm 11,1$, $p<0,01$). Egzersiz kapasitesi yaş, cinsiyet, kas kütlesi, BKİ gibi değerlerden etkilenen bir parametredir. Yaş bunların içerisinde belirleyiciliği en yüksek olandır, öyle ki, yaşa göre beklenen MET ve VO_2 max değerleri farklıdır²⁰⁶. Yapılan varyans analizlerine rağmen, bizim çalışmamızdakine kıyasla ılımlı denebilecek egzersiz kapasitesi farkı saptanması, bu çalışmada AS grubunun kontrollerden genç olmasından kaynaklanabilir. Ek olarak, hem AS, hem de kontrol grubunda artmış KV kapasite, kardiyovasküler risk faktörlerinin azlığı ile ilişkili bulunmuştur⁶. Ancak, sağlıklı erişkinlerdeki kan basıncı ve HDL kolesterol ile kardiyorespiratuvar fitness arasındaki anlamlı ilişki, AS hastalarında gözlenmemiştir. AS hastalarında ve kontrollerde KR fitness ve düşük BKİ, bel çevresi, trigliserid, CRP ile ESH düzeyi değerleri anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.⁶ Bu çalışmayla uyumlu olarak biz de, her iki grupta yaş, 10 yıllık KV olay

riski, BKİ, bel çevresi ile egzersiz kapasitesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık (Tablo 7 ve 8). Tutarlılık gösteren bu bulgular sağlıklı kontroller gibi aksiyal SpA'da da metabolik sendrom riski azaldıkça KR zindeliğinin arttığı şeklinde yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerden farklı olarak aksiyal SpA grubunda, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile KR fitness arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 8). Trigliserid düzeyinde daha belirgin olduğu dikkati çeken bu ilişki, Halvorsen ve ark.'ın bulguları ile uyumludur. Halvorsen ve ark. da benzer şekilde aksiyal SpA hastalarında ve ek olarak sağlıklı kontrollerde de trigliserid düzeyi ve KR fitness arasında anlamlı ve ters orantılı ilişki bulmuşlardır (p=0,03). Bizim çalışmamızda HDL ve egzersiz kapasitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Yakın zamanda Hsieh ve ark. 42 AS hastasında aerobik kapasitenin pulmoner fonksiyon ve hastalık özellikleriyle olan ilişkisini 42 yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrole karşılaştırarak araştırmışlardır. Bizim bulgularımızla uyumlu şekilde, AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla aerobik kapasitenin anlamlı oranda azalmış olduğunu bildirmişlerdir²¹³. AS'li hastalarda VO₂peak değerlerinin kontrollere kıyasla %13 azalmış olup, ulaşılan MET ve watt cinsinden yapılan iş değerleri AS grubunda anlamlı oranda düşük bulunmuştur (ortalama fark yaklaşık 1 MET). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, SFT değerlendirmesinin yapıldığı bu çalışmada AS'de aerobik kapasitenin FVC, göğüs ekspansiyonu ve BASFI ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın tersine iki grup arasında sigara açısından fark saptanmamış. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde, AS hastalarında egzersiz alışkanlığı ve sigara tüketimi egzersiz kapasitesi üzerine etkili bulunmamıştır²¹³.

Bu bulgular, AS hastalarının kardiyovasküler egzersize verdiği yanıtın romatizmal hastalığı olmayan erişkinlerden farklı olabileceği şeklinde yorumlanabilmekle birlikte bu ilişkinin netliğe kavuşması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde AS hastalarında artmış metabolik sendrom sıklığı ve düşük HDL düzeyleri bildirilmiş olup, özellikle düşük HDL önemli bir KV risk faktörüdür ve bu hastalarda koroner olayların oluşmasında payı olabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı erişkinlerde HDL düzeyinde %1'lik artışa kardiyak olaylarda %2'lik düşüşün eşlik ettiği bildirilmiştir¹⁶⁷. HDL aterosklerozdan koruyucu etkisini çok sayıda mekanizma üzerinden göstermektedir. Aterom plağından karaciğere kolesterol transportundaki rolünün yanında, LDL'yi daha az aterojenik hale getiren antioksidan ve endotelial hücrelerde adezyon molekül ekspresyonunu inhibe eden antiinflamatuvar etkileri mevcuttur¹⁶⁷. Bizim

çalışmamızda aksiyal SpA hastalarında HDL kolesterol düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (ortalama fark – 5,605; p=0,024) (Tablo 5). Ankilozan spondilit hastalarında KV parametreleri inceleyen kontrollü bir çalışmada, AS’de HDL düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ¹⁶⁸. ESH’de 30 mm/saat’lik artış total kolesterolde %6, HDL kolesterolde ise %11’lik düşüşle, CRP düzeyindeki 30 mg/dl’lik artış total kolesterolde %3,8 ve HDL kolesterolde %5,7’lik düşüşle ilişkili bulunmuştur. IL-6 ve CRP düzeyine göre düzenleme yapıldıktan sonra ise HDL dahil diğer KV risk faktörlerindeki farkın artık anlamlı olmadığı görülmüştür. Başka çalışmalarda da bu ilişki doğrulanmış ve HDL’deki bu düşüş, yüksek CRP düzeyine sahip AS’li hastalarda anti-inflamatuvar apoprotein A1’in serum amiloid A ile yer değiştirmesi ile ilişkili bulunmuştur ^{163,169}. Halvorsen ve ark.ın çalışmasında da benzer şekilde hem AS, hem de kontrol grubunda inflamatuvar belirteçler ve KR fitness arasında negatif korelasyon saptanmıştır ⁶. Bu bulgular AS’deki HDL düşüklüğüne neden olan primer faktörün sistemik inflamasyon olduğunu düşündürmektedir. İnflamasyonun ateroskleroz gelişimine katkıda bulunarak, KV hastalık gelişiminde oynadığı kilit rol ve KV risk faktörlerini güçlendirici etkisi düşünüldüğünde ¹⁵⁷ bu beklenen bir sonuç olmakla birlikte, bizim çalışmamızda bu ilişki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda aksiyal SpA grubundaki HDL düşüklüğü, sigara içiminin bu grupta daha yüksek olmasından kaynaklanabilir ancak bu ilişki korelasyon analizinde anlamlı olarak gösterilememiştir. Diğer çalışmalarda elde edilen bulgular, bizim çalışmamızdaki bulgularla birlikte yorumlandığında, aksiyal SpA’da KV riskin artmış olduğu açıktır ve HDL düşüklüğü bu riskde rol oynuyor gibi görünmektedir. Ancak inflamasyonun şiddeti ile artmış KV risk arasında diğer çalışmalarda saptanan ilişki bizim çalışmamızda gözlenmemiştir (Tablo 9). Bu, çalışmaya katılan hasta sayısının göreceli olarak az olmasından ya da kullandığımız hastalık aktivitesi ölçeği ve diğer belirteçlerin inflamasyonu yeterince yansıtmamasından kaynaklanıyor olabilir. İnflamasyonun egzersiz kapasitesi üzerine etkisi ise halen tartışmaya açık görünmektedir, farklı hastalık aktivitelerine sahip daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda sigara içme oranı ve sigara tüketim miktarının, aksiyal SpA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 5). Sigara ateroskleroz ve KVH gelişiminde doz bağımlı etkisi iyi bilinen bir risk faktörüdür ¹⁶⁰. AS oluşumunda sigaranın rol oynamadığı ancak sigaranın AS’de daha kötü klinik, fonksiyonel ve radyografik sonuçlarla ilişkili olduğu birçok çalışma ile doğrulanmıştır ¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Bizim

çalışmamızda da, radyografik sakroileiti olan hastalarda sigara tüketim miktarı ortalama değeri, olmayanlara göre yüksekti ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10). Bunun nedeni, hasta sayısının azlığı olabilir. 2013 yılında İsveç'te yapılan bir çalışmada sigara içme ve fiziksel aktivite düzeyi açısından AS ve genel popülasyon arasında anlamlı fark saptanmazken⁹, Yunanistan'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada AS ve PsA'yı içeren SpA hastalarında genel popülasyona kıyasla sigara içiciliği çok yüksek bulunmuştur, bu oran kontrol grubunda %11 iken, AS'de %61 olarak bildirilmiştir¹⁵⁸. Bizim çalışmamızda sigara içme oranları aksiyal SpA grubunda %63, kontrollerde ise %29 olup bu çalışmayla benzerdir (Tablo 5). Korelasyon analizinde sigara tüketimi, her iki grupta da egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak komponentlerinden biri sigara olan Framingham skoru ile hesapladığımız 10 yıllık KV olay riski, her iki grupta egzersiz kapasitesi ile ters orantılı olarak anlamlı ilişki içindedir (Tablo 7 ve 8). Ayrıca korelasyon analizinde sigara tüketim miktarı ile 10 yıllık KV olay riski arasında, beklendiği gibi, anlamlı pozitif korelasyon vardır. İki grup arasındaki egzersiz kapasitesi farkı sigara, yaş ve fiziksel aktivite düzeyine göre düzeltilerek incelendiğinde ise, aksiyal SpA hastalarında bulunan belirgin egzersiz kapasitesi düşüklüğünün anlamlılığını koruduğu görülmüştür (Tablo 6). Bu bulgular göz önüne alındığında, aksiyal SpA hastalarındaki artmış KV riskte sigaranın büyük ölçüde payı olduğu açıktır. Egzersiz kapasitesi üzerinde ise tek başına direkt olarak olmasa da, diğer risk faktörleriyle birlikte olumsuz etkileri olduğu yönünde kanıtlar vardır. Aksiyal SpA hastalarındaki kardiyovasküler, pulmoner ve fonksiyonel kötü sonuçları düşünüldüğünde, sigara içme davranışının bu denli yaygın olması endişe vericidir. Bu davranışa neden olan faktörleri araştıran çalışmalar yapılması, hasta eğitimine önem verilmesi ve sigara bırakma konusunda hastaların desteklenmesi gerekmektedir.

Kalp hızı toparlanması (HRR) egzersizi takiben vagal tonusun reaktivasyonu ile kalp hızındaki düşüştür ve anormal HRR kalbin otonomik disfonksiyonuna işaret eder²⁰⁶. Yaş, KAH ve sol ventrikül disfonksiyonuna göre düzeltme sonrası bile tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir öngörücü olduğu bildirilmiştir^{144,145,203}.

Ankilozan spondilitli hastalarda otonomik fonksiyon bozukluğuna işaret eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır, bunların bir kısmında bizim çalışmamızda olduğu gibi HRR indeksi kullanılmıştır. Toussiroot ve ark., AS'li hastalarda otonomik bozukluklara dikkat çektikleri çalışmalarında, AS'li hastaların kalp hızlarında normal bireylere göre küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Yazarlar bu otonomik disfonksiyonun

prognozu negatif yönde etkileyen ileti bozukluklarına ve aritmilere neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir ¹⁴⁷. Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, otonomik fonksiyonları belirlemede kalp hızı değişkenliği (HRV) kullanılmış ve AS'li hastalarla normal bireyler arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın bilinen kısıtlılıkları, hasta grubunun oldukça genç olması ve büyük bir kısmının otonomik disfonksiyonun ilerlemesini durdurabilecek anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi görmüş olmalarıdır ¹⁴⁸. Kaya ve ark.'nın 28 AS hastasında kalp hızı toparlanma indeksi (HRR) ile otonomik kardiyak fonksiyonları araştırdıkları çalışmalarında HRR ve HRV, AS'lilerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ¹⁴⁶. Borman ve ark., 20 AS'li hastada elektrofizyolojik ve klinik olarak otonomik fonksiyonları araştırmışlardır. Kalp hızı değişkenliği (HRV), ayakta durmaya kalp hızı cevabı (HRS), ortalama RR interval değişkenliği değerleri, AS grubunda anlamlı olarak düşük saptanmış, otonomik fonksiyonun klinik belirteçleri BASDAI ile daha aktif hastalığa sahip AS hastalarında daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, Borman ve ark.'ın yaptığı çalışmada, AS'li hastalarda semptom olmasa bile subklinik parasempatik disfonksiyon varlığı ortaya konulmuştur ¹⁴⁹.

Yakın zamanda Kaya ve ark. 51 AS'li hastada ve 50 sağlıklı kontrolde, bizim çalışmamız gibi Bruce protokolü ile koşu bandı egzersiz testi sonrası HRR ile otonomik disfonksiyonu araştırmış ve tüm HRR indekslerinde (1.-5. dakika) AS grubunda anlamlı düşüklük saptamıştır. Bunun yanında egzersiz fonksiyonel kapasitesinin de (MET) sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür (ortalama fark yaklaşık 2,4 MET) ¹⁵⁰. Egzersiz kapasitesi ölçümü bizim çalışmamızda olduğu gibi ergospirometrik ölçüm olmadan yapılan bu çalışmada elde edilen iki grup arasındaki MET farkının, bizim elde ettiğimize yakın değerde olması dikkat çekicidir. Kaya ve ark.'ın yaptığı çalışmada toparlanma fazının 1. dakikasındaki HRR indeksi 24,8 atım/dk olup, sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak düşüktür (ortalama fark yaklaşık 10 atım/dk) ¹⁵⁰. Bizim çalışmamızda ise aksiyal SpA ve kontrol grubu arasında HRR değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kaya ve ark. DM, nörolojik bozukluğu olan ya da sigara içen hastaları HRR değerlerini etkileyeceğinden çalışmadan dışlamış olmaları, iki grup arasındaki bu dikkate değer HRR farkına büyük olasılıkla katkıda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise çalışmanın farklı amacından dolayı hasta seçiminde bu kriterler göz önünde bulundurulmamıştır. Ayrıca hastalarımızın büyük çoğunluğu (%84, n=32) beklendiği üzere anti-inflamatuvar tedavi altındadır (NSAİİ ve anti-TNF α kullananlar sırasıyla %47, n=18; %37, n=14) ve otonomik disfonksiyon ilerlemesi engellenmiş olabilir. Bu nedenlere ek

olarak hasta sayısının görece azlığından dolayı aksiyal SpA hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyonun varlığı desteklenememiş olabilir. HRR prognostik önem arz eden bir belirteç olup aksiyal SpA hastalarında, tercihen yeni tanı almış ve henüz tedavi başlanmamış hasta popülasyonunda, HRR'nin incelendiği daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

2005 yılında Mora ve ark. 20 yıl takip süreli toplum bazlı prospektif kohortlarının sonuçlarını yayınlamış, Framingham risk skoru (FRS) ile hesaplanan 10 yıllık KV olay riski düşük olan bireylerde dahi, düşük HRR/düşük MET düzeyini KVH ölümü relatif riskinde artış ile ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir. FRS %20'nin altında olan asemptomatik bireylerin risk skorlarına EKG'siz ETT ile ulaşılan MET düzeyi ve HRR değerinin eklenerek risk değerlendirilmesinin daha sağlıklı yapılacağını savunmuşlardır²⁰¹. Bu iki basit, non-invaziv egzersiz ölçütünün değerlendirilmesi ile FRS değeri %6-19 arasında olan bireylerin önemli bir kısmının aslında yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgularla birlikte düşünüldüğünde, asemptomatik aksiyal SpA hastalarının KV değerlendirmesi için bu yöntem uygulanabilir ve mantıklı görünmektedir.

Niedermann ve arkadaşları AS'li hastalarla yaptıkları bir kontrollü çalışmada KV egzersiz programının KV fitness ve hasta tarafından hissedilen hastalık aktivitesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. 3 aylık takip sürecinin sonunda, haftada 3 kez düzenli KV egzersiz yapan grupta, kontrol grubuna kıyasla KV zindelikte anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca KV egzersiz grubundaki hastaların BASDAI periferik ağrı alt skorunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüş izlenmiştir⁷. Ayrıca yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derlemede, aksiyal SpA hastalarında aerobik egzersizlerin esneklik egzersizlerine eklenmesinin kardiyovasküler sonuçlarla birlikte hastalık ilişkili klinik sonuçlarda iyileşme ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir²¹⁴.

Avrupa romatoloji rehberleri AS'de artmış KV riskin hesaba katılarak hastalık aktivitesinin kontrol edilmesini ve KV risk faktörlerinin azaltılmasını önermektedirler¹⁵⁷. Bu rehberlerde KV riskin AS hastalarında da artmış olduğu ve KV risk faktörlerinin azaltılması amacıyla takip edilmelerinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular düşünüldüğünde, Türk aksiyal SpA popülasyonunda da bu öneriler dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri ergospirometrik ölçüm içermemesi sonucu elde edilen MET değerlerinin bilgisayar ile entegre sistem tarafından otomatik olarak hesaplanan ve maksimum O₂ tüketimini yansıtan yaklaşık değerler olmasıdır. Ergospirometrik ölçümle elde edilen VO₂ max değeri ETT ile elde edilen en değerli parametre olup, şüphesiz daha sağlıklı klinik bilgi vermektedir. Ancak çalışmamızda ergospirometrik ölçümden bağımsız olarak egzersiz kapasitesini yansıtan test süresi parametresinde de MET değerlerine paralel şekilde, aksiyal SpA grubunda anlamlı düşüklük vardır. Tüm korelasyon analizlerinde ulaşılan MET ile ortaya konan anlamlı ilişkiler, test süresi ile de gözlenmiştir. Bu nedenle aksiyal SpA ve kontrol grubu arasında elde ettiğimiz belirgin egzersiz kapasitesi farkının dikkate değer olduğunu düşünmekteyiz. Hasta sayımızın bazı çalışmalara göreceli olarak az olması, bu çalışmalarla çelişkili olan sonuçlara neden olmuş olabilir. Daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği yeni kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız aksiyal SpA hastalarında kardiyorespiratuvar kapasiteyi araştıran az sayıda çalışmadan biridir ve bildiğimiz kadarıyla KR kapasite ve kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisini araştıran ikinci çalışmadır. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun, toplumdaki aksiyal SpA hasta popülasyonunu yansıtır şekilde farklı hastalık aktivitelerine sahip, radyografik sakroileiti olan ve olmayan hastaları da içeren, kontrollü bir çalışma olması çalışmamızı kuvvetli ve özgün kılmaktadır.

6. SONUÇLAR

Aksiyal spondiloartropati hastalarında kardiyorespiratuvar kapasite ile kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisinin incelendiği bu çalışmada aksiyal spondiloartropati hastalarında egzersiz kapasitesinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Egzersiz kapasitesi 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme riski ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Tüm çalışma grubunda yaş, 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme risk skoru, beden kitle indeksi ve bel çevresinin egzersiz kapasitesi ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu saptandı. Ancak, aksiyal SpA hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olarak serum total kolesterol, trigliserid düzeyi ve kalp hızı toparlanması egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulundu.

Bu sonuçlara göre aksiyal SpA hastalarında azalmış egzersiz kapasitesi, artmış olan KV risk ile ilişkili görünmektedir ve bu hastaların KV değerlendirmesinde bu amaçla egzersiz testi kullanılabilir. Ayrıca sağlıklı popülasyonda olduğu gibi metabolik sendrom riskinin azlığı, daha iyi bir egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir. Ancak bu hastalarda KR kapasite ve klasik KV risk faktörleri arasındaki ilişki henüz tüm yönleriyle açıklığa kavuşmamıştır. İnflamasyonun etkisi, hastalığın kardiyovasküler sistem manifestasyonları ve hastalık ile ilişkili diğer faktörler düşünüldüğünde bu ilişki aksiyal SpA hastalarında genel popülasyondan farklı gibi görünmektedir. Geleneksel ve yeni KV risk faktörleri ile KR zindeliğinin ilişkisine ek olarak aksiyal SpA hastalarında azalmış egzersiz kapasitesinin nedenlerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyovasküler hastalık riskinin yükseldiğine dair güçlü kanıtlar olan aksiyal SpA hastalarının KV risk değerlendirmesi rutin değerlendirmenin bir parçası haline gelmelidir. KV değerlendirme için Framingham risk skoru ve egzersiz tolerans testi ile elde edilen verilerin kullanılması mantıklı ve klinik pratikte uygulanabilir görünmektedir. Böylece KV hastalıklardan primer korunma ve uygun tedavi mümkün olabilir. Ayrıca aerobik egzersizlerin bu hastaların tedavisinin temelini oluşturması gereken rehabilitasyon programına eklenmesi gerekmektedir. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon hekimleri tarafından egzersiz reçete edilirken yalnızca esneklik egzersizleri değil, kardiyovasküler zindeliği arttırıcı egzersizler de reçete edilmeli ve hastalar KV risk faktörlerinin azaltılması için bilgilendirilmeli ve desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Kiltz U, Heijde D Van Der, Boonen A, Braun J, Braun J. The ASAS Health Index (ASAS HI) – a new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis. :105-108.
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-90. doi:10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
3. Halvorsen S, Vøllestad NK, Fongen C, et al. Physical fitness in patients with ankylosing spondylitis: comparison with population controls. *Phys. Ther.* 2012;92(2):298-309. doi:10.2522/ptj.20110137.
4. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51. doi:10.1002/art.37803.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68 Suppl 2(May):ii1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018.
6. Halvorsen S, Vøllestad NK, Provan SA, et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013;65(6):969-76. doi:10.1002/acr.21926.
7. Niedermann K, Sidelnikov E, Muggli C, et al. Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013;65(11):1844-52. doi:10.1002/acr.22062.
8. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012;14(5):415-21. doi:10.1007/s11926-012-0270-6.
9. Sundström B, Johansson G, Johansson I, Wållberg-Jonsson S. Modifiable cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2013;33(1):111-7. doi:10.1007/s10067-013-2410-4.
10. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231933>. Accessed November 14, 2014.
11. Rudwaleit M, Khan M a, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8. doi:10.1002/art.20990.
12. Berg R Van Den, Heijde DMFM Van Der. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria A guide for practicing physicians. 2010;120(11).

13. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Bennett AN. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(4):381-7. doi:10.1097/BOR.0b013e328339381e.
14. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012;64(9):1415-22. doi:10.1002/acr.21688.
15. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1356-65. doi:10.1002/1529-0131(200006)43:6<1356::AID-ANR20>3.0.CO;2-Y.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(6):777-83. doi:10.1136/ard.2009.108233.
17. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: Yesterday and Today. *Med. Hist.* 1980;24(01):60-69. doi:10.1017/S0025727300039788.
18. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). *Rheumatology* 2002;41(8):942-943. doi:10.1093/rheumatology/41.8.942.
19. HART FD, ROBINSON KC. Ankylosing spondylitis. *Q. J. Med.* 1949;18(71):217-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18147590>. Accessed November 15, 2014.
20. BOLAND EW. Rheumatoid spondylitis: clinical features and current methods of treatment. *Bull. Rheum. Dis.* 1952;2(6):11-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14905177>. Accessed November 15, 2014.
21. BLUMBERG B, RAGAN C. The natural history of rheumatoid spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 1956;35(1):1-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13296651>. Accessed November 15, 2014.
22. BAKER LD. The diagnosis and care of Marie-Strümpell arthritis. *Postgrad. Med.* 1954;15(5):428-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13155286>. Accessed November 15, 2014.
23. TURNEY HF. Ankylosing spondylitis. *Proc. R. Soc. Med.* 1952;45(2):57-62. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1987420&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 15, 2014.
24. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4604133>. Accessed November 10, 2014.

25. Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, et al. Ankylosing spondylitis and HLA B27. 1980;(29):1978.
26. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1990;57(2):85-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181618>. Accessed November 15, 2014.
27. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1930310>. Accessed November 15, 2014.
28. De Rycke L, Maas M, Tak PP, Baeten D. "MRI-tis" in the early diagnosis of axial SpA: issues and limitations. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6(11):666-9. doi:10.1038/nrrheum.2010.161.
29. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(1):25-31. doi:10.1136/ard.2010.133645.
30. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001;13(4):265-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555726>. Accessed November 15, 2014.
31. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am. J. Med. Sci.* 2013;345(6):431-6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4122314&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 31, 2014.
32. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann. Rheum. Dis.* 1966;25(6):525-7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2453435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 10, 2014.
33. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013;65(8):1299-306. doi:10.1002/acr.21994.
34. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6608352>. Accessed October 31, 2014.
35. Brandt HC, Spiller I, Song I-H, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial

- spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(11):1479-84.
doi:10.1136/ard.2006.068734.
36. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(10):1621-7.
doi:10.1136/annrheumdis-2012-201777.
 37. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J. Rheumatol.* 2008;35(2):305-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085733>. Accessed November 17, 2014.
 38. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint. Bone. Spine* 2008;75(3):299-302.
doi:10.1016/j.jbspin.2007.06.021.
 39. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J. Rheumatol.* 1990;17(12):1649-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2084239>. Accessed November 17, 2014.
 40. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014;26(4):377-83.
doi:10.1097/BOR.0000000000000071.
 41. Rahman P. Genetics of ankylosing spondylitis: An update. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007;9(5):383-389. doi:10.1007/s11926-007-0061-7.
 42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718003>. Accessed November 17, 2014.
 43. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Harris JR, Junker P. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand. J. Rheumatol.* 37(2):120-6. doi:10.1080/03009740701824613.
 44. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol. Rev.* 2010;233(1):162-80. doi:10.1111/j.0105-2896.2009.00852.x.
 45. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63(5):1099-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2257626>. Accessed November 17, 2014.

46. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1823-8. doi:10.1002/1529-0131(199710)40:10<1823::AID-ART15>3.0.CO;2-1.
47. Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2010;42(2):123-7. doi:10.1038/ng.513.
48. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009;21(4):318-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496308>. Accessed November 17, 2014.
49. François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2011-24. doi:10.1002/1529-0131(200009)43:9<2011::AID-ANR12>3.0.CO;2-Y.
50. Baeten D, De Keyser F. The histopathology of spondyloarthropathy. *Curr. Mol. Med.* 2004;4(1):1-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011954>. Accessed November 10, 2014.
51. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006;20(3):571-91. doi:10.1016/j.berh.2006.03.001.
52. W Kuon, HG Holzhütter, H Appel et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. Available at: http://www.unboundmedicine.com/anesthesia/ub/citation/11591805/Identification_of_HLA_B27_restricted_peptides_from_the_Chlamydia_trachomatis_proteome_with_possible_relevance_to_HLA_B27_associated_diseases_. Accessed November 17, 2014.
53. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1977-84. doi:10.1002/art.24599.
54. Kollnberger S, Bird L a., Roddis M, et al. HLA-B27 Heavy Chain Homodimers Are Expressed in HLA-B27 Transgenic Rodent Models of Spondyloarthritis and Are Ligands for Paired Ig-Like Receptors. *J. Immunol.* 2004;173(3):1699-1710. doi:10.4049/jimmunol.173.3.1699.
55. Wendling D, Cedoz J-P, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint. Bone. Spine* 2007;74(3):304-5. doi:10.1016/j.jbspin.2006.11.005.
56. Penttinen MA, Liu Y, Granfors K. The role of infection in the pathogenesis of spondyloarthropathies with special reference to human leukocyte antigen-B27. *Curr.*

- Rheumatol. Rep.* 2002;4(6):518-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427368>. Accessed November 17, 2014.
57. Tam L-S, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6(7):399-405. doi:10.1038/nrrheum.2010.79.
 58. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann. Intern. Med.* 2002;136(12):896-907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12069564>. Accessed November 10, 2014.
 59. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(6):784-8. doi:10.1136/ard.2008.101501.
 60. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(7):1264-8. doi:10.1136/ard.2010.130559.
 61. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1998;24(4):663-76, vii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891705>. Accessed November 18, 2014.
 62. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):3-4. doi:10.1093/rheumatology/kep298.
 63. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am. J. Med. Sci.* 1998;316(4):234-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766484>. Accessed November 18, 2014.
 64. Balint P V, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61(10):905-10. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753913&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 18, 2014.
 65. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(3):222. doi:10.1186/ar2665.
 66. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2319-24. doi:10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G.
 67. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res. Ther.* 2012;14(3):R108. doi:10.1186/ar3833.

68. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(7):955-9. doi:10.1136/ard.2007.075754.
69. Quismorio FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006;12(5):342-5. doi:10.1097/01.mcp.0000239551.47702.f4.
70. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin. Rheumatol.* 2007;26(12):2191-4. doi:10.1007/s10067-007-0679-x.
71. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin. Rheumatol.* 1998;17(6):524-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890685>. Accessed November 18, 2014.
72. Radford MG, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996;276(6):466-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8691554>. Accessed November 18, 2014.
73. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, Perri B, Johnson JP, Weisman MH. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg. Focus* 2008;24(1):E6. doi:10.3171/FOC/2008/24/1/E6.
74. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006;20(3):451-71. doi:10.1016/j.berh.2006.03.010.
75. Bellamy N. *Musculoskeletal Clinical Metrology*. Springer; 2012:367. Available at: <http://books.google.com/books?id=NQRxmQEACAAJ&pgis=1>. Accessed November 17, 2014.
76. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. 2005.
77. Moncur C. Ankylosing spondylitis measures: The Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) Scale, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G).. *Arthritis Rheum.* 2003;49(S5):S197-S209. doi:10.1002/art.11412.
78. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 1:S47-58. doi:10.1002/acr.20575.
79. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(12):1811-8. doi:10.1136/ard.2008.100826.

80. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(1):47-53. doi:10.1136/ard.2010.138594.
81. Fernández-Espartero C, de Miguel E, Loza E, et al. Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(7):1350-5. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202976.
82. Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R, van Gaalen FA, Roux C, van der Heijde D. How to calculate the ASDAS if the conventional CRP is below the limit of detection or if using high sensitivity CRP? - An analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)* 2014. doi:10.1002/art.38921.
83. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J. Rheumatol.* 1999;26(4):966-70. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/10229429>. Accessed November 17, 2014.
84. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJL, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(11):1473-7. doi:10.1136/ard.2005.050443.
85. Jung SY, Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med. J.* 2007;48(2):218-24. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2628111&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 17, 2014.
86. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62(12):1128-32. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 17, 2014.
87. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2007;26(2):211-5. doi:10.1007/s10067-006-0283-5.
88. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin. Rheumatol.* 2009;28(9):1007-19. doi:10.1007/s10067-009-1192-1.
89. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG. Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1977;128(2):189-96. doi:10.2214/ajr.128.2.189.

90. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1998;24(4):697-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891707>. Accessed November 18, 2014.
91. Ostergaard M, Lambert RGW. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012;4(4):301-11. doi:10.1177/1759720X11436240.
92. Maksymowych WP. REVIEW MRI and X-ray in axial spondyloarthritis : the relationship between infl ammatory and structural changes. 2012.
93. Baraliakos X, Hermann K-GA, Braun J. Imaging in axial spondyloarthritis: diagnostic problems and pitfalls. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012;38(3):513-22. doi:10.1016/j.rdc.2012.08.011.
94. Amrami KK. Imaging of the seronegative spondyloarthropathies. *Radiol. Clin. North Am.* 2012;50(4):841-54. doi:10.1016/j.rcl.2012.04.010.
95. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis : a consensual approach by the ASAS / OMERACT MRI group. 2009:1520-1527. doi:10.1136/ard.2009.110767.
96. Hermann K-GA, Baraliakos X, van der Heijde DMFM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(8):1278-88. doi:10.1136/ard.2011.150680.
97. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010;24(5):693-700. doi:10.1016/j.berh.2010.05.003.
98. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(6):896-904. doi:10.1136/ard.2011.151027.
99. Ozgocmen S, Akgul O. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. ... *J. Rheum. ...* 2012. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1756-185X.2011.01700.x/full>. Accessed November 18, 2014.
100. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2009;45(4):449-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032902>. Accessed November 18, 2014.
101. Halvorsen S, Berg IJ, Provan SA, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PLoS One* 2014;9(9):e108688. doi:10.1371/journal.pone.0108688.

102. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint. Bone. Spine* 2007;74(4):346-52. doi:10.1016/j.jbspin.2007.04.003.
103. Soubrier M, Rosenbaum D, Tatar Z, Lahaye C, Dubost J-J, Mathieu S. Vascular effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Joint. Bone. Spine* 2013;80(4):358-62. doi:10.1016/j.jbspin.2012.12.002.
104. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65. doi:10.1002/art.21054.
105. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61 Suppl 3:iii40-50. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1766726&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 18, 2014.
106. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br. J. Rheumatol.* 1996;35(8):767-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8761190>. Accessed November 18, 2014.
107. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1388-96. doi:10.1093/rheumatology/kes066.
108. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2005;(2):CD004800. doi:10.1002/14651858.CD004800.pub2.
109. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;2:CD004524. doi:10.1002/14651858.CD004524.pub4.
110. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YMMA, Dijkmans BAC, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(12):1761-4. doi:10.1136/ard.2005.036491.
111. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(1):124-6. doi:10.1136/ard.2003.019174.
112. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients

- with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(6):905-8. doi:10.1136/ard.2011.151563.
113. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-91. doi:10.1002/art.20852.
 114. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46. doi:10.1002/art.21913.
 115. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(11):1557-62. doi:10.1136/ard.2004.035105.
 116. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-12. doi:10.1002/art.23969.
 117. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2007;11(28):1-158, iii-iv. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651658>. Accessed November 18, 2014.
 118. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):101-7. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203201.
 119. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(6):815-22. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201766.
 120. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(5):700-6. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200358.
 121. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):812-6. doi:10.1002/art.22236.
 122. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27. doi:10.1002/art.24483.

123. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(4):388-92. doi:10.1097/BOR.0b013e32833aaf93.
124. Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *Int. J. Rheum. Dis.* 2012;445-454. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1756-185X.2012.01765.x/full>. Accessed November 18, 2014.
125. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):95-100. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203559.
126. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014;26(4):361-70. doi:10.1097/BOR.0000000000000069.
127. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint. Bone. Spine* 2008;75(1):18-21. doi:10.1016/j.jbspin.2007.04.011.
128. Moysakakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* 38(3):216-21. doi:10.1080/03009740802474672.
129. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992;51(6):705-6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1004729&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 18, 2014.
130. Arnason JA, Patel AK, Rahko PS, Sundstrom WR. Transthoracic and transesophageal echocardiographic evaluation of the aortic root and subvalvular structures in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1996;23(1):120-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838519>. Accessed November 18, 2014.
131. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992;51(5):652-4. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1005700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 18, 2014.
132. Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint. Bone. Spine* 2011;78(5):451-5. doi:10.1016/j.jbspin.2010.11.003.
133. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4751946>. Accessed November 18, 2014.

134. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann. Intern. Med.* 1997;127(8 Pt 1):621-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9341061>. Accessed November 14, 2014.
135. LaBresh KA, Lally E V, Sharma SC, Ho G. Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am. J. Med.* 1985;78(6 Pt 1):908-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014267>. Accessed November 18, 2014.
136. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2002;21(2):129-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086163>. Accessed November 18, 2014.
137. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809954>. Accessed November 18, 2014.
138. Bergfeldt L, Möller E. Complete heart block--another HLA B27 associated disease manifestation. *Tissue Antigens* 1983;21(5):385-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6868058>. Accessed November 18, 2014.
139. Nitter-Hauge S, Otterstad JE. Characteristics of atrioventricular conduction disturbances in ankylosing spondylitis (Mb. Bechterew). *Acta Med. Scand.* 1981;210(3):197-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7293837>. Accessed November 18, 2014.
140. Bergfeldt L, Edhag O, Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients. *Acta Med. Scand.* 1982;212(4):217-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7148517>. Accessed November 18, 2014.
141. Bergfeldt L, Möller E. Pacemaker treated women with heart block have no increase in the frequency of HLA-B27 and associated rheumatic disorders in contrast to men--a sex linked difference in disease susceptibility. *J. Rheumatol.* 1986;13(5):941-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3493346>. Accessed November 18, 2014.
142. Forsblad-d'Elia H, Wallberg H, Klingberg E, Carlsten H, Bergfeldt L. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2013;14(1):237. doi:10.1186/1471-2474-14-237.
143. Dik VK, Peters MJL, Dijkmans P a, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(1):38-41. doi:10.3109/03009740903096101.
144. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of

- coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(5):831-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12957428>. Accessed November 18, 2014.
145. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglues M, et al. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2011;31(1):121-5. doi:10.1007/s00296-010-1550-y.
 146. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H, et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin. Res. Cardiol.* 2010;99(12):803-8. doi:10.1007/s00392-010-0187-x.
 147. Toussirot E, Bahjaoui-Bouhaddi M, Poncet JC, et al. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999;58(8):481-7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1752931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 18, 2014.
 148. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. No evidence of cardiac autonomic involvement in ankylosing spondylitis, as assessed by heart rate variability. *Clin. Rheumatol.* 2001;20(3):185-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434470>. Accessed November 18, 2014.
 149. Borman P, Gokoglu F, Kocaoglu S, Yorgancioglu ZR. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. *Clin. Rheumatol.* 2008;27(10):1267-73. doi:10.1007/s10067-008-0906-0.
 150. Kaya MG, Akpek M, Lam Y-Y, et al. Abnormal heart rate recovery on exercise in ankylosing spondylitis. *Int. J. Cardiol.* 2013;169(3):215-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.136.
 151. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(19):1951-8. doi:10.1056/NEJMoa043012.
 152. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883391>. Accessed November 14, 2014.
 153. Heslinga SC, Van Dongen CJ, Konings TC, et al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis--a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44(1):14-9. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.02.004.
 154. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008;196(1):306-12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.003.
 155. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S21-31. doi:10.1016/j.amjmed.2008.06.014.

156. Van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zeben D, Hazes JMW, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis* 2013;231(1):163-72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.006.
157. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(2):325-31. doi:10.1136/ard.2009.113696.
158. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint. Bone. Spine* 2013;81(1):57-63. doi:10.1016/j.jbspin.2013.03.019.
159. Papagoras C, Voulgari P V, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013;31(4):612-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406817>. Accessed November 14, 2014.
160. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans B a., Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;34(3):585-592. doi:10.1016/j.semarthrit.2004.07.010.
161. Bergfeldt L, Edhag O, Holm G, Norberg R. Platelet aggregating activity in serum from patients with HLA-B27 associated rheumatic and cardiac disorders: a possible link to the proliferative vascular changes. *Br. Heart J.* 1991;65(4):184-7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1024576&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 14, 2014.
162. Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala M V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2006;33(11):2167-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16981296>. Accessed November 14, 2014.
163. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011;63(4):557-63. doi:10.1002/acr.20364.
164. Peters MJL, Visman I, Nielen MMJ, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(3):579-81. doi:10.1136/ard.2009.110593.
165. 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. doi:10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05.
166. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S.

- Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(7):483-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805771>. Accessed November 6, 2014.
167. Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *Am. J. Cardiol.* 2007;100(11 A):n32-40. doi:10.1016/j.amjcard.2007.08.011.
 168. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin. Sci.* 2005;176:171-176. Available at: <http://www.clinsci.org/cs/109/cs1090171.htm>. Accessed November 30, 2014.
 169. Van Eijk IC, Peters MJL, Serné EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(3):362-6. doi:10.1136/ard.2007.086777.
 170. Chou C-H, Lin M-C, Peng C-L, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* 2014;43(2):132-6. doi:10.3109/03009742.2013.822097.
 171. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.10.007.
 172. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):518-31. doi:10.1093/rheumatology/keq316.
 173. Beinsberger J, Heemskerk JWM, Cosemans JMEM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.06.006.
 174. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1993;52(3):174-6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1005012&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 19, 2014.
 175. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8668955>. Accessed November 19, 2014.
 176. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2003;30(2):316-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563688>. Accessed November 19, 2014.
 177. Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* 2005;25(5):357-60. doi:10.1007/s00296-004-0451-3.

178. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):859-66. doi:10.1002/art.24585.
179. Kang J-H, Chen Y-H, Lin H-C. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(6):1165-8. doi:10.1136/ard.2009.116178.
180. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011;63(4):550-6. doi:10.1002/acr.20408.
181. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2002;29(7):1420-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12136900>. Accessed November 19, 2014.
182. Hootman JM, Macera CA, Ham SA, Helmick CG, Sniezek JE. Physical activity levels among the general US adult population and in adults with and without arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(1):129-35. doi:10.1002/art.10911.
183. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13(5):561-8. doi:10.1097/01.EDE.0000023965.92535.C0.
184. Erikssen G. Physical fitness and changes in mortality: the survival of the fittest. *Sports Med.* 2001;31(8):571-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11475318>. Accessed November 30, 2014.
185. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(11):793-801. doi:10.1056/NEJMoa011858.
186. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am. Heart J.* 2008;156(2):292-300. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.017.
187. Aronson D, Sheikh-Ahmad M, Avizohar O, et al. C-Reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects. *Atherosclerosis* 2004;176(1):173-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.025.
188. Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with VO2 max in asymptomatic men. *J. Appl. Physiol.* 2007;102(4):1374-9. doi:10.1152/jappphysiol.01028.2006.
189. Church TS. Associations Between Cardiorespiratory Fitness and C-Reactive Protein in Men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22(11):1869-1876. doi:10.1161/01.ATV.0000036611.77940.F8.
190. Kuo H-K, Yen C-J, Chen J-H, Yu Y-H, Bean JF. Association of cardiorespiratory fitness and levels of C-reactive protein: data from the National Health and Nutrition

- Examination Survey 1999-2002. *Int. J. Cardiol.* 2007;114(1):28-33.
doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.110.
191. Elliott CG, Hill TR, Adams TE, Crapo RO, Nietrzeba RM, Gardner RM. Exercise performance of subjects with ankylosing spondylitis and limited chest expansion. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985;21(4):363-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4041661>. Accessed November 19, 2014.
 192. Carter R, Riantawan P, Banham SW, Sturrock RD. An investigation of factors limiting aerobic capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Respir. Med.* 1999;93(10):700-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581658>. Accessed November 19, 2014.
 193. Ozdem Yr O, Inanici F, Hasçelik Z. Reduced vital capacity leads to exercise intolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2011;47(3):391-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364507>. Accessed November 19, 2014.
 194. Seçkin U, Bölükbasi N, Gürsel G, Eröz S, Sepici V, Ekim N. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18(4):503-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949728>. Accessed November 19, 2014.
 195. Allan GM, Garrison S, McCormack J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014;25(4):254-65.
doi:10.1097/MOL.0000000000000095.
 196. Kannel WB, Castelli WP, Revotskie N, McNamara PM. Profile of the coronary-prone individual. Assessment of risk of developing coronary heart disease. The Framingham study. *Proc. Annu. Meet. Med. Sect. Am. Life Conv.* 1967;55:74-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5633266>. Accessed November 20, 2014.
 197. Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, McNamara PM, Castelli WP. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Prev. Med. (Baltim).* 1975;4(4):518-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1208363>. Accessed November 20, 2014.
 198. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101(1):E16-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618318>. Accessed November 20, 2014.
 199. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.

200. Yalcin M, Kardesoglu E, Aparci M, et al. Cardiovascular risk scores for coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol.* 2012;67(5):557-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252006>. Accessed November 20, 2014.
201. Mora S, Redberg RF, Sharrett a R, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005;112(11):1566-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542993.
202. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann. Clin. Res.* 1971;3(6):323-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5156892>. Accessed November 14, 2014.
203. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122(2):191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
204. Fletcher GF, Ades P a, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
205. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;96(1):345-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236456>. Accessed November 20, 2014.
206. Sharma K, Kohli P, Gulati M. An update on exercise stress testing. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012;37(5):177-202. doi:10.1016/j.cpcardiol.2011.11.004.
207. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301(19):2024-35. doi:10.1001/jama.2009.681.
208. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108(13):1554-9. doi:10.1161/01.CIR.0000091080.57509.E9.
209. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006;114(19):2070-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561944.
210. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N. Engl. J. Med.* 1999;341(18):1351-7. doi:10.1056/NEJM199910283411804.
211. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.

212. Ekblom-Bak E, Hellénus M-L, Ekblom O, Engström L-M, Ekblom B. Independent associations of physical activity and cardiovascular fitness with cardiovascular risk in adults. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010;17(2):175-80. doi:10.1097/HJR.0b013e32833254f2.
213. Hsieh L-F, Wei JC-C, Lee H-Y, Chuang C-C, Jiang J-S, Chang K-C. Aerobic capacity and its correlates in patients with ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2014;1-10. doi:10.1111/1756-185X.12347.
214. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol. Int.* 2014;34(7):887-902. doi:10.1007/s00296-014-2965-7.

8.ÖZET

Aksiyal spondiloartropati (SpA) sakroiliak eklem ve omurga tutulumunun ön planda olduğu spondiloartropati alt grubudur ve ankilozan spondilit hastaları ile non-radyografik aksiyal SpA hastalarını kapsamaktadır. Son yıllarda AS'li hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin ve mortalitenin normal popülasyona göre artmış olduğunu bildiren çalışmalar yapılmaktadır. Kronik inflamasyonun yanında hastalık aktivitesinin neden olduğu fiziksel inaktivite, ağrı ve yorgunlukla birlikte geleneksel risk faktörlerinin bu hastalarda daha yüksek düzeyde olmasının artmış KVH riskine yol açtığı düşünülmektedir. Bu çalışmada aksiyal SpA hastalarında kardiyorespiratuvar zindelik ve geleneksel risk faktörlerinin ilişkisinin sağlıklı kontrollere karşılaştırılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 38 hasta ve 38 sağlıklı kontrol değerlendirildi. Her iki grubun ayrıntılı sistemik ve kas iskelet sistemi muayeneleri yapıldı, kan basıncı, bel çevresi ölçümleri yapıldı ve sigara öyküsü, serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fiziksel aktivite düzeylerini içeren kardiyovasküler risk profilleri bilgisi kaydedildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Hastalık aktivitesi skoru (ASDAS- CRP) ölçeği kullanıldı. Tüm katılımcıların 10 yıllık KV olay riski Framingham risk hesaplama modeli ile hesaplandı.

Hasta ve sağlıklı grubun kardiyovasküler (KV) risk faktörleri incelendiğinde sigara içmenin aksiyal SpA hastalarında anlamlı olarak yüksek, serum HDL kolesterol (HDL-c) düzeyinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. İki grup egzersiz tolerans testi sonuçları incelendiğinde maksimal egzersizle ulaşılabilen metabolik eşlenik (MET) değerlerinin ve test sürelerinin aksiyal SpA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$). İki grup sigara içimi (paket-yıl), fiziksel aktivite düzeyi (IPAQ skoru) ve yaşa (yıl) göre düzeltilmiş olarak univariate varyans analizi (ANCOVA) ile karşılaştırıldığında bu anlamlılığın korunduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,004$). Her iki grupta yaş, 10 yıllık KV olay geçirme riski, beden kitle indeksi ve bel çevresinin egzersiz kapasitesi ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır (her iki grupta yaş için $p<0,001$, diğerleri $p<0,05$). Hastalarda kontrollerden farklı olarak serum total kolesterol, trigliserid düzeyi ve kalp hızı toparlanması egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,335$, $p=0,040$; $r=-0,583$, $p<0,001$; $r=0,437$, $p=0,006$). Kontrollerde fiziksel aktivite düzeyi ile egzersiz kapasitesi arasında saptanan anlamlı ilişki, hastalarda gözlenmemiştir (sırasıyla $r=0,435$, $p=0,006$; $r=0,248$, $p=0,133$).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, aksiyal SpA hastalarında egzersiz kapasitesi (kardiyorespiratuvar zindelik) sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktür ve egzersiz kapasitesi 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme riski ile anlamlı olarak ilişkilidir. Bu hastalarda uygun KV değerlendirme rutinde uygulanmalı ve egzersiz reçetesinde kardiyorespiratuvar zindeliği arttırıcı aerobik egzersizler yer almalıdır.

9.SUMMARY

Axial spondyloarthritis (SpA) is a subgroup of SpA which is characterised by predominant sacroiliac joint and spine involvement. The concept of axial SpA covers non-radiographic axial SpA patients as well as patients with ankylosing spondylitis (AS). Currently, there is an increasing focus on the high risk of cardiovascular disease (CVD) and mortality in patients with AS. The reason for the increased CVD risk seems to be related to the increased prevalence of traditional risk factors in addition to chronic inflammation, physical inactivity, pain and fatigue. The aim of this study is to investigate the association between cardiorespiratory fitness and traditional risk factors in axial SpA patients and in a group of population controls.

Age and gender matched thirty eight patients and thirty eight controls were recruited in the study. Comprehensive systemic and musculoskeletal examinations were carried out in both of the groups. Cardiovascular risk profile data including blood pressure, waist circumference, smoking, serum total cholesterol, LDL cholesterol(LDL-c), HDL-c, triglyceride, glucose, erythrocyte sedimentation rate (ESH), C-reactive protein and physical activity levels were recorded. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) was used to assess disease activity. All participants' ten year cardiovascular event risk were estimated with Framingham risk scoring model.

Smoking was significantly higher and HDL-c was significantly lower in axial SpA patients. When the results of exercise tolerance test (ETT) were compared in two groups, metabolic equivalents (METs) achieved with maximal exercise and test duration were found significantly lower in axial SpA group (respectively $p=0,001$, $p=0,002$). The difference remained significant when two groups were adjusted for age (years), smoking (packets-year) and physical activity level (IPAQ score) (respectively $p=0,001$, $p=0,004$). There were significant associations between exercise capacity and age, 10 year CV event risk, body mass index, waist circumference for patients and controls (Both of the groups, for age $p<0,001$, others $p<0,05$). Furthermore, serum total cholesterol, triglyceride and heart rate recovery (HRR) were significantly associated with exercise capacity in patients, but these associations were not found in controls (respectively $r= -0,335$, $p =0,040$; $r=-0,583$, $p<0,001$; $r=0,437$, $p=0,006$), while physical activity was significantly correlated with exercise capacity in controls, but not in patients (respectively $r=0,435$, $p=0,006$; $r=0,248$, $p=0,133$).

This study showed that axial SpA patients have significantly lower exercise capacity (cardiorespiratory fitness) when compared to healthy controls and exercise capacity is significantly associated with 10 year cardiovascular event risk. Appropriate CV assessment of these patients should be carried out in daily practise and exercise prescription should include aerobic exercises enhancing cardiorespiratory fitness.

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ebru Köseoğlu

Doğum Yeri: Eskişehir

Doğum Tarihi: 13.10.1985

EĞİTİM

1991-1996: Adalet İlkokulu, Eskişehir

1996-2003: Eskişehir Anadolu Lisesi, Eskişehir

2003-2010: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2010-2014: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR ABD. Araştırma Görevlisi, Ankara