

**T. C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA  
KARDİYAK REHABİLİTASYONUN ETKİNLİĞİ**

**Dr. Yakup ERDEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2017**



T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA  
KARDİYAK REHABİLİTASYONUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Yakup ERDEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hatice UĞURLU

KONYA, 2017



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana destek olan, değerli bilgilerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Sn. Prof. Dr. Hatice Uğurlu'ya, Sn. Doç. Dr. Sami Küçükşen'e ve Sn. Doç. Dr. Hilal Kocabaş'a içtenlikle teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı tez danışman hocam Sn. Prof. Dr. Hatice Uğurlu'ya ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım; Uzm. Dr. Ozan Yaşar, Uzm. Dr. Kemal Erol, Uzm. Dr. Sinan Bağçacı, Uzm. Dr. Ender Salbaş, Uzm. Dr. Ömer Nas, Uzm. Dr. Tayfun Güngör, Uzm. Dr. Havva Turaç Cingöz, Uzm. Dr. Muhammed Şahin, Uzm. Dr. Ziya Engin Şenalp, Uzm. Dr. Hilal Dokuzer, Uzm. Dr. Emel Anlıaçık, Dr. Ayşe Melike Arıtan, Dr. Emre Sodalı, Dr. Ahmet Özcan Kızılkaya, Dr. Şevket Yalçın, Dr. Nadide Gürlek, Dr. Sema Mızrak, Dr. Adil Öncel, Dr. Zeynep Özdemir, Dr. Behiye Kuşoğlu Yazar'a teşekkür ederim. Ayrıca kliniğimiz fizyoterapistlerine, hemşirelerine özellikle Kübra Koyuncu'ya, sekreterlerine ve diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedâkarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Yakup ERDEN

Konya, 2017

**ÖZET**

**ANKILOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA**

**KARDİYAK REHABİLİTASYONUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Yakup ERDEN

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2017**

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında kardiyak rehabilitasyonun hastalık aktivitesi ve kardiyak otonomik fonksiyon üzerine olan etkisini araştırmaktır.

**Gereç-Yöntem:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD polikliniklerinde tedavi ve takibi yapılan, modifiye New York kriterleri' ni karşılayan 34 hasta çalışmaya alındı. Randomize, kontrollü, prospektif çalışma olarak Aralık 2015– Ağustos 2016 tarihleri arasında yapıldı. Hastalar randomize olarak 17'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Her iki gruba 8 hafta boyunca aerobik, germe ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programı verildi. 2. gruba ilaveten haftada 3 gün, ısınma, bisiklet ergometre, üst ve alt ekstremitelere güçlendirme, soğuma ve germe egzersizlerinden oluşan kardiyak rehabilitasyon programı uygulandı. Hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında BASDAI, BASFI, CRP, ekokardiyografi ve egzersiz stres testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Kardiyak rehabilitasyon verilen grupta MET düzeyi, egzersiz süresi, istirahat kalp hızı ve kronotropik rezerv parametrelerinde ev egzersiz grubuna göre anlamlı iyileşme tesbit edildi. ( $p<0.05$ ). Ev egzersiz programında anlamlı düzelme saptanmadı.

**Sonuç:** AS'li hastaların tedavi ve egzersiz programlarına kardiyak rehabilitasyonun dahil edilmesi hastaların fonksiyonel düzeyleri ve genel sağlık durumları üzerine olumlu etkiye sahiptir. Bu etki, hasta uyumu daha iyi olduğu için gözetimli egzersiz programı ile daha belirgin olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit, Otonomik disfonksiyon, Kardiyak rehabilitasyon, BASDAI, BASFI, Kalp hızı toparlanma indeksi, Kronotropik rezerv

**ABSTRACT**  
**EFFECTIVENESS OF CARDIAC REHABILITATION**  
**IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDILITIS**

Dr. Yakup ERDEN

**DOCTORATE THESIS**

**KONYA, 2017**

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the efficacy of cardiac rehabilitation in patients with ankylosing spondylitis.

**Materials-Methods:** This study was designed as a randomized, controlled, prospective trial. Study was carried out in December 2015 - August 2016 period. 34 patients who had fulfilled modified New York criteria were enrolled to the study. Patients were randomly assigned into two groups of 17 patients each; both groups received individualized home exercise program and cardiac rehabilitation program applied to the second group. The intervention in cardiac rehabilitation group included warming, bicycleergometer, upper and lower extremity strengthening, cooling and stretching exercises. The patients had received cardiac rehabilitation three times a week for 8 weeks. The patients in home exercise program were encouraged to do aerobic, strengthening and stretching exercises. Evaluations of patients were performed before and after treatment with BASDAI, BASFI, echocardiography and exercise stress test.

**Results:** The results demonstrated that significant improvement in the MET level, exercise time, baseline heart rate and chronotropic reserve parameters in cardiac rehabilitation group when compared to home exercise group. There was no improvement in home exercise group.

**Conclusion:** Significant efficiency was obtained when cardiac rehabilitation combined with the current medical and physical therapy for the treatment of Ankylosing Spondylitis. Because of better patient adherence supervised exercise program has more additional effects in the treatment of AS.

**Keywords:** Ankylosing Spondylitis, Autonomic dysfunction, cardiac rehabilitation, BASDAI, BASFI, heart rate recovery (HRR), Chronotropic reserve

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR .....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tanım.....	2
2.2 Sınıflandırma .....	2
2.3 Epidemiyoloji .....	3
2.4 Etiyopatogenez ve Genetik .....	3
2.5 Klinik Özellikler .....	4
2.5.1 Kas - İskelet Tutulumu.....	4
2.5.2 Ekstraartiküler Tutulum .....	6
2.6 Fizik Muayene .....	7
2.7 Laboratuvar.....	8
2.8 Görüntüleme .....	8
2.8.1 Sakroiliak Eklemlerin Görüntülenmesi.....	8
2.8.2 Omurganın Görüntülenmesi .....	11
2.8.3 Periferik ve Kök Eklem Görüntülenmesi.....	12
2.8.4 Entezis Bölgelerinin Görüntülenmesi .....	12
2.9 Tanı .....	12
2.10 Tedavi .....	15
2.10.1 Hasta Eğitimi ve Egzersiz .....	15
2.10.2 Fiziksel Modaliteler .....	15
2.10.3 Semptom Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar.....	16
2.10.4 Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar .....	16
2.10.5 Biyolojik Ajanlar .....	17
2.10.6 Cerrahi Tedaviler .....	18
2.11 Kardiyak Fonksiyonlarda Otonom Sinir Sistemi (OSS)' nin Rolü .....	18
2.11.1 Egzersiz Sırasında Maksimal Kalp Hızı .....	19

2.11.1 Egzersiz Sonunda Kalp Hızı Toparlanma İndeksi .....	19
3.BİREYLER VE YÖNTEM.....	20
3.1 Hasta Seçimi .....	20
3.1.1 İşleme Ölçütleri .....	20
3.1.2 Dışlama ölçütleri.....	20
3.2 Uygulamalar .....	21
3.2.1 Konvansiyonel Egzersiz Tedavisi.....	21
3.2.2 Kardiyak Rehabilitasyon.....	21
3.3 Çalışmada Kullanılan Değerlendirme Parametreleri .....	21
3.3.1 Hastalık Aktivitesini Değerlendirme .....	22
3.3.2 Fonksiyonel Değerlendirme .....	22
3.3.3 Egzersiz Stress Testi .....	22
3.3.4 Ekokardiyografi .....	24
3.3.5 CRP Düzeyi .....	24
3.4 Uygulanan Rehabilitasyon Yaklaşımları .....	24
3.4.1 Kardiyak Rehabilitasyon Grubundaki Rehabilitasyon Yaklaşımı .....	24
3.4.2 Ev Egzersizi Grubu .....	26
3.5 İstatistiksel Analiz .....	26
4. BULGULAR .....	27
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇ .....	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER .....	58
8.1 Ek 1: BASDAİ formu .....	58
8.2 Ek:2 BASFİ formu.....	59

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: SpA Grubundaki Hastalıklar .....	2
Tablo 2: İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri .....	5
Tablo 3: SİE Radyolojik Progresyon .....	8
Tablo 4: New York Kriterlerine Göre Evrelendirme .....	9
Tablo 5: Vertebral Radyolojik Progresyon .....	11
Tablo 6: Entezis Bölgelerindeki Radyolojik Progresyon .....	12
Tablo 7: Modifiye New York Kriterleri 1984 .....	13
Tablo 8: Amor SpA Kriterleri .....	13
Tablo 9: ESSG Sınıflama Kriterleri .....	14
Tablo 10: ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri .....	14
Tablo 11: Anormal Kardiyak OD'nin Pratik Klinik Göstergeleri.....	18
Tablo 12: Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı .....	28
Tablo 13: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ ve BASFİ Skorlarının ve CRP Değerinin Dağılımı.....	29
Tablo 14: Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ ve BASFİ Skor Farklarının ve CRP Farkının Dağılımı .....	29
Tablo 15: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası EKO Parametrelerinin Dağılımı .....	30
Tablo 16: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası Egzersiz stres testi Sonuçlarının Dağılımı.....	31
Tablo 17: Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Egzersiz stres testi Sonuç Farklarının Dağılımı .....	33
Tablo 18: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Değerlerinin Dağılımı .....	34
Tablo 19: Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı .....	36
Tablo 20: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Cinsiyetler Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı .....	37
Tablo 21: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Hastalık Süresi Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı.....	37
Tablo 22: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Medikal Tedavi Çeşitleri Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı.....	38
Tablo 23: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi 1.Dakika KHTİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ, BASFİ, CRP ve Egzersiz stres testi Farklarının Dağılımı.....	39
Tablo 24: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi 2.Dakika KHTİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ, BASFİ, CRP, EKO Parametreleri ve Egzersiz stres testi Farklarının Dağılımı .....	40
Tablo 25: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi BASDAİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASFİ, CRP ve Egzersiz stres testi Farklarının Dağılımı .....	41
Tablo 26: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi BASDAİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı .....	41

Tablo 27: Vaka ve Kontrol Gruplarının Kendi İçinde KHTİ Farkı ve Kronotropik Rezerv Farkı ile BASDAİ ve BASFİ Skorları, CRP Değeri, EKO ve Egzersiz stres testi Parametreleri Arasındaki İlişki .....	43
Tablo 28: Vaka Grubunda Tedavi Öncesi Otonomik Disfonksiyon Parametrelerinin Birlikteliği .....	44

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: New York Kriterlerine Göre Sakroiliit Evrelendirmesi .....	9
Şekil 2: Sakroiliit Evrelendirmesi .....	10
Şekil 3: Sakroiliit (Osteitis).....	10
Şekil 4: DG Bulguları.....	11
Şekil 5: Aşıl bölgesinde entezit görünümü .....	12
Şekil 6: Bisiklet Ergometre Eğitimi Alan Hasta ve Monitörizasyon .....	25
Şekil 7: Hastaların Akış Diagramı .....	27
Şekil 8: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası İKH Değerleri.....	32
Şekil 9: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Maksimum MET Değerleri.....	33
Şekil 10: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Maksimum, 1. ve 2. Dakikalardaki Kalp Hızı.....	35
Şekil 11: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 1.dakika KHTİ, 2.dakika KHTİ ve Kronotropik Rezerv Değerleri .....	35
Şekil 12: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Sonrası Tedavi Öncesine Göre 1.dakika KHTİ, 2.dakika KHTİ ve Kronotropik Rezerv Değerlerindeki Değişim Miktarı .....	36

## KISALTMALAR

AAÜ	Akut Anterior Üveit
AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Ankilozan Spondilitte Değerlendirme Çalışma Grubu
BASDAİ	Bath Ankilozanspondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi
BASFİ	Bath Ankilozanspondilit Fonksiyonel İndeksi
BMP	Kemik Morfojenik Protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
COX	Siklooksijenaz
DG	Direk Grafi
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç
EKG	Elektrokardiyogram
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
EPZ	El Parmak-Zemin Mesafesi
HKH	Hedef Kalp Hızı
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İV	İntravenöz
KHTİ	Kalp Hızı Toparlanma İndeksi
MHC	Doku Uygunluk Antijeni
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

NO	Nitrik Oksit
OSS	Otonom Sinir Sistemi
OD	Otonomik Disfonksiyon
PSS	Parasempatik Sinir Sitemi
RA	Romatoid Artrit
SİE	Sakroiliak Eklem
Spa	Spondiloartropati
SSS	Sempatik Sinir Sitemi
SSZ	Sulfasalazin
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TNF-A	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
USG	Ultrasonografi
VAS	Vizüel Analog Skala

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, çoğunlukla genç erkeklerde görülmekle birlikte sakroiliak eklem ve omurga tutulumu ön planda olan sistemik, inflamatuvar, kronik bir hastalıktır.

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgulara göre konur. Yer değiştiren kalça ağrısı, sabah tutukluğu gibi temel semptomların yanında erken dönem sakroiliitin radyolojik olarak saptanması tanı için önemlidir.

AS'de genel konstitusyonel semptomlar ve ekstraartiküler diğer sistemlere ait bulgular (oftalmolojik, kardiyovasküler, pulmoner, genitoüriner, nörolojik, gastrointestinal) görülebilir. AS'de kardiyak bozukluklar %5-10 oranında görülür. Aortit, aort yetmezliği, miyokardit, miyokardiyal fibrozis ve perikardit iyi bilinen klinik tablolardır. Sinus nod disfonksiyonu ve atriyoventriküler ileti bozuklukları nadiren görülür (Brunner 2006).

AS hastalarında subklinik ve klinik olarak otonomik disfonksiyon görülebilir. Kardiyak fonksiyonlar otonom sinir sistemi (OSS) tarafında kontrol edilmektedir. OSS klinik olarak bazı non-invaziv elektrofizyoloji ve egzersiz testleriyle değerlendirilmektedir. Kalp hızı toparlanma indeksi (KHTİ) özellikle parasempatik sistem olmak üzere OSS fonksiyonlarını yansıtan egzersiz testindeki bir parametredir. KHTİ prognostik önemi olan değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Düzenli yapılan dinamik egzersiz ile vagal tonus artıp otonomik disfonksiyon (OD) düzelebilmektedir (Hao 2002).

AS tedavisindeki temel amaçlar; ağrıyı ve tutukluğu azaltmak, mobilitiyi düzeltmek ve korumak, yeti kaybını önlemek, yaşam kalitesini arttırmak ve yapısal hasarı önlemektir (Pang 2008).

Ayrıca egzersizin inflamatuvar romatizmal hastalıklarda doğrudan ve dolaylı potansiyel anti-inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. AS hastalarında kardiyovasküler egzersizler, hastalık aktivitesinde azalma ve fiziksel zindelikte artış sağlamaktadır (Niedermann 2013).

Bu çalışmanın amacı; AS'li hastalarda kardiyak rehabilitasyonun güvenilirliğini ve hastalık aktivitesi, fonksiyon, kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi üzerine olan etkisini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Ankilozan Spondilit (AS) yunanca ankylos (eğilmiş) ve spondylos (omurga) sözcüklerinden türetilmiş, sistemik kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ön planda aksiyel iskelet ve kök eklem (omuz ve kalça) olmakla birlikte asimetrik büyük periferik eklem (diz, ayak bileği vs) tutulumu da görülebilir. Hastalığın seyri; sınırlı bir sakroiliak eklem tutulumu gösteren hafif formdan omurganın ankilozuna varacak kadar şiddetli olabilen geniş bir aralıkta değişebilir (Linden 2009).

AS'li birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, iştahsızlık ve halsizlik gibi genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir. AS' de ekstraartiküler olarak diğer sistemlere ait bulgular (oftalmolojik, kardiyovasküler, pulmoner, genitoüriner, gastrointestinal) görülebilir.

### 2.2 Sınıflandırma

Spondiloartropatiler (SpA); romatoid faktör negatif ve subkütan nodüllerin yokluğu ile giden, genel olarak omurga ankilozu olsun veya olmasın radyografik olarak sakroiliit gelişen, insan lökosit antijeni (HLA-B27) sıklığı, ailesel yığılma özelliği gösteren birçok hastalığa özel bulgular gösteren bir hastalıktır. Birbirleriyle ilişkili heterojen bir hastalık grubunu tanımlamak için kullanılır (Tablo 1) (Rudwaleit 2010).

SpA'larda inflamasyon dominant olarak ligamanların kemiğe yapışma yerindeki entezis bölgelerini tutar. RA'da asıl hedef olan sinoviyumu küçük bir oranda etkiler. SpA'larda görülen inflamatuvar süreç; fibröz skar, yeni kemik formasyonu ve ankilozla sonuçlanma eğilimindedir (Koehler 2000).

**Tablo 1: SpA Grubundaki Hastalıklar**

**Ankilozan spondilit (AS)**

**Non-radyografik spondiloartropati**

**Reaktif artrit (ReA)**

**İnflamatuvar barsak hastalığı artropatisi**

**Psöriatik artrit (PsA)**

**Andiferansiye SpA**

**Juvenil Başlangıçlı SpA**

### 2.3 Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, genellikle yaşamın 3. dekadında (26 yaş civarı) rastlanıldığını göstermiştir. Hastaların %80'inde ilk semptom 30 yaş altında, %5'inden azında 45 yaş üzerinde başlar. Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık olmakla birlikte daha agresif bir klinik seyir görülmektedir (Helmick 2008).

AS'de ailesel kümelenme görülmesinden hareketle yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın HLA-B27 ile olan yakın ilişkisi net bir şekilde ortaya konmuştur. (Cruyssen 2007). Beyaz ırkta AS'li hastaların %90-95'inde HLA B27 pozitif olduğu halde, Afrikalılarda bu birliktelik görülmemektedir (Reveille 2001).

Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş yıllık insidans 7.3/100.000 kişi olarak hesaplanmıştır. Finlandiya ve Norveç'ten de 6.9/100000 ve 7.26/100000 gibi benzer oranlar bildirilmiştir (Kaipianen 2000, Bakland 2005). AS'nin beyaz ırkta prevalansı verilerin çoğu Avrupa'dan olmak üzere %0.1-1.4 arasında değişmektedir. Ülkemizde AS insidansı ve prevalansına ait veriler sınırlıdır. Bir çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak hesaplanmıştır (Akkoç 2010).

### 2.4 Etiyopatogenez ve Genetik

AS ve diğer SpA'ların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezlerinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. AS ile HLA-B27 geni arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. AS'li hastaların %90-95'inde HLA B27 pozitifliği görülürken, HLA-B27(+) bireylerde hastalık çıkma riski %5 düzeyindedir (Dakwar 2008). HLA B27 pozitif AS'li hastaların HLA B27 pozitif 1. derece akrabalarında negatif olanlara göre SpA gelişme riskinin 16 kat arttığı gösterilmiştir (Linden 1984). İkiz çalışmalarında monozygotlarda %67, dizigotlarda %12 birliktelik gözlenmiştir (Brown 1997).

HLA-B27'nin şimdiye kadar 31'den fazla moleküler alt tipi belirlenmiştir. Tüm alt tipler AS ile ilişkili değildir. Sırasıyla en sık rastlanan HLA B2705, HLA B2701, HLA B2702, HLA B2704 tipleridir. HLA B2706 ve HLA B2709, AS ile birliktelik göstermez (Khan 2007).

HLA B27'nin AS gelişmesindeki rolü; moleküler benzerlik, artritogenik peptid sunumu, uygunsuz kıvrımlanma, HLA B27'nin oto antijen olarak tanınması, uzamış hücre içi bakteri varlığı gibi teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır.

AS'li hastalardaki artmış barsak geçirgenliği ve histolojik inflamasyon bulguları bir enterik enfeksiyonu düşündürmektedir. Klebsiella Pnömoni, E.Coli gibi çeşitli bakterilere ait artmış Ig-A antikorları elde edilmesine rağmen SİE biyopsi materyallerinde herhangi bir bakteriyel ürün tespit edilememiştir (Braun 1997).

AS hastalarında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alımını takiben ağrının ve sabah tutukluğunun azalması inflamasyon neticesinde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ancak COX-2 yolağını neyin tetiklediği bilinmezliğini korumaktadır. Sulfasalazinin de barsak duvarının geçirgenliğini düzeltip, antijen girişini önleyerek, barsak duvarında antiinflamatuvar etki gösterdiği kabul edilmektedir.

TNF inflamasyonun başlatılması noktasında pek çok sitokin ve kemokin üretimini tetikleyen ana yolakta yer alan merkezi bir faktördür. NSAİİ'ye dirençli hastalarda anti-TNF ilaçlarla hastalığın aktivitesinde ciddi azalma gözlenmektedir.

Ankiloz, AS'nin patolojik bir karakteristiğidir, buna rağmen patogenezi ile ilgili az şey bilinmektedir. SpA'lı hastaların Aşil tendonlarından biyopsilerinde kemik morfojenik protein (BMP) aktivasyonu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda BMP ve Wnt sinyal yolağının yeni kemik formasyonunda rolü olabileceğibildirilmektedir (Yu 2013).

## **2.5 Klinik Özellikler**

Hastalığın klinik bulguları kas-iskelet ve eklem dışı (ekstraartüler) tutulum olarak ikiye ayrılır.

### **2.5.1 Kas - İskelet Tutulumu**

#### **2.5.1.1 Aksiyel Tutulum**

AS kliniğinde inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve sabah tutukluğu oldukça önemlidir. Büyük olasılıkla SİE ve çevre bağlarından köken alan, künt, lokalize edilemeyen ve dizin altına inmeyecek kadar uyluk arka yüzeyine yayılan tarzda görülür. Başlangıçta tek taraflı, aralıklı olurken, sonradan bilateral ve sürekli olabilir. İnflamtuvar bel ağrısının karakteristik özellikleri Tablo 2'de sıralanmıştır.

**Tablo 2: İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri**

**45 yaş öncesi sinsi başlangıç**

**3 aydan uzun süren yakınma**

**Egzersizle ağrıda azalma**

**Yer değiştiren gluteal ağrı**

**Gecenin ikinci yarısında başlayıp uykudan uyandırabilen ağrı**

**30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu**

Özellikle diskovertebral bileşkenin inflame olduğu spondilodiskit durumlarında omurganın ani hareketlerinde şiddetli ve akut ağrılar olabilir.

Hastalık ilerledikçe aksiyel iskelette ankiloz gelişmeye başlar. Servikal ve lomber lordozda düzleşme, torakal kifoz artışı, değişen ağırlık merkezini kompanse etmek için kalça ve dizde fleksiyon kontraktürü hastalarda tipik AS görünümüne yol açar.

Tendon, fasiya, bağlar ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerinde inflamasyonla karakterize olan entezit tüm omurgada, göğüs kafesi ile omurga ve sternumu birleştiren eklemlerde görülür. İlerleyen dönemde göğüs duvarındaki entezit göğüs ekspansiyonunu azaltır. Ayrıca periferik olarak plantar fasiya ve Aşil yapışma yerinde sık gelişir. İleri zamanlarda bu bölgelerde kemik çıkıntıları oluşabilir.

### **2.5.1.2 Periferik Tutulum**

AS'li hastaların %35'inde kök eklem tutulumu görülebilmektedir. Juvenil başlangıçlı AS hastalarında kalça eklemi daha sık tutulmakta ve özürüllüğe neden olabilecek kadar agresif seyredabilmektedir. Omuz tutulumu, ağrı ve ılımlı fonksiyonel kısıtlılığa neden olsa da skapulotorakal eklem sayesinde ileri derece kısıtlanması nadirdir.

Periferik eklemlerde dizler başta olmak üzere genellikle asimetric, oligoartiküler tutulum görülür. Birçok hastada deformite bırakmadan düzelebilmektedir. (Linden 2013)

### **2.5.1.3 Osteoporoz**

AS'li hastaların yarısından fazlasında osteoporoz ve osteopeni görülmektedir. Zamanla gelişen sindesmofitler ve ligaman kalsifikasyonları kemik yoğunluğunun normalden fazla ölçülmesine neden olabilir. Azalmış spinal mobilite ve osteoporoz nedeniyle servikal

bölge başta olmak üzere %4-12 oranında omurga kırıkları olabilir. Kırığa bağlı nörolojik komplikasyonlar gelişebilir.

## **2.5.2 Ekstraartiküler Tutulum**

AS'de inflamatuvar mediyatörlere bağlı olarak ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik genel belirtiler olabilir.

### **2.5.2.1 Oftalmolojik Tutulum**

İris ve silier cismin inflamasyonu olan akut anterior üveitin (AAÜ) AS'de hastalık süresince görülme sıklığı %25-30 düzeyindedir. HLA B27 pozitifliğiyle ilişkilidir. Tek taraflı olma ve tekrarlama eğilimindedir. Ağrı, fotofobi ve görmede bulanıklık ile karakterizedir. Ataklar birkaç haftada sekelsiz iyileşebilmekle birlikte sineşi, glokom gibi komplikasyonlara yol açabilir.

### **2.5.2.2 Genitoüriner Tutulum**

Renal tutulum sık görülmez. IgA nefropatisi ve sekonder amiloidoz görülebilmektedir.

### **2.5.2.3 Gastrointestinal Tutulum**

AS'li hastaların %50'sinden fazlasında özellikle ileoçekal bölgede kolonoskopi ile inflamasyon bulguları görülmektedir.(Mielants 1996)

### **2.5.2.4 Pulmoner Tutulum**

Göğüs duvarının tutulması sonucu göğüs ekspansiyonuna bağlı restriktif tipte akciğer hastalığı izlenmektedir. Tipik olarak uzun dönemde gelişen ve yavaş ilerleyen apikal fibrozis görülebilir (Strobel 1997).

### **2.5.2.5 Nörolojik Tutulum**

Spinal mobilite azalmasına bağlı omurga kırıkları, instabiliteye bağlı atlantoaksiyel subluksasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu ve destrüktif disk-faset lezyonuna bağlı spinal stenoz gelişebilir. Klinik radikülopati olabileceği gibi miyelopati ya da kauda ekuina sendromu da olabilir.

### 2.5.2.6 Kardiyovasküler Tutulum

Karakteristik kardiyak bozukluklar; aortit, aort regurjitasyonu, iletim bozuklukları; daha az sıklıkla perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığıdır. HLA B27 en önemli risk faktörüdür. Yapılan bir metaanalizde miyokard infarktüsü ve metabolik sendromda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Mathieu 2011).

Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde otonom sinir sistemi merkezi bir rol oynamaktadır. Otonomik disfonksiyon artmış kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (Vivekananthan 2003).

### 2.6 Fizik Muayene

AS'nin uzun dönem etkisi spinal mobilitede azalma ve ankilozdur. İlerleyici torakal kifoz artışı, servikal ve lomber lordozda azalma görülebilir. Ancak erken dönemde bu bulguların hiçbirisi olmayabilir. İnflamatuvar bel ağrısı yakınması ve aile öyküsü olan hastanın muayenesinde SİE kompresyon testlerine bakılmalıdır. Yüzüstü yatan hastanın SİE'sine basınç uygulandığında ağrının tetiklenmesi ya da artması o bölgede inflamasyon olabileceğini düşündürür. Gaenslen, Mennel ve FABERE testleri de uygulanabilir. Bu testler SİE disfonksiyon ve çevre yapılara ait patolojiler varlığında da pozitif olabileceği için sakroiliite spesifik değildir(Cattley 2002).

Hastalığın progresyonu ve verilen tedavinin değerlendirilmesinde omurganın üç düzlemdeki hareketine bakılmalıdır. Servikal bölge fleksiyon ve ekstansiyon; çene-manibrium ve tragus-duvar mesafesi ölçümü, lomber bölge anterior ve lateral fleksiyon ise el parmak zemin mesafesi (EPZ) ölçülerek değerlendirilir. Ayrıca spinal mobilitenin değerlendirilmesi için Schober ve Modifiye Schober testleri de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hastaların göğüs ekspansiyonları 4. interkostal aralık seviyesinden maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki mesafe (cm) ile ölçülür. 5 cm'nin altında ölçülmesi anormaldir.

AS düşünülen hastalarda entezis bölgeleri inflamasyon açısından değerlendirilmelidir. En sık alt ekstremitelerde Aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerlerinde; daha az sıklıkla omuz, kostokondral, manubriosternal bileşke, sternoklavikular eklemler, superior iliak krestte gelişir.

## 2.7 Laboratuvar

Rutin biyokimyasal testlerde istenen eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) tetkikleri %75 hastada yüksek saptanmakla birlikte, normal düzeyleri aktif hastalık varlığını dışlayamaz (Spoorenberg 1999). Hastalarda inflamasyon şiddetine paralel olarak normokrom normositer anemi görülebilir.

İnterlökin 1, 2 ve TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak karaciğer ve sinoviyadan sentezlenen Serum Amiloid-A (SAA)'nın hastalık aktivitesi ile korele olarak yükseldiği gösterilmiştir (Chen 2009).

## 2.8 Görüntüleme

Görüntüleme yöntemlerine tanı ve takip aşamalarında sıkça başvurulmaktadır. Direkt grafi (DG), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Ultrasonografi (USG) , Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Kemik Sintigrafisi olmak üzere 5 temel görüntüleme yöntemi kullanılır.

### 2.8.1 Sakroiliak Eklemlerin Görüntülenmesi

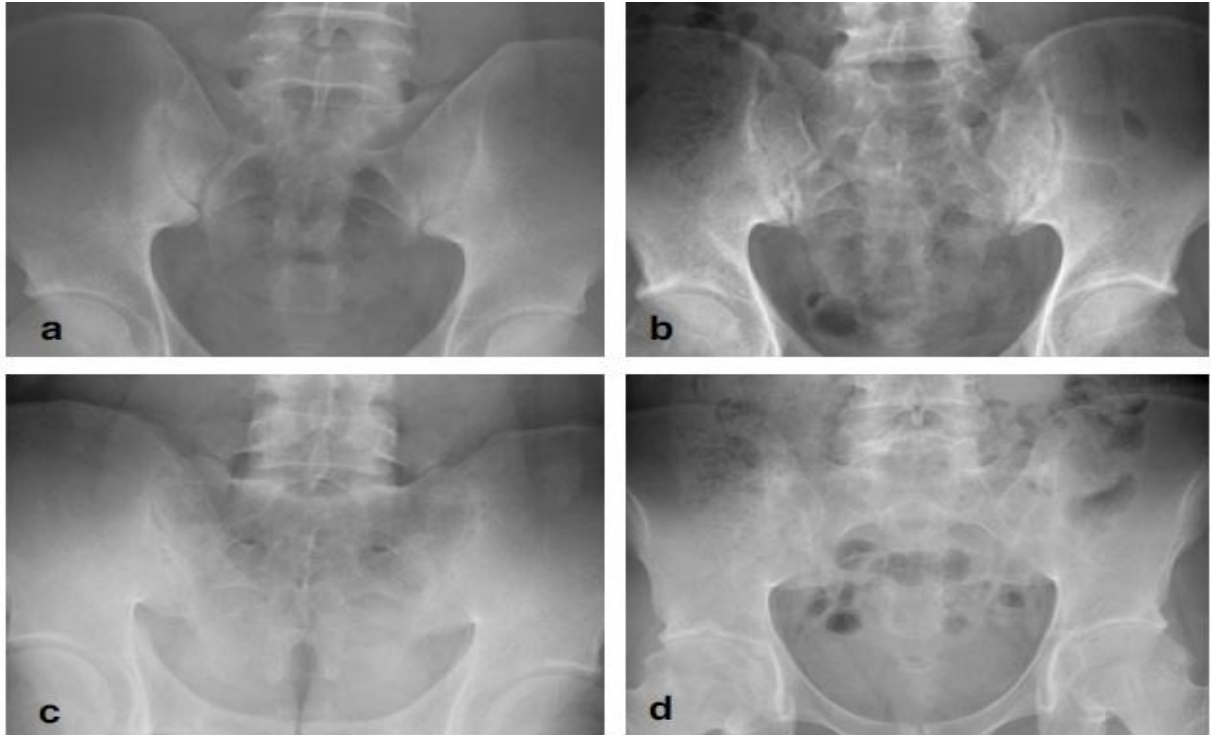
AS hastalarının tamamında sakroiliit görülür, ancak %3-5 SİE tutulumu olmaksızın aksiyel tutulum gösteren olgular bildirilmiştir (Khan 1985). Erken evrelerde sıklıkla normal olan DG, esas olarak erozyon, skleroz artışı, yeni kemik oluşumu ve eklem aralığında değişiklik gibi kronik dönemde yapısal değişiklikleri gösterebilmektedir. SİE için superpozisyonu azaltmak için oblik çekilen Ferguson ve Barsony yöntemleri kullanılmıştır. Fakat günlük pratikte standart anteroposterior (AP) grafinin yeterli olduğu kabul edilmektedir (Pavy 2007).

### Tablo 3: SİE Radyolojik Progresyon

<b>Subkondral yüzeyin bulanıklaşması(net seçilememesi)</b>
<b>Yüzeyel erozyonlar (önce iliak taraf)</b>
<b>Subkondral kemikte fokal skleroz</b>
<b>Erozyonların ilerlemesi</b>
<b>Eklemde yalancı genişleme</b>
<b>Proliferatif değişiklikler(düzensiz kemik köprüleri)</b>
<b>Periartiküler skleroz azalır.</b>

DG'lerde SİE bulguları New York kriterlerine göre 0 ile 4 arasında evrelendirilmektedir (Tablo 4) (Şekil 1).

**Şekil 1: New York Kriterlerine Göre a) Evre 1 b) Evre 2 c) Evre3 d) Evre 4 Sakroiliit**

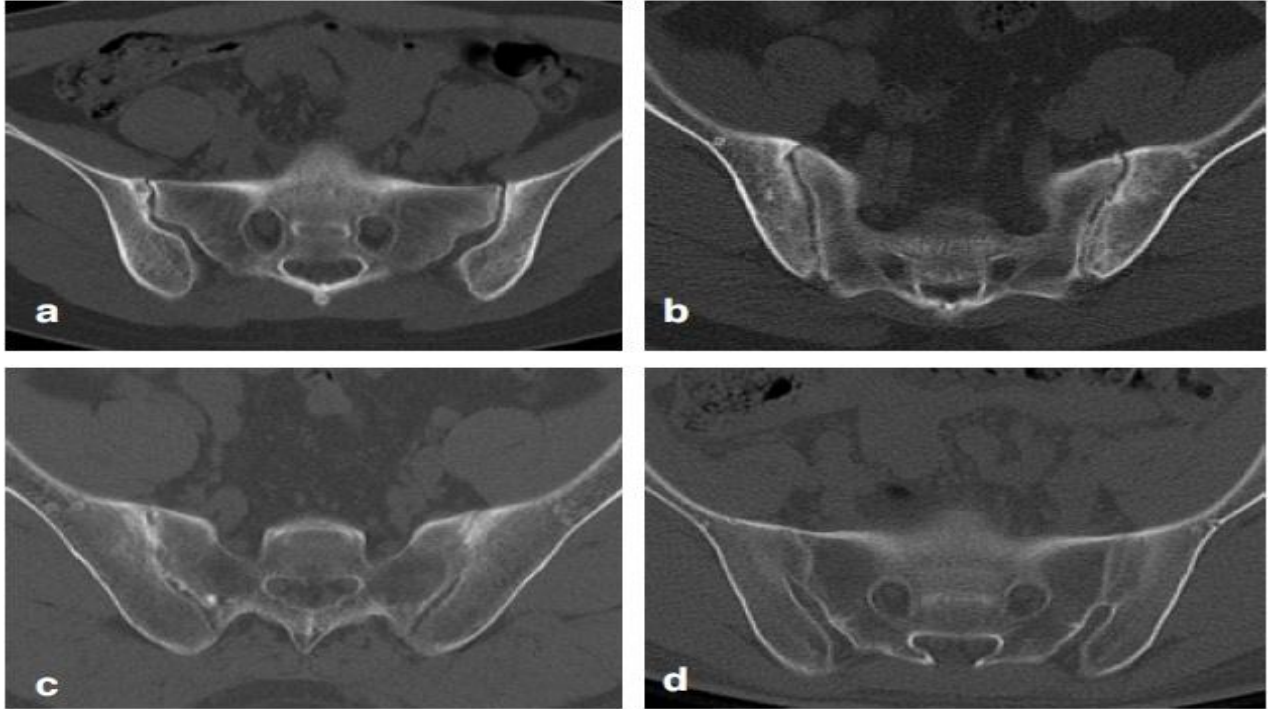


**Tablo 4: New York Kriterlerine Göre Evrelendirme**

- 
- **Evre 0: Normal**
  - **Evre 1: Eklem sınırlarının bulanıklaşması**
  - **Evre 2: Erozyon ve minimal skleroz**
  - **Evre 3: Eklem her iki tarafında belirgin skleroz ya da eklem aralığını genişletecek ciddi erozyonların olması (ankiloz olabilir)**
  - **Evre 4: Tam Ankiloz**
- 

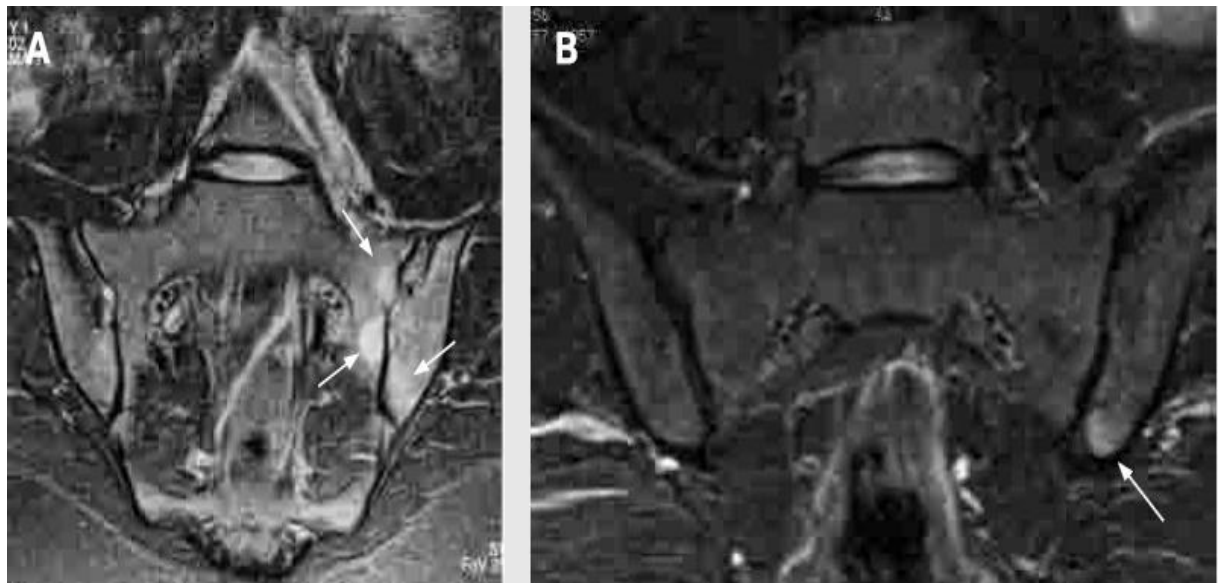
BT ile SİE'lerden farklı seviyelerde kesit alınarak süperpozisyon engellenmiş olur ve böylece daha ayrıntılı bir görüntü elde edilir. İnflamasyona sekonder gelişen erozyon, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma ve yeni kemik oluşumu gibi yapısal geç değişiklikleri belirlemede oldukça etkili bir tekniktir (Şekil 2). İnflamatuvar bel ağrısı olan bir hastada DG negatif ve MRG olanağı da yoksa tercih edebilecek bir yöntemdir (Guglielmi 2009).

**Şekil 2: Sakroiliit Evrelendirmesi a) Evre 1 b) Evre 2 c) Evre3 d) Evre 4**



MRG hastalığın erken tanısında ve tedavi takibinde oldukça duyarlı bir tetkikdir. Aktif inflamatuvar lezyonlar (kemik iliği ödemi, kapsülit, sinovit, entezit) en iyi yağ baskılı (T2-FS), STIR teknik (short tau inversion recovery) ve kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslarında görülür. Yağlı dejenerasyon ve erozyonlar gibi kronik değişiklikler T1 ağırlıklı sekanslarda değerlendirilir.

**Şekil 3: Sakroiliit (Osteitis) A)Her iki taraf (beyaz ok) B)İliak taraf (beyaz ok)**



Sakroiliak bölgede kemik döngüsü hızlı, yoğun vasküler yapılara sahip ve üreter olduğu için sintigrafide yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu yüzden çok tercih edilmez.

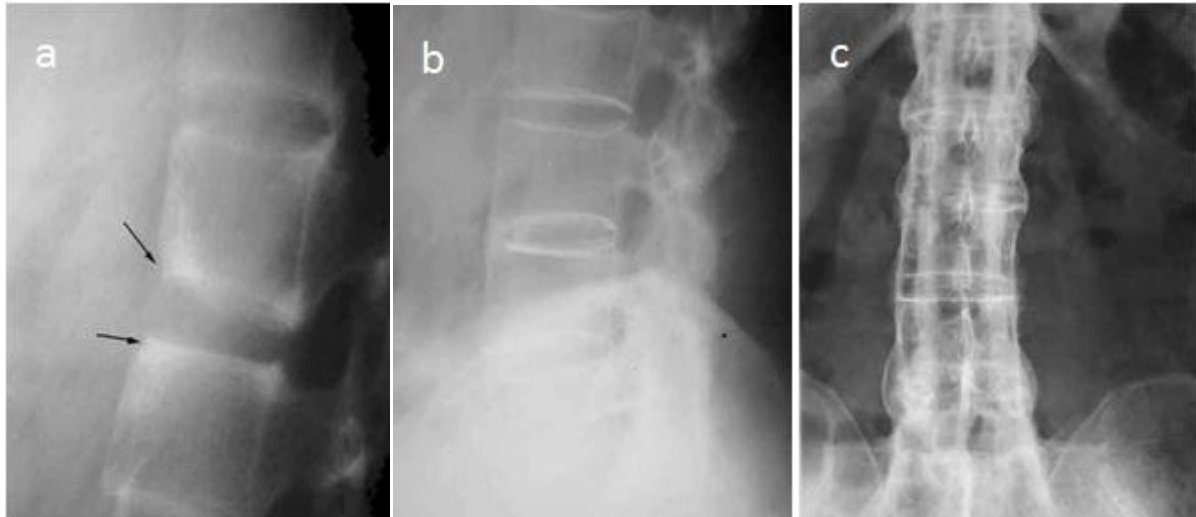
### 2.8.2 Omurganın Görüntülemesi

Omurga tutulumu genellikle lumbosakral veya torakolomber bileşkede başlar ve zamanla bütün spinal kolona yayılır. Spinal bulgular genellikle geç dönemde belirginleşir. Vertebral radyolojik progresyon Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 5: Vertebral Radyolojik Progresyon**

<b>Vertebra ön köşelerinde fokal destrüksiyon(Romanus lezyonları)</b>
<b>İyileşme sırasında reaktif skleroz (Parlayan köşeler) (Şekil 4)</b>
<b>Vertebral kareleşme</b>
<b>Anulus fibrozus dış lifleri ossifikasyonu(Sindesmofit oluşumu) (Şekil 4)</b>
<b>Vertikal uzanan kemik köprüleri</b>
<b>Bambu kamışı görünümü (yaygın sindesmofit)</b>
<b>Tren yayı görünümü (Fasetler erken evrede tutulur) (Şekil 4)</b>

**Şekil 4: DG Bulguları a)Parlayan köşeler b) Sindesmofitler c) Tren yayı görünümü**



İntervebral diskle beraber komşu vertebra gövdesinin tutulduğu spondilodiskit akut spinal inflamasyonun iyi bir göstergesidir.

Ayrıca spinal osteopeni, osteoporoz, bikonkav vertebra (diskde bikonveks balonlaşma), spinal fraktürlere basit çökme (kifoz) ve ayrılma kırığı (makaslama kuvvetine bağlı) ait bulgular görülebilir.

### 2.8.3 Periferik ve Kök Eklem Görüntülenmesi

Kalça en sık ve genellikle bilateral tutulan eklemdir. Konsantarik daralma, femur boynu osteofit, subkondral kist(asetabular taraf) ve asetabular protrüzyon (ileri vakalarda) görülen bulgulardır. Bir başka kök eklem olan omuzda humerus başı superolateralinde eroziv değişiklikler görülebilir.

### 2.8.4 Entezis Bölgelerinin Görüntülenmesi

Entezis bölgelerinden öncelikli olarak daha çok Aşil tendonunun ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerleri tercih edilmektedir Entezis bölgelerinde DG'nin normal olduğu durumlarda erken evrelerde USG ve MRG ile entesopati araştırılması önerilmektedir (Şekil 2.8.4).. Entezis bölgelerindeki radyolojik progresyon Tablo 6'da gösterilmiştir.

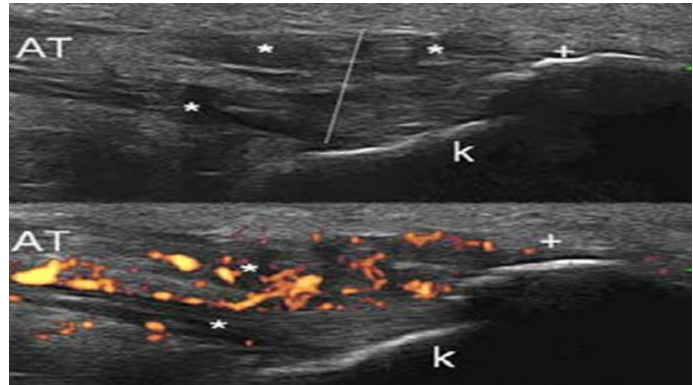
**Tablo 6: Entezis Bölgelerindeki Radyolojik Progresyon**

**Entezislerde inflamasyon**

**Komşu kemiklerde erozyon**

**Skleroz artışı ve yeni kemik oluşumu**

**Şekil 5: Aşil bölgesinde entezit görünümü (AT:Aşil tendon k:kalkaneus asteriks:ödem) (Doppler USG'de kalınlaşmış Aşil tendonunda artmış vaskülarite görülmekte)**



### 2.9 Tanı

AS tanısı için geçmişten günümüze Roma (1961), New York (1966) ve Modifiye New York (1984) kriterleri (Tablo 7) geliştirilmiştir. İlerlemiş hastalıkta Modifiye New York tanı kriterleri oldukça işe yararken erken dönemde duyarlılığı az olduğu için tanıda gecikme yaşanmaktadır.

**Tablo 7: Modifiye New York Kriterleri 1984**

<b>Klinik Kriterler</b>
1. Üç aydan uzun süren, egzersizle düzeliip istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik
2. Lomber omurga hareketlerinin hem frontal hem de sagittal planlarda kısıtlanması
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
<b>Radyolojik Kriterler</b>
Sakroiliit: Tek taraflı evre 3-4 ya da çift taraflı evre 2-3
<b>Kesin AS tanısı: 1 radyolojik + 1 klinik kriter</b>
<b>Olası AS tanısı: 3 klinik kriter</b>

Spa grubundaki tüm hastalıklara yönelik Amor kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8: Amor SpA Kriterleri**

<b>Klinik öykü ve semptomlar</b>	<b><u>PUAN</u></b>
1. Gece ağrısı (omurgada) veya sabah tutukluğu	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Tek taraflı / yer değiştiren gluteal ağrı	1/2
4. Sosis parmak (daktilit; el veya ayakta)	2
5. Entezit (Aşil, plantar fasiya)	2
6. Üveit	2
7. Artritten önceki 1 ay içinde üretrit-servisit	1
8. Artritten önceki 1 ay içinde ishal	1
9. Psöriazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
<b>Direkt Radyografi</b>	
10. Sakroiliit (bilateral evre 2 – ünilateral evre 3)	3
<b>Genetik Zemin</b>	
11. HLA-B27(+)’liği veya ailede AS, ReA, üveit, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü	3
<b>NSAİİ yanıtının iyi olması</b>	
12. NSAİİ alımını takiben 48 saat içinde iyi yanıt alınırken kesildikten 48 saat sonra ağrının tekrar başlaması	2
<b>SpA tanısı için en az 6 puan gereklidir.</b>	

**Tablo 6: ESSG Sınıflama Kriterleri**

<b>İnflamatuvar Bel Ağrısı</b>	<b>VEYA</b> (Asimetrik, alt eskremite)	<b>Sinovit</b>	Andiferansiye spondiloartropatileri kapsamak amacıyla da Avrupa spondiloartropati çalışma grubu (ESSG) tarafından yeni bir sınıflama kriter seti geliştirilmiştir (Tablo 9).
+			
<b>Aşağıdakilerden biri</b>			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Entezit (Topuk)</li><li>• Pozitif Aile Öyküsü</li><li>• Psöriazis</li><li>• Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit</li><li>• Artritten önceki 1 ay içinde uretrit-servisit-diyare</li><li>• Gluteal bölgede ağrı (yer değiştirebilen)</li><li>• Sakroiliit</li></ul>			

2009 yılında ise Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS ) tarafından erken SpA'da erken tanıyı vurgulayan ASAS sınıflama kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 10).

**Tablo 10: ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri**

Bel ağrısı $\geq 3$ ay ve Başlangıç yaşı $<45$ olan hastalarda	
<b>Görüntülemelerde Sakroiliit</b> + $\geq 1$ SpA bulgusu	<b>HLA B27 (+)</b> + $\geq 2$ SpA bulgusu
<b>Görüntülemelerde Sakroiliit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• MRG'de aktif (akut) İnflamasyon</li><li>• Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit</li></ul>	<b>SpA Bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar Bel Ağrısı</li><li>• Artrit</li><li>• Entezit Üveit</li><li>• Daktilit</li><li>• Psöriyazis</li><li>• Crohn-Ülseratif Kolit</li><li>• NSAİİ'ye yanıtın iyi olması</li><li>• Ailede SpA öyküsü, HLA B27 (+)'liği</li><li>• Artmış CRP</li></ul>

## **2.10 Tedavi**

AS'de mevcut tedavilerle hastalık kontrol altına alınabilmekte, ama tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Tedavide amaç; ağrı, tutukluk ve genel konstitüsyonel semptomları azaltmak, düzgün postürü sağlamak ve korumak, fonksiyonelliği arttırmaktır. Tanıda gecikme olması amaca ulaşmayı zorlaştırmaktadır.

ASAS/EULAR'ın önerilerine göre optimal tedavi için ilaç ve ilaç dışı tedaviler kombine olarak verilmelidir.

### **2.10.1 Hasta Eğitimi ve Egzersiz**

Tedavide en önemli basamaklardan biri hasta eğitimidir. Hasta eğitiminde amaçlar; egzersizlerin düzenli ve etkili bir şekilde yapılmasını sağlamak, günlük yaşamda modifikasyonlar yapmak, uzun dönemde fonksiyonelliği arttıracak adımlar atmak ve bilişsel davranış tekniklerini uygulamak şeklinde özetlenebilir (Ehlebart-Konig 2008). Hasta dernekleri tarafından da farkındalık arttırılmaya çalışılmaktadır.

Düzenli egzersiz; fonksiyonel kapasitenin korunması, artması ve deformite gelişmemesi açısından tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Hastalar günlük olarak kısıtlılık gelişmemesi için eklem hareket açıklığı egzersizleri, fleksiyon postürünü ve kontraktürleri önlemek amacıyla pektorallere ve kalça fleksörlerine germe, omurga ve kalça ekstansörlerine güçlendirme egzersizleri yapmalıdır. Çalışma ortamı öne çok eğilmeyi gerektirmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Hastaların günde birkaç kez 15 dakika yüzüstü uzanmaları kifoz artışı ve kontraktürün önlenmesi açısından önemlidir.

AS'li hastalara spor olarak yürüme ve yüzme önerilmektedir. Yüzme ile birlikte yapılan egzersizlerin fonksiyonel kapasiteyi daha çok arttırdığı bildirilmiştir (Karapolat 2009). Kardiyovasküler kapasiteyi arttırmak ve fonksiyonları düzenlemek için aerobik egzersizler yapılmalıdır. Gözetim altında grup fizyoterapisi, kişiselleştirilmiş ev egzersiz programından daha iyi sonuçlar vermektedir.

Akciğer kapasitesini korumak ve arttırmak amacıyla abdominal ve bütük dudak solunum egzersizleri önerilmektedir.

### **2.10.2 Fiziksel Modaliteler**

AS'li hastalarda ağrı ve kas spazmını azaltmak, ligaman elastisitesini ve egzersiz toleransını arttırmak amacıyla fizik tedavi ajanlarından yararlanılabilir. Bu amaçla yüzeysel ve derin ısıtıcılar, elektroterapi (TENS vs) ve soğuk uygulamalardan yararlanılmaktadır. Aktif

artrit varlığında sıcak uygulamadan kaçınılmalıdır. Fizik tedavi ajanları ağrı, spinal mobilite ve yaşam kalitesi üzerinde etkili bulunmuştur (Enginar 2009).

Hastalar aktif artritin olmadığı durumlarda balneoterapiden fayda görmektedir. Suyun kaldırma kuvveti neticesinde azalan vücut ağırlığı eklemlere daha az yük binmesini sağlar. Sıcak suyun kas ve ligamanlar üzerine olan etkisi ile mobilizasyon ve germe uygulamaları daha ağrısız uygulanabilir. Egzersizle kombine edilen 3 haftalık kaplıca tedavisinin haftalık grup fizyoterapisinden daha etkili bulunmuştur (Dagfinrud 2008).

### **2.10.3 Semptom Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar**

NSAİİ'ler tedavide köşe taşı ilaçlardır. Adjuvan olarak basit analjezikler, antidepressanlar, sistemik ve eklem-içi kortikosteroidler de kullanılmaktadır. Mekanik bel ağrısıyla karşılaştırıldığından NSAİİ'lere daha yüksek oranda yanıt alınmaktadır. Bugün birçok NSAİİ'nin tedavide etkinliği görülmüşken, hangisinin daha üstün olduğu konusunda kesinlik yoktur (Heijde 2005). Klinik pratikte NSAİİ'lere yanıt kişisel farklılıklar göstermektedir. Bir ilaca etki alınmadığında diğer bir NSAİİ denenebilir. Gastrointestinal kanama, peptik ülser, kardiyovasküler yan etkiler sık görülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda hastalığı alevlendirebileceği için dikkatli olunmalıdır.

Sistemik glukokortikoid hastalık üzerinde etkili bulunmazken, periferik eklem tutulumunda intraartiküler steroid yapılabilir.

### **2.10.4 Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar**

Bu gruptaki ilaçların hastalığın ilerlemesini aksiyel tutulumda önleyemediği, periferik tutulumda ise etkilerinin sınırlı olduğu bilinmektedir (Sieper 2007).

Sulfasalazin (SSZ) periferik artritli olan, nispeten hastalık süresi kısa ve yüksek ESH olan hastalarda önerilebilir. Üveitlerde alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur (Munoz-Fernandez 2006). Tedaviye 500 mg/gün dozunda başlanıp haftada bir yükseltilecek 2-3 gr/gün dozuna kadar yükseltilebilir. İlaç etkinliğine karar vermek için 4 aya kadar beklenmelidir.

Metotreksat ve leflunomid literatürlerde ne aksiyel ne de periferik tutulumlu AS tedavisinde etkili bulunmamıştır.

Antirezortif bir ajan olan pamidronat ile 6 aylık tedavi sonucunda hastalık aktivitesinde azalma, fonksiyonlarda ve mobilitede iyileşme gözlenmiştir. Periferik tutulum

ve akut faz reaktanları üzerine etkisi gösterilememiştir (Maksymowych 2002). Özellikle subkondral kemik iliği ödemi ve hastalığa bağlı gelişen osteoporozda etkili olabileceği düşünülmüştür.

### 2.10.5 Biyolojik Ajanlar

Patogeneze yönelik araştırmalara TNF- $\alpha$ 'nın sakroiliit, kıkırdak hasarı ve erozyonlara ilişkisi alınan biyosilerde TNF- $\alpha$  mRNA'nın ekspresyonunun artmış olmasıyla gösterilmiştir (Braun 1995). Bu gözlemler ile anti-TNF ajanlar AS'de kullanılmaya başlanmıştır. Şu anda ülkemizde AS için infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab reçete edilebilmektedir. Biyolojik ajanlar arasında bir tedaviden diğerine geçiş, etkinin azaldığı ya da alerjik reaksiyonun geliştiği durumlarda söz konusu olabilmektedir.

İnfliksimab kimerik (1/4 fare, 3/4 insan kaynaklı ) monoklonal bir antikordur. Plazmadaki TNF- $\alpha$ 'ya bağlanırken aynı zamanda hücre yüzeyi üzerindeki TNF- $\alpha$ 'ya da bağlanır. İV 3-5 mg/kg dozda başlangıç olarak 0., 2., 6. haftalarda uygulandıktan sonra her 6-8 haftada bir devam edilir.

Adalimumab tamamı rekombinant olan insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikorudur ve insan TNF- $\alpha$ 'sına spesifiktir. İki haftada bir 40 mg dozunda subkutan uygulanır.

Etanercept TNF reseptör 2 ile Ig G1 Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşturulan füzyon protein olup 25mg haftada 2 kez veya 50mg haftada 1 kez subkutan uygulanır.

Sertolizumab pegol, insan kaynaklı Ig G1 antikorun Fab kısmının polietilen glikol ile bağlanmasıyla oluşturulan monoklonal bir antikordur. Antikorun pegile olması uzun yarı ömre sahip olmasını ve ilaca karşı daha az antikor gelişmesini sağlamaktadır. 200 mg iki haftada bir ya da 400 mg 4 haftada bir uygulanabilir.

TNF- $\alpha$  inhibitörleri başlamadan hastalar enfeksiyon, malignite ve kardiyak yetmezlik açısından değerlendirilmelidir. Özellikle tedavi öncesinde PPD testi ve akciğer grafisi ile değerlendirilmesi gerekir. Tedavi sırasında da 6 ayda bir kontrol olarak tekrarlanmalıdır. Latent tüberkülozdan şüphelenilmesi durumunda 300 mg izoniazid ile 1 ay tedavi öncesi olmak üzere 6-9 ay tedavi edilmelidirler. (Bachmann 2010).

Yapılan çalışmalarda anti CD20 monoklonal antikor olan Rituksimab, IL12/23 inhibitörü olan Ustekinumab ve IL17 monoklonal antikor olan Secukinumab tedavide plaseboya üstün bulunmuştur. Mevcut veriler ışığında TNF dışı biyolojiklerin AS'de anti-TNF- $\alpha$  ajanlar kadar faydalı olduğuna dair henüz kesin bir kanıt yoktur (Song 2011).

### 2.10.6 Cerrahi Tedaviler

AS'de kifoza artmış, ön cepheye bakmakta zorluğu olan seçilmiş vakalarda spinal düzeltme cerrahileri fonksiyonelliği arttırabilmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık %5'inde total kalça artroplastisi gerekmektedir. Özellikle juvenil başlangıçlı olan, şiddetli ağrısı ve fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalarda önerilmektedir.

### 2.11 Kardiyak Fonksiyonlarda Otonom Sinir Sistemi (OSS)' nin Rolü

Otonom sinir sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak sempatik ve parasempatik olarak ikiye ayrılır. Kalp hızı ve kan basıncında parasempatik sistem (PSS) azalmaya neden olurken, sempatik sistem (SSS) artışa neden olur. Erişkinlerde istirahat halindeyken normal kalp hızı yaklaşık olarak 72/dk'dır; fakat 50-90/dk arasında değişir. İstirahat halindeyken kalp hızının  $\geq 90$ /dk olması sinüs taşikardisi,  $\leq 50$ /dk olması sinüs bradikardisi olarak isimlendirilir (Spodick 1992). Egzersiz ve toparlanma sırasındaki kalp hızındaki değişim, sempatik ve vagal aktivite arasındaki dengeyle oluşur.

Anormal kardiyak OD elektrofizyolojik testler (sempatik deri cevabı ve R-R interval varyasyonu) ve egzersiz testi ile saptanabilir. (Tablo 11) (Curtis 2002).

**Tablo 11: Anormal Kardiyak OD'nin Pratik Klinik Göstergeleri**

**İstirahat kalp hızı  $\geq 90$ /dk olması**

**Egzersiz stress tesinde maksimal kalp hızının %85'ine ulaşamaması**

**Bozulmuş kalp hızı toparlanma indeksi**

**Bozulmuş kalp hızı değişkenliği (derin nefes sırasında kalp hızı değişkenliği)**

Elektrofizyolojik bir çalışmada kalp hızı değişkenliği ile BASDAİ skorlarında negatif korelasyon izlenmiştir. Sempatik deri cevabı ise sadece aktif hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak farklı bulunmuş. SSS disfonksiyonu yalnız aktif hastalıkta gözlenirken, PSS disfonksiyonu kronik hastalıkta da olabileceği belirtilmiştir (Borman 2008).

SSS'nin kronik aktivasyonu ve PSS tonusunun azalması kardiyovasküler olay riskini arttırır. Kronik sempatik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi arttırır ve hastayı endotel disfonksiyonuna, koroner spazma, sol ventrikül hipertrofisine ve aritmilere maruz bırakır. Artmış vagal aktivite ise iskemiye bağlı aritmi gelişmesini önler, kan basıncını ve kalp hızını düşürür (Metra 2000, Iellamo 2000).

### **2.11.1 Egzersiz Sırasında Maksimal Kalp Hızı**

Egzersizin başlaması ile birlikte vagal geri çekilme olur ve bu da kalp hızında 30-50 atım/dk artışa neden olur; fakat bunun üzerindeki artışlar sempatik aktivasyona bağlıdır. Egzersiz sırasında kalp hızı ne kadar artarsa, hastanın prognozu o kadar iyidir. Maksimal kalp hızı genel olarak yaşla birlikte azalır.

Normal kalp hızı değişkenliği sağlıklı OSS'nin bir özelliğidir. Egzersizle kalp hızında oluşan değişiklik, vagal tonusun geri çekilmesi ile sempatik tonustaki artış arasındaki dengeyi yansıtır. Egzersizle kalp hızında görülen anormalliğin otonomik dengedeki anormallikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Freeman 2006).

Egzersiz testi sırasında tahmin edilen maksimum kalp hızının % 85'ine ulaşamama durumu olan kronotropik yetersizlik, kardiyak mortalitenin önemli bir göstergesidir. Kronotropik rezerv: ( pik KH /220-yaş)\*100 formülüyle hesaplanmaktadır.

### **2.11.1 Egzersiz Sonunda Kalp Hızı Toparlanma İndeksi**

Kalp hızı toparlanma indeksi (KHTİ), egzersizden sonra kalp hızının düşmesi olarak adlandırılır. Toparlanma, yaklaşık 9 dakika boyunca hastanın kalp hızının, kan basıncının ve EKG'sinin bazal düzeye dönmesine kadar devam eder (Higgins 2007). Sağlıklı bireylerde egzersiz sonrası ilk 30 saniye içinde kalp hızında hızlı bir düşüş, daha sonra ise daha yavaş bir düşüş gözlenir. Hızlı düşüşün vagal etkiye bağlı olduğunu atropin tarafından önlenmesi gösterir (Imai 1994). Egzersize kronotropik cevap ile egzersiz sonrası KHTİ arasında doğru orantı vardır (Desai 2001).

Sigara içenlerde içmeyenlere göre egzersiz sırası kalp hızında ve egzersiz sonrası KHTİ'de daha az artış olmaktadır (Gordon 1987).

Farklı parametreler kullanılarak kalp hızı toparlanma indeksi hesaplanmaya çalışılmışsa da birçok araştırmacı pik egzersizdeki kalp hızından toparlanma dönemindeki 1. ve 2. dakika kalp hızlarını çıkararak çalışmalarını değerlendirmişlerdir. Yapılan bir farmakolojik blokaj çalışmasında kısa ve orta dönemdeki (30 saniye-2 dakika) KHT eğrilerinin vagal uyarı ile kontrol edildiğini saptamışlardır. 2 dakikadan sonra ise dual blokaj yapılanlarda atropinin tek başına sağladığı etkiden daha fazla uzama izlenmiştir. Bu da geç toparlanmanın sempatik modülasyon ile ilgili olduğunu göstermektedir (Imai 1994).

Önceki yıllarda sadece kardiyovasküler endurans göstergesi olduğu düşünülen KHTİ, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölümlerin kuvvetli bir prediktörüdür. OSS'yi

değerlendirmek için çeşitli metodlar geliştirilmiş. Ama bunların tekrarabilirlik ve güvenilirliğinin az olması, özel ekip ve ekipman gerektirmesi rutin klinik pratikte kullanımlarını kısıtlamaktadır. KHTİ'nin değerlendirilmesi otonomik disfonksiyonun saptanmasında kolay bir tarama yöntemi olabilir.

### **3.BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Bu çalışmaya Aralık 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almış 20-45 yaş arası 42 hasta alındı. Çalışmamız randomize, kontrollü, prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19 Haziran 2015 tarihli, 2015/285 karar sayılı onayı alındı. Hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 42 hastaya "Aydınlatılmış Gönüllü Onam Formu" doldurdu

#### **3.1.1 İşleme Ölçütleri**

Modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almış 20-45 yaş arası hastalar

#### **3.1.2 Dışlama ölçütleri**

1. Malignite
2. Gebelik
3. Ciddi sistemik hastalık varlığı
4. Böbrek-Karaciğer hastalığı, Diabetes Mellitus (DM) ve Parkinson gibi OSS'yi etkileyecek hastalık
5. Kardiyak aritmi, kardiyomiyopati, Sol ventrikül EF<50, orta-ağır kapak yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı, AV nod blokörü kullanımı
6. Nörolojik hastalık
7. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), sigara kullanımı
8. Total kalça protezi varlığı

Hastalar çalışmaya alınmadan önce ayrıntılı hikayeleri alındı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara içimi, kullanılan ilaçlar, semptom süreleri, ekstraartiküler ve sistemik tutulum varlığı ve ek tanı konulan hastalıkları gibi demografik özellikleri sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede boyun, sırt, bel, omuz, dirsek, el, parmak, kalça, diz, ayak bileği, ayak eklem hareket açıklıklarına bakıldı. Motor ve duyu muayenesi, derin tendon refleksleri ve patolojik refleksleri içeren nörolojik muayene yapıldı.

Değerlendirmeler aynı hekim tarafından yapıldı. Hastalar BASDAİ, BASFİ, akut faz reaktanları (CRP), ekokardiyografi ve egzersiz stress testi parametre düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirildi. Hastaların hepsi bir kardiyolog tarafından değerlendirilerek ekokardiyografileri yapıldı ve EKG'leri çekildi. Aynı kardiyolog gözetiminde egzersiz stress testleri yapıldı.

Belirtilen kriterlere uygun hastalar rastgele yöntemle randomize olarak 21'er kişilik iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların çalışma süresince mevcut medikal tedavisi değiştirilmedi. Her iki gruba da ev egzersiz programı verildi. 1. gruptaki hastalara 8 hafta boyunca günde 30 dk süresince ev egzersiz programı (pektorallere germe, sırt ekstansörlerine güçlendirme, abdominal solunum, büyük dudak solunumu ve derin inspiyum egzersizleri) verildi. 2. gruptaki hastalara 1. grupta verilenlere ilaveten haftada 3 gün, günde 60 dakika olmak üzere 8 hafta boyunca toplam 24 seans kardiyak rehabilitasyon uygulandı.

### **3.2 Uygulamalar**

#### **3.2.1 Konvansiyonel Egzersiz Tedavisi**

Her iki gruptaki hastalara konvansiyonel egzersizler hekim tarafından tarif edildi.

#### **3.2.2 Kardiyak Rehabilitasyon**

İkinci gruptaki hastalara kardiyak rehabilitasyon hekim ve hemşire gözetiminde Ergoline bisikletli (Ergoselect model 200P) ergometer cihazı ile yaptırıldı.

### **3.3 Çalışmada Kullanılan Değerlendirme Parametreleri**

- Hastalık Aktivitesini Değerlendirme,
- Fonksiyonel Değerlendirme,
- Egzersiz stress testi,
- Ekokardiyografi,
- CRP düzeylerini değerlendirme

### **3.3.1 Hastalık Aktivitesini Değerlendirme**

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAİ kullanıldı. Hastanın son bir hafta içindeki hastalık aktivitesi ölçüldü. BASDAİ; yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin 5 major semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından değerlendirildi. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir yatay visual analog skala (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlandı. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplandı ve diğer sorulara ait skora ilave edildi. BASDAİ skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edildi. Geçerlilik ve güvenilirliği ile tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özellikleri kanıtlanmıştır (Garrett 1994, Akkoc 2004) Genel pratik uygulamada 4 ve üzeri skora sahip hastalara aktif, altındakiler ise inaktif olarak değerlendirilmektedir. (Ek-1).

### **3.3.2 Fonksiyonel Değerlendirme**

Fonksiyonel değerlendirme için BASFİ kullanıldı. Hastanın önceki bir hafta içindeki fonksiyonel kapasitesi ölçüldü. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur (Calin 1994, Ozer 2004). Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandıklarını 10 cm'lik VAS üzerine işaretlediler. Toplam skor 10 sorudan elde edilen puanların 10'a bölünmesi ile hesaplandı. (Ek-2).

### **3.3.3 Egzersiz Stress Testi**

Egzersiz kapasitesi sonuçlarını kantitatif olarak değerlendirebilmek amacıyla yapılmaktadır. Egzersiz testine gelmeden önce hastalara rahat kıyafetler giyinmeleri, 3 saat önce yeme içmeyi kesmeleri, sigara kullananların sigara içmeden gelmelerini anlatmak gerekmektedir. Test öncesi hastalar ayrıntılı muayeneden geçirilmeli ve egzersiz testi açısından kontraendikasyon varlığı değerlendirilmelidir.

Egzersiz stres testi kontraendikasyonları aşağıdaki gibidir:

1. Unstabil anjina
2. Kontrolsüz kardiyak aritmi varlığı
3. Ciddi aort stenozu, tromboflebit
4. Kontrol edilemeyen kalp yetersizliği
5. Tüm akut kardiyak durumlar
6. Akut infeksiyonlar
7. Kontrolsüz diyabet

Test submaksimal veya maksimal olarak yapılabilir. 220 - yaş formülü ile hesaplanan maksimum kalp hızının %85-100'üne ulaşıldığında sonlandırılarak yapıldığında maksimal; maksimum kalp hızının %60-85'ine ulaşılarak sonlandırıldığında ise submaksimal egzersiz testi yapılmış olur. Maksimal egzersiz testinde hasta tükenme derecesinde efor sarf eder. Nefes darlığı, bacaklarda yorgunluk gibi durumlar daha sık görülür. Submaksimal egzersiz testi riskli hasta gruplarında daha güvenlidir. Egzersizin başından itibaren sürekli kalp hızı, arteriyel oksijen saturasyonu ve EKG ritmi ile 2 dakikada bir kan basıncı takibi yapılmaktadır. Özellikle maksimal egzersiz testi yapılırken bazı durumlarda testi maksimum kalp hızına ulaşılması beklenmeden sonlandırmak gerekir.

Bunlar;

1. Test süresince verilen yük artmasına rağmen sistolik kan basıncından 10mm/Hg'den fazla düşüş görülmesi ve/veya iskemi bulgusu görülmesi
2. Test süresince kalp hızı artışı görülmemesi veya aritmi gelişmesi
3. Hastanın testi bitirmeyi istemesi
4. Anjina, baş dönmesi, bulantı, siyanoz gelişmesi
5. 1 mm'nin üzerinde ST elevasyonu görülmesi
6. Kan basıncının aşırı yükselmesi (sistolik >250 diyastolik>115 mm/Hg)
7. Yorgunluk, bacak ağrıları veya krampları

Egzersiz testi için ergometre olarak adlandırılan cihazlar kullanılmaktadır. Koşu bandı, bisiklet ergometre ve alt ekstremitelerini kullanamayan hastalar için ise kol ergometresi kullanılabilir. Koşu bandında uygulanan test için sıklıkla Bruce protokolü kullanılmaktadır. Bisiklet ergometresi koşu bandı ile iyi korelasyon gösterir. Bisiklet ergometre ile koşu bandındaki hesaplanan değerlerden %5-25 daha düşük kapasite göstermektedir (Özdemir 2011). Bütün bunlarla birlikte genel olarak, egzersiz stres testi için, yüksek geçerlilik katsayıları ile birlikte minimum hata payına sahip olmaları nedeniyle maksimal Bruce koşu bandı testi ve Astrand-Ryhming submaksimal bisiklet ergometre testi daha uygun bulunmuştur.(Grant 1999)

Bizim çalışmamızda hastalara egzersiz stres testi ilk değerlendirmenin ardından 1 gün sonra hastanemiz Kardiyoloji Efor Testi Ünitesinde yapıldı. Test için koşu bandı (GE T2100 Treadmill) sistemi ile GE CardioSoft V6.73 Diagnostik Sistem yazılım programı kullanıldı. Hastanın yaşı, boyu, kilosu programa girildikten sonra maksimum kalp hızı hesaplandı. Hedef

kalp hızı (HKH) maksimal olarak maksimum kalp hızının % 85-100'ü olarak hesaplandı. Bruce protokolü uygulanarak test sürdürüldü. HKH'ye ulaşılması veya yorgunluk nedeniyle hastanın durmak istemesi durumlarında test sonlandırıldı. Egzersiz süresi, ulaşılan maksimum kalp hızı ve KHTİ'leri atım/dakika, dakikadaki maksimal enerji tüketimi (ml/kg/dk) MET değeri olarak kaydedildi. Kardiyologla birlikte ventriküler ektopik akım, egzersizle indüklenen anjina veya elektrokardiyografik değişiklikler olup olmadığı değerlendirildi. Elde edilen bu veriler kardiyak rehabilitasyon grubundaki hastaların rehabilitasyon programını düzenlemek amacı ile kullanıldı.

Hastaların başlangıç değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra hastalar gruplara randomize edilerek tedavi programları düzenlendi.

### **3.3.4 Ekokardiyografi**

Her katılımcıya etki ve güvenilirlik açısından tedavi başında ve sonrasında 12 derivasyonlu EKG (25mm/s kağıt hızı) ve transtorasik ekokardiyografi çekildi.

### **3.3.5 CRP Düzeyi**

Egzersizle inflamasyonla seyreden romatizmal hastalıklarda direkt ve indirekt potansiyel anti-inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hastaların 0. ve 8. haftalarda CRP düzeyleri kaydedilmiştir.

## **3.4 Uygulanan Rehabilitasyon Yaklaşımları**

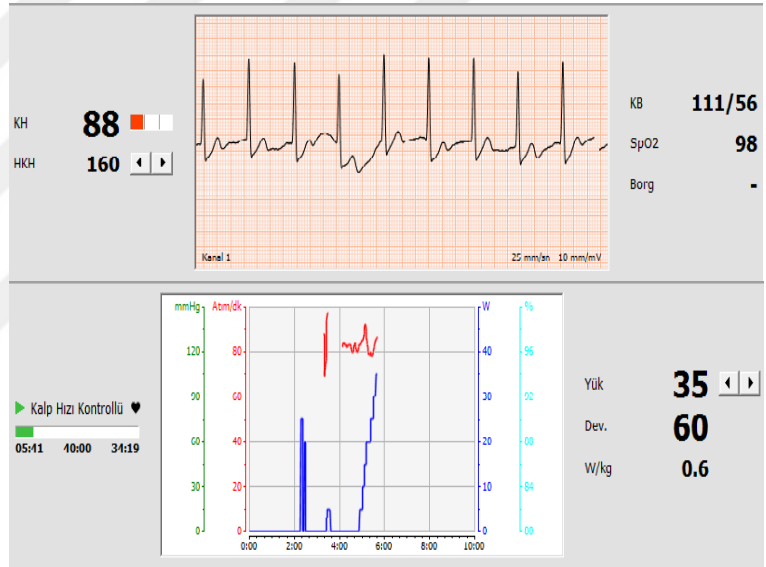
### **3.4.1 Kardiyak Rehabilitasyon Grubundaki Rehabilitasyon Yaklaşımı**

Test sonucuna göre her hastaya bireysel aerobik egzersiz programı düzenlendi. Rehabilitasyon için Ergoline bisikletli (Ergoselect model 200P) ergometre sistemi ile Ergoline ERS 2 yazılım programı kullanıldı. Her hastaya kendine özel egzersiz programı oluşturulup, haftalık olarak yapılan değerlendirmeler ile program revize edildi.

Seans öncesi hastaya göğüs bandı vericisi takıldı. Verici; EKG verilerinin iletilmesi için bir telemetri vericisi, telemetri vericisini hastanın gövdesine sabitlemek için kullanılan bir elastik göğüs bandından oluşmaktadır. Göğüs bandının içindeki iki elektrot sayesinde seans boyunca EKG ve nabız değişiklikleri kablosuz yolla bilgisayar ekranından takip edildi. Ayrıca sağ kola tansiyon manşonu bağlanarak beş dakikada bir kan basıncı ölçümü yapıldı. Çalışmayı sonlandıracak bir komplikasyon gözlenmedi.

Kardiyak rehabilitasyon grubundaki tüm hastalar başlangıç ve bitişte beşer dakika ısınma ve soğuma için çalıştılar. Sabit kalp hızı yöntemi ile HKH aralığı Karvoneen yöntemine göre hesaplandı. Karvonen yönteminde HKH aralığı: (Maksimal KH- istirahat KH) % 60 – 85 ile hesaplandı. Bu aralık cihaza kaydedildi. Başlangıçta zinde olan hastalarda seanslar sırasında üst limit %90'a kadar izin verildi. Bisiklet ergometre eğitimi sonrası germe ve güçlendirme egzersizleri ile seans sonlandırıldı. Güçlendirme egzersizleri 1 repetitation maksimum (RM) hesaplanarak düzenlendi. Alt ve üst ekstremitede 3 büyük ayrı kas grubunun bir defada kaldırabildiği maksimal yük belirlendi. Daha sonra üst ekstremitede biceps, triceps, deltoid; alt ekstremitede kuadriseps, hamstring, abduktör kas grupları çalıştırıldı. Hastalara 1 RM %75'i kadar direnç ile 3x10 tekrarlı izotonik egzersizler yaptırıldı.

### Şekil 6: Bisiklet Ergometre Eğitimi Alan Hasta ve Monitörizasyon



Rehabilitasyon süreci 8 hafta boyunca haftada 3 gün devam etti. 8. haftada sonlanan kardiyak rehabilitasyon programı ardından hastalar ev egzersiz programına devam etmesi önerildi. Ev egzersiz programı hastalara haftada bir sorularak egzersiz programına uyumları

sağlanmaya çalışıldı. 8. haftada ev egzersiz programına tam anlamı ile uyup uymadıkları sorgulandı.

### **3.4.2 Ev Egzersizi Grubu**

Hastalara egzersiz kapasitelerine göre haftada 3 gün 20-45 dk arası tempolu yürüyüş ve sonrasında germe ile güçlendirme egzersizlerinden oluşan bir ev egzersiz programı 24 hafta boyunca uygulamaları önerildi. Her hastanın egzersiz programı bireysel olarak planlandı. Hastalar 2 haftada bir telefonla aranarak ev programına uymaları konusunda teşvik edildiler. Hastalar 8.haftada tekrar değerlendirildiler. 8. haftada ev egzersiz programına uyumları sorgulandı.

Kardiyak rehabilitasyon ve ev egzersizine ait tüm hastaların 0. ve 8. Haftada BASDAİ ve BASFİ skoru hesaplandı. CRP değerlerine bakıldı. Ekokardiyografi, egzersiz stres testi tekrarlandı.

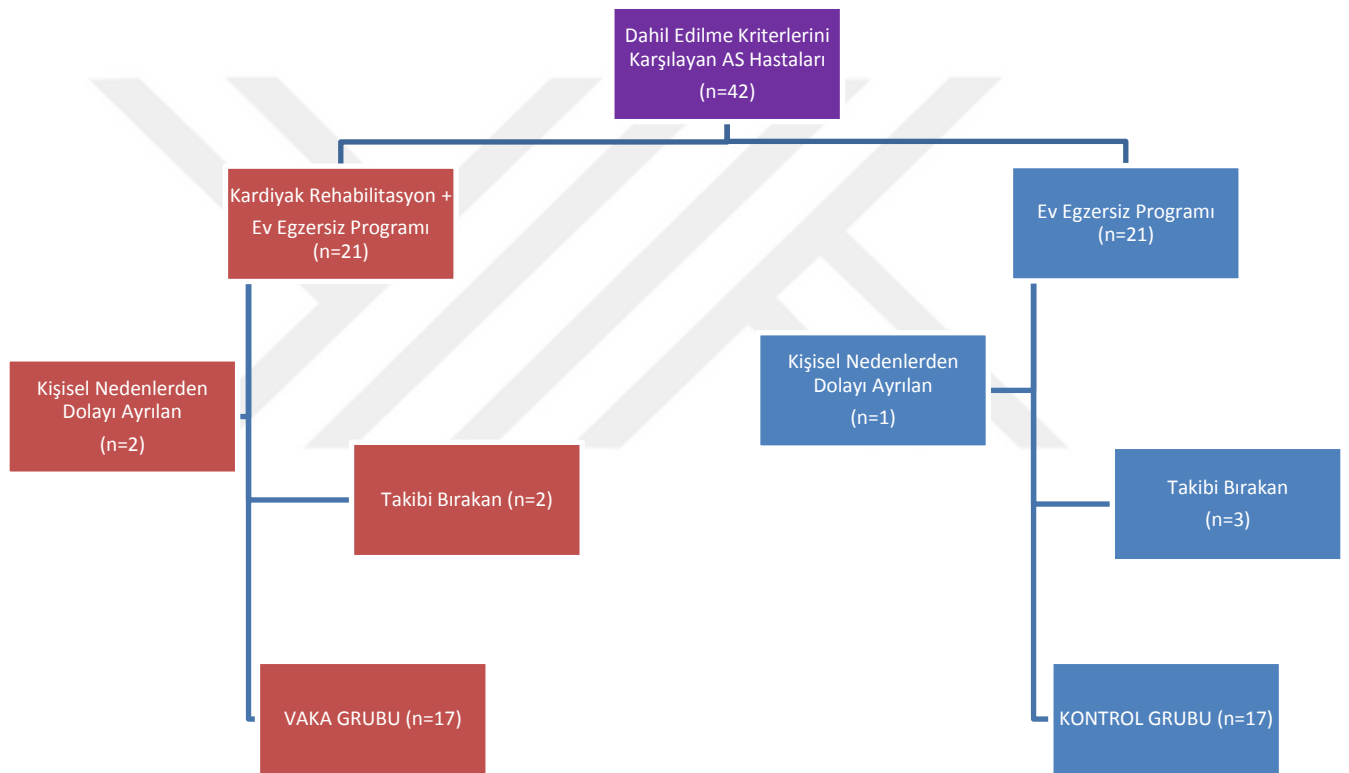
### **3. 5 İstatistiksel Analiz**

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi, iki bağımlı grup arasında Eşleştirilmiş Örneklem T Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısının 0-0,25 arasında olması zayıf, 0,26-0,50 arasında olması orta, 0,51-0,75 arasında olması güçlü ve 0,76-1,00 arasında olması çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nde Ankilozan Spondilit (AS) nedeniyle tedavi uygulanan ve takip edilen 42 hasta incelendi. Kişisel sebeplerden dolayı ayrılan ve takibi bırakan 8 hasta çalışma dışında kaldı.

Araştırma kapsamında incelenen 34 hastanın 17'sine (%50,0) ev egzersiz programı ile birlikte kardiyak rehabilitasyon uygulandı ve "vaka" grubu olarak adlandırıldı. Geriye kalan 17 (%50,0) hastaya ise sadece ev egzersiz programı uygulandı ve "kontrol" grubu olarak adlandırıldı. Vaka ve kontrol grupları çalışma grupları olarak kabul edildi. Hastaların akış diagramı şekil 7'de sunulmuştur.



**Şekil 7: Hastaların Akış Diagramı**

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 12'de sunulmuştur. İncelenen hastaların yaş ortalaması  $37,35 \pm 5,22$  (min:27-maks:45) yıl olup %55,9'u erkek, %44,1'i kadındı ve erkek/kadın oranı 1,3'tü.

Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), hastalık süresi, periferik tutulum varlığı, üveit öyküsü ve kullanılan ilaç türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 12).

Ayrıca araştırmaya dahil edilen hiçbir hastada ekstraartiküler tutulum yoktu (Tablo 12).

**Tablo 12: Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı**

	Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p
<b>Yaş (yıl), <math>\bar{X}\pm S</math></b>	38,00±4,68	36,71±5,78	0,478 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Erkek	8 (47,1)	11 (64,7)	0,300 <sup>b</sup>
Kadın	9 (52,9)	6 (35,3)	
<b>Boy Uzunluğu (m), <math>\bar{X}\pm S</math></b>	1,68±0,05	1,67±0,10	0,833 <sup>a</sup>
<b>Vücut Ağırlığı (kg), <math>\bar{X}\pm S</math></b>	80,71±18,15	75,24±16,57	0,366 <sup>a</sup>
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>), <math>\bar{X}\pm S</math></b>	28,78±6,60	26,94±5,11	0,369 <sup>a</sup>
<b>Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)</b>	5 (2-26)	6 (1-20)	0,658 <sup>c</sup>
<b>Periferik Tutulum, n (%)</b>	1 (5,9)	0	1,000 <sup>d</sup>
<b>Ekstraartiküler Tutulum, n (%)</b>	0	0	-----
<b>Üveit Öyküsü, n (%)</b>	1 (5,9)	1 (5,9)	1,000 <sup>d</sup>
<b>Kullanılan İlaçlar, n (%)</b>			
NSAİİ+cDMARD	8 (47,1)	6 (35,3)	0,486 <sup>b</sup>
NSAİİ+bDMARD	9 (52,9)	11 (64,7)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; aStudent's T Testi; bKi-Kare Testi; cMann-Whitney U Testi; dFisher'in Kesin Testi

Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ ve BASFİ skorlarının ve CRP değerinin dağılımı Tablo 13'de sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi BASDAİ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi BASDAİ skoru kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 13).

Diğer taraftan vaka ve kontrol gruplarının tedavi sonrası BASDAİ skoru ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası BASFİ skorları ve CRP değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

Çalışma gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ, BASFİ skorları ve CRP değerlerindeki değişime bakılacak olursa; hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında BASDAİ, BASFİ skorları ve CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ ve BASFİ Skorlarının ve CRP Değerinin Dağılımı**

		Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p
BASDAİ, $\bar{X}\pm S$	Tedavi Öncesi	5,63±2,06	4,02±2,34	<b>0,041<sup>#</sup></b>
	Tedavi Sonrası	4,92±1,53	4,08±2,65	0,265 <sup>#</sup>
	<i>p</i> *	0,208	0,329	
BASFİ, $\bar{X}\pm S$	Tedavi Öncesi	3,85±2,22	3,65±2,50	0,801 <sup>#</sup>
	Tedavi Sonrası	3,59±2,07	4,26±3,60	0,510 <sup>#</sup>
	<i>p</i> *	0,489	0,858	
CRP, medyan (min-maks)	Tedavi Öncesi	2,3 (2,0-21,9)	2,7 (0-22,7)	0,838 <sup>##</sup>
	Tedavi Sonrası	2,1 (2,0-20,3)	2,0 (0-27,9)	0,708 <sup>##</sup>
	<i>p</i> **	0,508	0,753	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Eşleştirilmiş Örneklem T Testi; \*\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi; #Student's T Testi; ##Mann-Whitney U Testi

Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi değerlerinden tedavi sonrası değerleri çıkarılarak tedavi öncesine ve tedavi sonrası arasındaki değişim miktarları hesaplandı. Buna göre; vaka ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre BASDAİ, BASFİ skorlarındaki ve CRP değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14: Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ ve BASFİ Skor Farklarının ve CRP Farkının Dağılımı**

	Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	<i>p</i> *
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>BASDAİ Farkı</b>	0,2 (-0,7;4,3)	-0,1 (-2,2;2,7)	0,182
<b>BASFİ Farkı</b>	0,4 (-2;2)	0 (-6,9;1,8)	0,231
<b>CRP Farkı</b>	0 (-6,5;6,7)	0 (-5,2;3,4)	0,812

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası EKO parametrelerinin dağılımı Tablo 15'te sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası PAB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ), tedavi öncesi PAB değerleri benzerdi ( $p>0,05$ ).

Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi sonrası PAB değeri kontrol grubunda yer alan hastalardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 15).

Diğer taraftan vaka ve kontrol grupları arasında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası RVEDD, LVEDD, LVESD ve LVEF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

Çalışma gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası EKO değerlerindeki değişime bakılacak olursa; hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında tüm EKO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası eko Parametrelerinin Dağılımı**

		Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p
RVEDD, medyan (min-maks)	Tedavi Öncesi	32 (28-42)	32 (25-35)	0,919 <sup>##</sup>
	Tedavi Sonrası	32 (28-42)	33 (24-37)	0,563 <sup>##</sup>
	<b>p**</b>	<b>0,287</b>	<b>0,034</b>	
LVEDD, $\bar{X}\pm S$	Tedavi Öncesi	43,18 $\pm$ 4,38	43,82 $\pm$ 4,28	0,666 <sup>#</sup>
	Tedavi Sonrası	44,41 $\pm$ 4,49	44,53 $\pm$ 4,61	0,940 <sup>#</sup>
	<b>p*</b>	<b>0,051</b>	<b>0,274</b>	
LVESD, $\bar{X}\pm S$	Tedavi Öncesi	26,18 $\pm$ 3,63	25,71 $\pm$ 3,87	0,717 <sup>#</sup>
	Tedavi Sonrası	25,24 $\pm$ 3,36	25,76 $\pm$ 3,90	0,674 <sup>#</sup>
	<b>p*</b>	<b>0,174</b>	<b>0,921</b>	
LVEF, $\bar{X}\pm S$	Tedavi Öncesi	60 $\pm$ 0	60,29 $\pm$ 1,21	0,325 <sup>#</sup>
	Tedavi Sonrası	60,29 $\pm$ 1,21	60 $\pm$ 0	0,325 <sup>#</sup>
	<b>p</b>	<b>0,332</b>	<b>0,332</b>	
PAB, $\bar{X}\pm S$	Tedavi Öncesi	25,18 $\pm$ 3,64	26,53 $\pm$ 2,79	0,233 <sup>#</sup>
	Tedavi Sonrası	24,82 $\pm$ 3,54	27,88 $\pm$ 4,11	<b>0,026<sup>#</sup></b>
	<b>p*</b>	<b>0,675</b>	<b>0,182</b>	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Eşleştirilmiş Örneklem T Testi; \*\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi; #Student's T Testi; ##Mann-Whitney U Testi

Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası egzersiz stres testi sonuçlarının dağılımı Tablo 16'da sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi maksimum kalp hızı ve 1.dakikadaki toparlanma kalp hızı ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 2.dakikadaki kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Vaka grubunda yer alan

hastaların tedavi öncesi maksimum kalp hızı ve 1.dakikadaki toparlanma kalp hızı ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 2.dakikadaki kalp hızı kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 16).

Diğer taraftan vaka ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası maksimum kalp hızı ve 1.dakikadaki toparlanma kalp hızı ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası istirahat kalp hızı (İKH), egzersiz süresi ve maksimum egzersiz fonksiyonel kapasitesi (maks. MET) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

Çalışma gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası egzersiz stres testi sonuçlarındaki değişime bakılacak olursa; vaka grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında İKH, maksimum kalp hızı, egzersiz süresi ve maks. MET değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi sonrası maksimum kalp hızı, egzersiz süresi ve maks. MET değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak artarken İKH anlamlı olarak azalmıştı (Tablo 16).

Diğer taraftan kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında İKH, maksimum kalp hızı, egzersiz süresi ve maks. MET değeri açısından ve hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında 1. ve 2.dakikadaki toparlanma kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

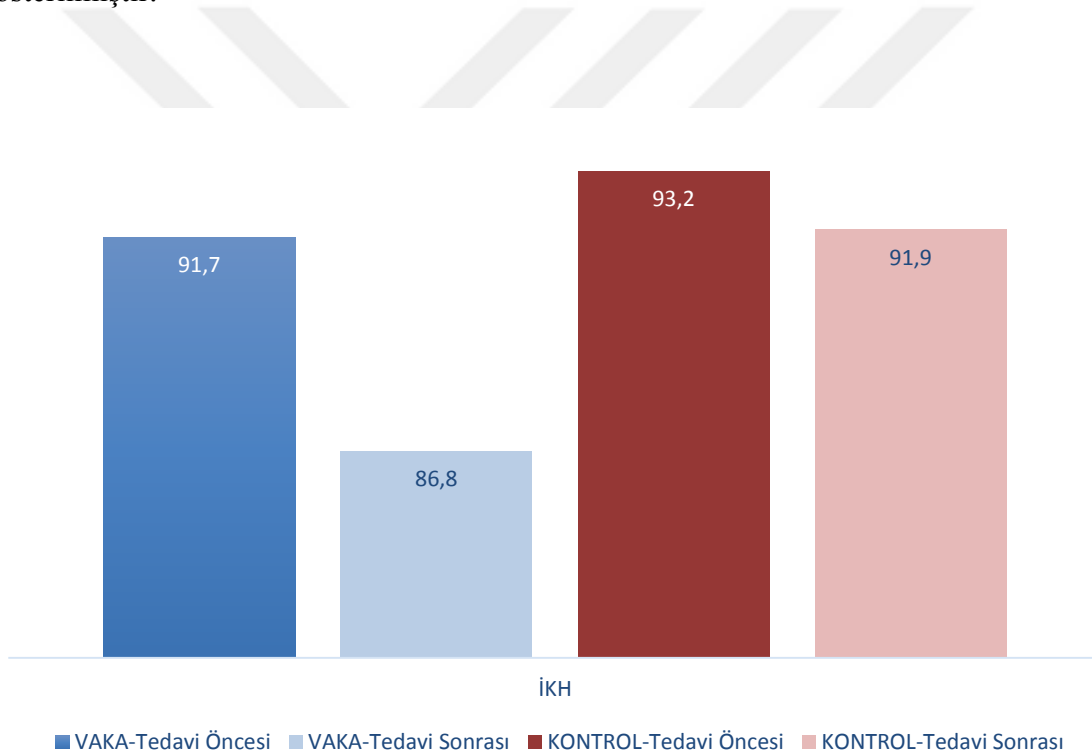
**Tablo 16: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası Egzersiz stres testi Sonuçlarının Dağılımı**

		Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p#
		$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>İKH</b>	Tedavi Öncesi	91,71±6,26	93,24±7,86	0,607
	Tedavi Sonrası	86,76±8,33	91,88±8,98	0,095
	<b>p*</b>	<b>0,037</b>	<b>0,123</b>	
<b>Maks. KH</b>	Tedavi Öncesi	156,29±13,72	173,00±18,40	<b>0,005</b>
	Tedavi Sonrası	163,41±11,64	170,41±16,60	0,164
	<b>p*</b>	<b>0,035</b>	<b>0,417</b>	
<b>Egzersiz Süresi</b>	Tedavi Öncesi	9,21±3,24	9,79±2,80	0,579
	Tedavi Sonrası	10,29±3,34	9,64±2,64	0,532
	<b>p*</b>	<b>0,015</b>	<b>0,675</b>	

<b>Maks. MET</b>	Tedavi Öncesi	10,08±2,84	11,02±2,83	0,340
	Tedavi Sonrası	12,12±3,36	11,30±2,28	0,412
	<i>p</i> *	<b>&lt;0,001</b>	0,422	
<b>Toparlanma 1.dk KH</b>	Tedavi Öncesi	133,47±16,59	151,29±18,82	<b>0,006</b>
	Tedavi Sonrası	140,29±13,07	148,71±16,15	0,105
	<i>p</i>	0,182	0,413	
<b>Toparlanma 2.dk KH</b>	Tedavi Öncesi	117,71±17,74	134,12±19,65	<b>0,016</b>
	Tedavi Sonrası	121,24±11,36	130,76±15,08	<b>0,046</b>
	<i>p</i> *	0,442	0,293	

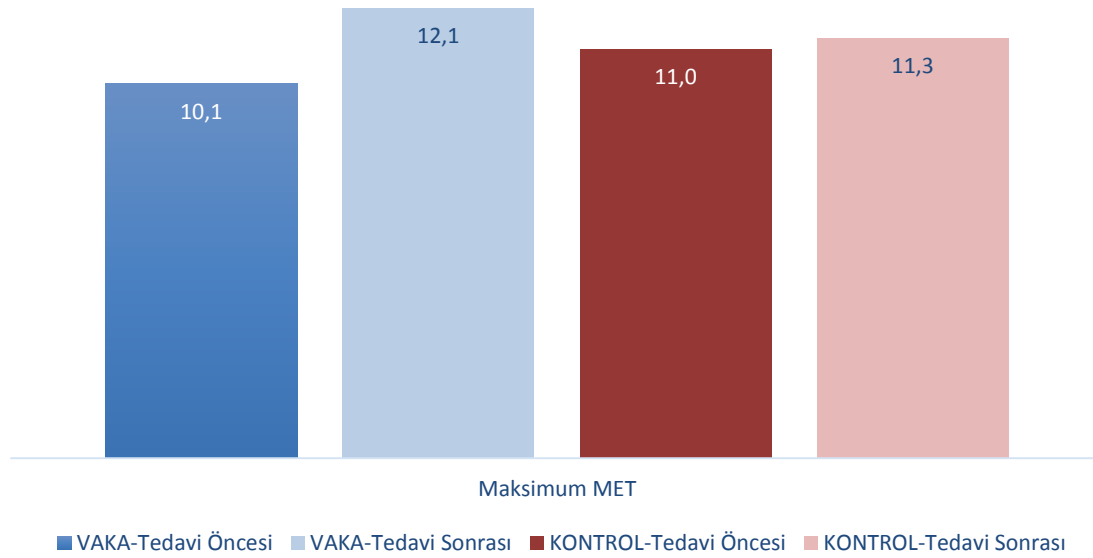
$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Eşleştirilmiş Örneklem T Testi; #Student's T Testi

Çalışma gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası İKH değerleri Şekil 8'de gösterilmiştir.



**Şekil 8: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası İKH Değerleri**

Çalışma gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimum MET değerleri Şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 9: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Maksimum MET Değerleri**

Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi değerlerinden tedavi sonrası değerleri çıkarılarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki değişim miktarları hesaplandı. Buna göre; vaka ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre maksimum kalp hızındaki, egzersiz süresindeki ve maks. MET'teki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), İKH ile 1. ve 2.dakikadaki toparlanma kalp hızındaki değişim miktarları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6). Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi sonrası tedavi öncesine göre maksimum kalp hızındaki, egzersiz süresindeki ve maks. MET'teki artış miktarı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 17).

**Tablo 17: Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası Egzersiz stres testi Sonuç Farklarının Dağılımı**

	Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p*
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
İKH Farkı	3 (-8;23)	2 (-4;8)	0,245
Maks. KH Farkı	-8 (-32;15)	2 (-28;26)	<b>0,034</b>
Egzersiz Süresi Farkı	-1 (-4;2,5)	0 (-3,2;2,5)	<b>0,026</b>
Maks. MET Farkı	-2,2 (-6,1;2,4)	-0,1 (-3,2;2,2)	<b>0,002</b>
Toparlanma 1.dk KH Farkı	-4 (-48;26)	1 (-25;22)	0,140
Toparlanma 2.dk KH Farkı	-2 (-41;26)	4 (-19;25)	0,474

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası kap hızı toparlanma indeksi (KHTİ) ve kronotropik rezerv değerlerinin dağılımı Tablo 18’de sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi kronotropik rezerv açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ) tedavi sonrası kronotropik rezerv değerleri benzerdi ( $p > 0,05$ ). Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi kronotropik rezerv değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.7). Diğer taraftan vaka ve kontrol grupları arasında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1. ve 2. dakikadaki KHTİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 18).

Çalışma gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 1. ve 2.dakikadaki KHTİ ile kronotropik rezerv değerlerindeki değişime bakılacak olursa; vaka grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında kronotropik rezerv değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), kontrol grubunda anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi sonrası kronotropik rezerv değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı (Tablo 18).

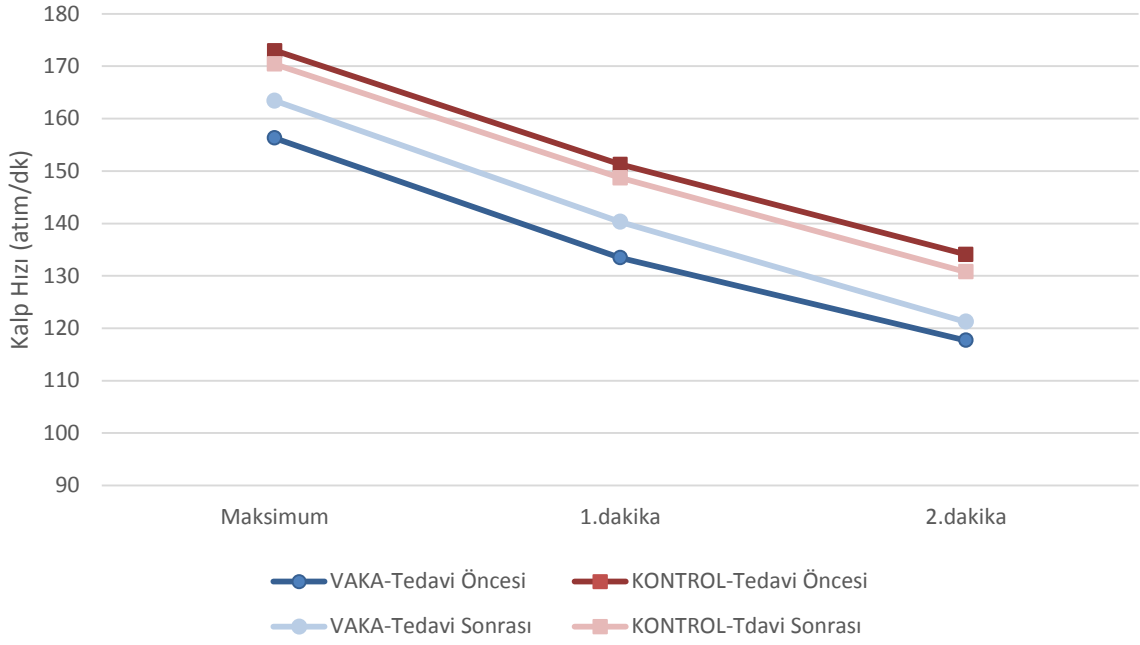
Diğer taraftan hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında 1. ve 2.dakikadaki KHTİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18: Çalışma Grupları Arasında ve Her Bir Çalışma Grubunun Kendi İçinde Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Değerlerinin Dağılımı**

		Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p#
		$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
<b>KHTİ 1.dk</b>	Tedavi Öncesi	22,82±11,89	21,71±6,54	0,736
	Tedavi Sonrası	23,12±6,94	21,71±6,73	0,551
	<i>p*</i>	0,911	1,000	
<b>KHTİ 2.dk</b>	Tedavi Öncesi	38,59±13,20	38,88±13,92	0,950
	Tedavi Sonrası	42,18±8,32	39,65±10,06	0,430
	<i>p*</i>	0,119	0,806	
<b>Kronotropik Rezerv</b>	Tedavi Öncesi	85,95±8,06	94,31±9,08	<b>0,008</b>
	Tedavi Sonrası	89,81±6,22	92,93±8,16	0,218
	<i>p*</i>	<b>0,036</b>	0,437	

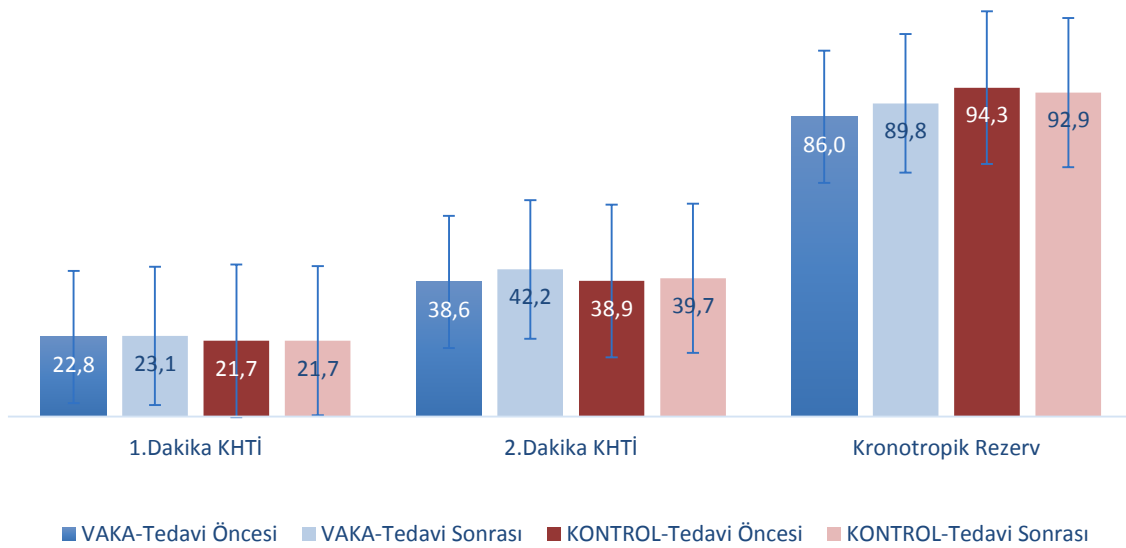
$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; \*Eşleştirilmiş Örneklem T Testi; #Student’s T Testi

Çalışma gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası maksimum, 1. ve 2. dakikalardaki kalp hızı Şekil 10'da sunulmuştur



**Şekil 10: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Maksimum, 1. ve 2. Dakikalardaki Kalp Hızı**

Çalışma gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.dakika KHTİ, 2.dakika KHTİ ve kronotropik rezerv değerleri Şekil 11'de sunulmuştur.



**Şekil 11: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 1.dakika KHTİ, 2.dakika KHTİ ve Kronotropik Rezerv Değerleri**

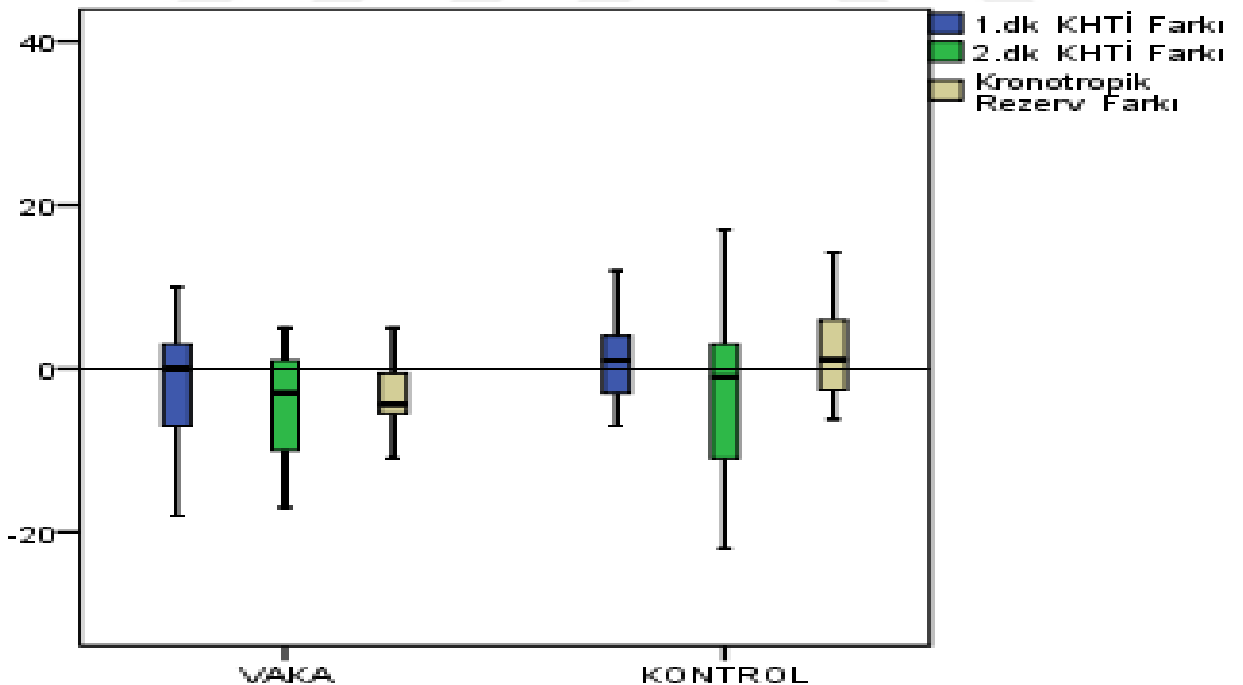
Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi değerlerinden tedavi sonrası değerleri çıkarılarak tedavi öncesine ve tedavi sonrası arasındaki değişim miktarları hesaplandı. Buna göre; vaka ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre kronotropik rezerv değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), 1. Ve 2.dakikadaki KHTİ'ndeki değişim miktarları benzerdi ( $p > 0,05$ ). Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi sonrası tedavi öncesine göre kronotropik rezerv değerindeki artış miktarı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 19).

**Tablo 19: Çalışma Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı**

	Vaka (n=17)	Kontrol (n=17)	p*
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>KHTİ 1.dk Farkı</b>	0 (-18;27)	1 (-16;12)	0,708
<b>KHTİ 2.dk Farkı</b>	-3 (-17;20)	-1 (-22;31)	0,454
<b>Kronotropik Rezerv Farkı</b>	-4,35 (-17,02;8,43)	1,09 (-16,00;14,21)	<b>0,031</b>

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma gruplarına göre tedavi sonrası, tedavi öncesine göre 1.dakika KHTİ, 2.dakika KHTİ ve kronotropik rezerv değerlerindeki değişim miktarı Şekil 12'de sunulmuştur.



**Şekil 12: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi Sonrası Tedavi Öncesine Göre 1.dakika KHTİ, 2.dakika KHTİ ve Kronotropik Rezerv Değerlerindeki Değişim Miktarı**

Çalışma gruplarının kendi içinde cinsiyetler arasında tedavi öncesi ve sonrası KHTİ ve kronotropik rezerv farklarının dağılımı Tablo 20’de sunulmuştur. Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda yer alan hastaların cinsiyetleri arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre 1. ve 2.dakikadaki KHTİ ile kronotropik rezerv değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Cinsiyetler Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	Erkek (n=8)	Kadın (n=9)		Erkek (n=11)	Kadın (n=6)	
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>KHTİ 1.dk Farkı</b>	1,5 (-7;27)	-6 (-18;9)	0,200	-3 (-7;11)	2,5 (-16;12)	0,884
<b>KHTİ 2.dk Farkı</b>	-2 (-10;20)	-9 (-17;4)	0,200	-1 (-22;31)	0 (-5;8)	0,591
<b>Kronotropik Rezerv Farkı</b>	-4,6 (-16,6;4,8)	-2,2 (-17,0;8,4)	0,541	4,3 (-16,0;8,4)	-0,01 (-6,2;14,2)	0,884

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma gruplarının kendi içinde hastalık süresi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası KHTİ ve kronotropik rezerv farklarının dağılımı Tablo 21’de sunulmuştur.

Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda yer alan hastalardan hastalık süresi 5 yıl ve daha kısa olanlarla 5 yıldan uzun olanlar arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre 1. Ve 2.dakikadaki KHTİ ile kronotropik rezerv değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Hastalık Süresi Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	HS≤5 yıl (n=9)	HS>5 yıl (n=8)		HS≤5 yıl (n=8)	HS>5 yıl (n=9)	
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>KHTİ 1.dk Farkı</b>	3 (-17;10)	-4,5 (-18;27)	0,277	-3 (-16;12)	1 (-7;11)	0,606
<b>KHTİ 2.dk Farkı</b>	-2 (-17;4)	-5,5 (-14;20)	0,888	1 (-16;31)	-1 (-22;17)	0,541
<b>Kronotropik Rezerv Farkı</b>	-2,2 (-17;5)	-4,9 (-11;8,4)	0,743	5,4 (-6,2;14,2)	0 (-16,0;8,4)	0,200

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma gruplarının kendi içinde medikal tedavi çeşitleri arasında tedavi öncesi ve sonrası KHTİ ve kronotropik rezerv farklarının dağılımı Tablo 22’de sunulmuştur.

Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda yer alan hastalardan medikal tedavi çeşitlerinden NSAİİ+cDMARD kullananlar ile NSAİİ+bDMARD kullananlar arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre 1. ve 2.dakikadaki KHTİ ile kronotropik rezerv değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Medikal Tedavi Çeşitleri Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	NSAİİ+cDMARD (n=8)	NSAİİ+bDMARD (n=9)		NSAİİ+cDMARD (n=6)	NSAİİ+bDMARD (n=11)	
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>KHTİ 1.dk Farkı</b>	0,5 (-17;27)	0 (-18;3)	0,606	-1 (-7;5)	1 (-16;12)	0,591
<b>KHTİ 2.dk Farkı</b>	-5 (-17;20)	-3 (-12;5)	0,815	-2 (-12;7)	1 (-22;31)	0,591
<b>Kronotropik Rezerv Farkı</b>	-6,9 (-17;8,4)	-4 (-5;4,8)	0,236	3 (-1,1;7,9)	1,1 (-16;14,2)	0,591

\*Mann-Whitney U Testi

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesi 1.dakikadaki KHTİ 20 ve altında olanlar ile 20’nin üzerinde olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Buna göre çalışma gruplarının kendi içinde; tedavi öncesi 1.Dakika KHTİ grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre BASDAİ, BASFİ, CRP ve egzersiz stres testi değişim miktarının dağılımı Tablo 23’te sunulmuştur.

Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi 1.dakikadaki KHTİ grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre BASDAİ, BASFİ, CRP ve egzersiz stres testi değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi 1.Dakika KHTİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ, BASFİ, CRP ve Egzersiz stres testi Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	1.dk KHTİ≤20 (n=9)	1.dk KHTİ>20 (n=8)		1.dk KHTİ≤20 (n=8)	1.dk KHTİ>20 (n=9)	
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)		Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
<b>BASDAİ Farkı</b>	0,3 (-2,7;4,2)	0,2 (-2;4,3)	1,000	-0,05 (-1;2,7)	-0,3 (-2,2;2)	0,606
<b>BASFİ Farkı</b>	0,5 (-0,9;2)	0,1 (-2;0,9)	0,139	0,3 (-6,9;1,8)	-0,1 (-4,3;1,4)	0,606
<b>CRP Farkı</b>	-0,1 (-6,5;2,2)	0 (0;6,7)	0,074	-0,05 (-5,2;3)	0 8-2,8;3,4)	0,321
<b>İKH Farkı</b>	4 (-4;17)	2,5 (-8;23)	1,000	2 (-1;8)	0 (-4;6)	0,114
<b>Maks. KH Farkı</b>	-7 (-15;9)	-8,5 (-32;15)	0,481	5,5 (-11;15)	2 (-28;26)	0,743
<b>Egzersiz Süresi Farkı</b>	0 (-2,5;2,5)	-1,8 (-4;-0,5)	<b>0,021</b>	0,25 (-1,5;2,5)	0 (-3,2;2,5)	0,370
<b>Maks. MET Farkı</b>	-1,4 (-3;2,4)	-2,7 (-6,1;-1,2)	<b>0,036</b>	-0,05 (-2;2,2)	-0,3 (-3,2;1,2)	0,541
<b>Toparlanma 1.dk KH Farkı</b>	-4 (-11;26)	-8 (-48;22)	0,236	8,5 (-15;21)	-1 (-25;22)	0,321
<b>Toparlanma 2.dk KH Farkı</b>	-2 (-6;26)	-6 (-41;24)	0,481	11,5 (-14;21)	-1 (-19;25)	0,423

\*Mann-Whitney U Testi

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesi 2.dakikadaki KHTİ 35'in altında olanlar ile 35 ve üzerinde olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Buna göre çalışma gruplarının kendi içinde; tedavi öncesi 2.Dakika KHTİ grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre BASDAİ, BASFİ, CRP ve egzersiz stres testi değişim miktarının dağılımı Tablo 24'te sunulmuştur.

Kontrol grubunda yer alanların tedavi öncesi 2.dakikadaki KHTİ grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre CRP değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ), vaka grubunda yer alanlarda saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda yer alan hastalardan tedavi öncesi 2.dakikadaki KHTİ 35 ve üzerinde olanların tedavi sonrası tedavi öncesine göre CRP değerindeki artış miktarı tedavi öncesi 2.dakikadaki KHTİ 35'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 24).

Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi 2.dakikadaki KHTİ grupları arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre BASDAİ, BASFİ ve egzersiz stres testi değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi 2.Dakika KHTİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASDAİ, BASFİ, CRP, EKO Parametreleri ve Egzersiz stres testi Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	2.dk KHTİ<35 (n=8) Medyan (min;maks)	2.dk KHTİ≥35 (n=9) Medyan (min;maks)		2.dk KHTİ<35 (n=8) Medyan (min;maks)	2.dk KHTİ≥35 (n=9) Medyan (min;maks)	
<b>BASDAİ Farkı</b>	0,25 (-2,4;4,2)	0,2 (-2,7;4,3)	1,000	-0,1 (-1,4;2,7)	-0,4 (-2,2;2)	0,815
<b>BASFİ Farkı</b>	0,6 (-2;2)	0 (-1,6;1,5)	0,200	0 (-6,9;0,8)	0 (-4,3;1,8)	0,888
<b>CRP Farkı</b>	-0,05(-6,5;6,7)	0 (-1,7;6,4)	0,606	0,7 (-2,8;3,4)	-0,1 (-5,2;0,3)	<b>0,021</b>
<b>İKH Farkı</b>	3 (-8;17)	3 (-6;23)	0,541	-0,5 (-4;4)	2 (-3;8)	0,114
<b>Maks. KH Farkı</b>	-6,5 (-30;9)	-8 (-32;15)	1,000	0 (-28;26)	9 (-11;14)	0,606
<b>Egzersiz Süresi Farkı</b>	-0,8 (-3;2,5)	-1,5 (-4;1)	0,541	-0,3 (-3,2;2,5)	0,5 (-1,5;1,7)	0,481
<b>Maks. MET Farkı</b>	-1,9 (-3,6;2,4)	-2,2 (-6,1;-0,7)	0,606	-0,6 (-3,2;1,2)	0 (-2;2,2)	0,370
<b>Toparlanma 1.dk KH Farkı</b>	-5 (-40;26)	-1 (-48;22)	0,963	-0,5 (-25;22)	5 (-10;21)	0,673
<b>Toparlanma 2.dk KH Farkı</b>	1 (-29;26)	-5 (-41;24)	0,277	10 (-6;25)	-6 (-19;21)	0,200

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma gruplarının kendi içinde tedavi öncesi BASDAİ grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası BASFİ, CRP ve egzersiz stres testi farklarının dağılımı Tablo 25'te sunulmuştur.

Vaka grubunda tedavi öncesi BASDAİ skoru 4 ve altında olanlarla 4'ün üzerinde olanlar arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre egzersiz süresindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ), BASFİ, CRP ve diğer tüm egzersiz stres testi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Vaka grubunda tedavi öncesi BASDAİ skoru 4'ün üzerinde olanların tedavi sonrası tedavi öncesine göre egzersiz süresindeki artış miktarı tedavi öncesi BASDAİ skoru 4 ve altında olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 25).

Kontrol grubunda tedavi öncesi BASDAİ skoru 4 ve altında olanlarla 4'ün üzerinde olanlar arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre BASFİ, CRP ve tüm egzersiz stres testi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi BASDAİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası BASFİ, CRP ve Egzersiz stres testi Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	BASDAİ≤4	BASDAİ>4		BASDAİ≤4	BASDAİ>4	
	(n=5)	(n=12)		(n=8)	(n=9)	
	Medyan	Medyan	Medyan	Medyan		
	(min;maks)	(min;maks)		(min;maks)	(min;maks)	
<b>BASFİ Farkı</b>	0,4 (0;0,8)	0,1 (-2;2)	0,721	-0,1 (-6,9;0,2)	0,6 (-1,8;1,8)	0,139
<b>CRP Farkı</b>	0 (-0,1;1,5)	0 (-6,5;6,7)	0,959	0 (-4,7;3)	0 (-5,2;3,4)	0,743
<b>İKH Farkı</b>	3 (0;17)	3 (-8;23)	0,879	-0,5 (-4;6)	2 (-2;8)	0,236
<b>Maks. KH Farkı</b>	-7 (-10;9)	-9 (-32;15)	0,328	6 (-28;26)	0 (-11;15)	0,423
<b>Egzersiz Süresi Farkı</b>	0,5 (-1;2,5)	-7,8 (-4;0,5)	<b>0,004</b>	-0,2 (-1,5;2,5)	0,5 (-3,2;2,5)	0,423
<b>Maks. MET Farkı</b>	-1,3 (-2,4;2,4)	-2,4 (-6,1;-0,4)	0,130	0,1 (-2,6;2,2)	-0,3 (-3,2;1,2)	0,481
<b>Toparlanma 1.dk KH Farkı</b>	-1 (-7;26)	-6,5 (-48;22)	0,195	0 (-25;22)	5 (-19;18)	0,963
<b>Toparlanma 2.dk KH Farkı</b>	4 (-5;26)	-5 (-41;24)	0,082	4,5 (-7;25)	4 (-19;21)	0,481

\*Mann-Whitney U Testi

Çalışma gruplarının kendi içinde tedavi öncesi BASDAİ grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası KHTİ ve kronotropik rezerv farklarının dağılımı Tablo 26'da sunulmuştur.

Hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda tedavi öncesi BASDAİ skoru 4 ve altında olanlarla 4'ün üzerinde olanlar arasında tedavi sonrası tedavi öncesine göre 1. Ve 2.dakikalardaki KHTİ değişim miktarı ve kronotropik rezerv değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde Tedavi Öncesi BASDAİ Grupları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası KHTİ ve Kronotropik Rezerv Farklarının Dağılımı**

	VAKA (n=17)		p*	KONTROL (n=17)		p*
	BASDAİ≤4	BASDAİ>4		BASDAİ≤4	BASDAİ>4	
	(n=5)	(n=12)		(n=8)	(n=9)	
	Medyan	Medyan	Medyan	Medyan		
	(min;maks)	(min;maks)		(min;maks)	(min;maks)	
<b>KHTİ 1.dk Farkı</b>	-6 (-17;3)	2,5 (-18;27)	0,234	1 (-7;12)	-3 (-16;6)	0,481
<b>KHTİ 2.dk Farkı</b>	-10 (-17;-2)	-2 (-13;20)	0,104	0 (-22;17)	-1 (-16;31)	0,888
<b>Kronotropik Rezerv Farkı</b>	-4 (-5,5;5)	-4,9 (-17;8,4)	0,328	3,2 (-16;14,2)	0 (-6,2;8,4)	0,423

\*Mann-Whitney U Testi

Vaka ve kontrol gruplarının kendi içinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası KHTİ farkı ve Kronotropik Rezerv Farkı ile BASDAİ ve BASFİ skorları, CRP Değeri, EKO ve egzersiz stres testi parametreleri farkı arasındaki ilişki Tablo 27’de sunulmuştur.

Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ve 2.dakika toparlanma kalp hızındaki değişim miktarı arasında negatif yönde, güçlü düzeyde (sırasıyla  $r = -0,72$ ,  $r = -0,55$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0,05$ ), tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile BASDAİ, BASFİ, CRP değişim miktarları, kronotropik rezerv değişim miktarı ve diğer tüm egzersiz stres testi parametreleri değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 27).

Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ve 2.dakika toparlanma kalp hızındaki değişim miktarı arasında negatif yönde, güçlü düzeyde (sırasıyla  $r = -0,72$ ,  $r = -0,55$ ), egzersiz süresindeki değişim miktarı arasında ise negatif yönde, orta düzeyde ( $r = -0,50$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0,05$ ), tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile BASDAİ, BASFİ, CRP değişim miktarları, kronotropik rezerv değişim miktarı ve diğer tüm egzersiz stres testi parametreleri değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 27).

Vaka grubunda yer alan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası kronotropik rezervdeki değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ve 2.dakika toparlanma kalp hızındaki ve maksimum kalp hızındaki değişim miktarı arasında pozitif yönde, çok güçlü düzeyde (sırasıyla  $r = 0,81$ ,  $r = 0,82$ ,  $r = 0,99$ ), maks. MET ve İKH’daki değişim miktarı arasında ise pozitif yönde, güçlü düzeyde (sırasıyla;  $r = 0,50$ ,  $r = 0,55$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0,05$ ), tedavi öncesine göre tedavi sonrası kronotropik rezervdeki değişim miktarı ile BASDAİ, BASFİ, CRP değişim miktarları ve diğer tüm egzersiz stres testi parametreleri değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 27).

Kontrol grubunda yer alan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası BASDAİ, BASFİ, CRP değişim miktarları, kronotropik rezerv değişim miktarı ve tüm egzersiz stres testi parametreleri değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 27).

Kontrol grubunda yer alan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2.dakika toparlanma kalp hızındaki değişim miktarı arasında negatif yönde, güçlü düzeyde ( $r = -0,50$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0,05$ ), tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2.dakikadaki KHTİ değişim miktarı ile BASDAİ, BASFİ, CRP değişim miktarları, kronotropik rezerv değişim miktarı ve diğer tüm egzersiz stres testi parametreleri değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 27).

Kontrol grubunda yer alan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası kronotropik rezervdeki değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.dakika toparlanma kalp hızındaki ve maksimum kalp hızındaki değişim miktarı arasında pozitif yönde, çok güçlü düzeyde (sırasıyla  $r = 0,80$ ,  $r = 0,99$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0,05$ ), tedavi öncesine göre tedavi sonrası kronotropik rezervdeki değişim miktarı ile BASDAİ, BASFİ, CRP değişim miktarları ve diğer tüm egzersiz stres testi parametreleri değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27: Vaka ve Kontrol Gruplarının Kendi İçinde KHTİ Farkı ve Kronotropik Rezerv Farkı ile BASDAİ ve BASFİ Skorları, CRP Değeri, EKO ve Egzersiz stres testi Parametreleri Arasındaki İlişki**

	VAKA (n=17)			KONTROL (n=17)		
	KHTİ 1.dk Farkı	KHTİ 2.dk Farkı	Kronotropik Rezerv Farkı	KHTİ 1.dk Farkı	KHTİ 2.dk Farkı	Kronotropik Rezerv Farkı
<b>BASDAİ Farkı</b>	0,037	0,222	-0,199	-0,288	-0,109	-0,081
<b>BASFİ Farkı</b>	-0,080	0,090	-0,269	-0,059	-0,153	-0,029
<b>CRP Farkı</b>	0,438	0,150	-0,170	-0,038	-0,155	0,104
<b>İKH Farkı</b>	-0,337	-0,212	<b>0,554*</b>	-0,228	0,287	0,084
<b>Maks. KH Farkı</b>	-0,321	-0,309	<b>0,998**</b>	0,205	0,443	<b>0,999**</b>
<b>Egzersiz Süresi Farkı</b>	-0,443	<b>-0,498*</b>	0,476	0,110	0,040	0,243
<b>Maks. MET Farkı</b>	-0,302	-0,217	<b>0,502*</b>	-0,019	-0,043	0,203
<b>Toparlanma 1.dk KH Farkı</b>	<b>-0,724**</b>	<b>-0,607*</b>	<b>0,809**</b>	-0,311	0,159	<b>0,797**</b>
<b>Toparlanma 2.dk KH Farkı</b>	<b>-0,551*</b>	<b>-0,740**</b>	<b>0,820**</b>	-0,349	<b>-0,503*</b>	0,459
<b>Kronotropik Rezerv Farkı</b>	-0,354	-0,328	1,000	0,228	0,446	1,000

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; Spearman korelasyon katsayısıyla

Vaka grubunda tedavi öncesi otonomik disfonksiyon kriterlerinin kendi içinde birlikteliği Tablo 28’de sunulmuştur. Kriterler arasında anlamlı bir birliktelik görülmemiştir.

**Tablo 28: Vaka Grubunda Tedavi Öncesi Otonomik Disfonksiyon Parametrelerinin Birlikteliği**

(n=34)	Kronotropik Rezerv		1.dk KHTİ		2.dk KHTİ		İKH	
	<%85	≥%85	<12	≥12	<22	≥22	<90	≥90
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Kronotropik Rezerv</b>								
<%85			1 (10,0)	9 (90,0)	1 (10,0)	9 (90,0)	5 (50,0)	5 (50,0)
≥%85			1 (4,2)	23(95,8)	1 (4,2)	23(95,8)	9 (37,5)	15(62,5)
<b>1.dk KHTİ</b>								
<12	1 (50,0)	1 (50,0)			0	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)
≥12	9 (28,1)	23(71,9)			2 (6,3)	30(93,8)	13(40,6)	19(59,4)
<b>2.dk KHTİ</b>								
<22	1 (50,0)	1 (50,0)	0	2 (100)			0	2 (100)
≥22	9 (28,1)	23(71,9)	2 (6,3)	30(93,8)			14(43,8)	18(56,3)
<b>İKH</b>								
<90	5 (35,7)	9 (64,3)	1 (7,1)	13(92,9)	0	14 (100)		
≥90	5 (25,0)	15(75,0)	1 (5,0)	19(95,0)	2 (10,0)	18(90,0)		

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi

## 5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit kendine özgü klinik, patofizyolojik, radyolojik ve genetik özellikleri olan, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen ve temel olarak aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize kronik romatizmal bir hastalıktır. Karakteristik olarak yaşamın 2. dekadında başlangıç gösterir. Ekstraartiküler olarak genel konstitüsyonel semptomların yanında deriye, göze, kardiyovasküler, nörolojik, respiratuvar ve hematolojik sisteme ait bulgular görülebilir. AS hastalarında kardiyak bozukluklar %5-10 oranında görülür (Borman 2008). Asendan aortit, aort kapak yetmezliği, miyokardit, ileti bozuklukları ve perikardit şeklinde görülebilen kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabildiği gibi ciddi sorunlara da yol açabilir.

AS'de kardiyak OSS tutulumuyla ilgili literatür az bulunmaktadır. Fizyolojik olarak efor sırasında parasempatik sistemin çekilip sempatik sistemin aktive olması sonucu kalp hızında artış görülmektedir. Efor sonrası hızlı toparlanmada ise parasempatik sistemin yeniden aktive olması ve sempatik sistemin baskılanmasıyla kalp hızı düşmektedir. AS'de OSS disfonksiyonu sonucu sempatik ve parasempatik sistem arasındaki bu dinamik dengenin bozulduğu ve hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir.

OD'yi düzeltmek için egzersiz, sosyal destek, inanç sahibi veya dindar olma, meditasyon, uyku problemlerinin giderilmesi, kilo verme, sigarayı bırakma ve stresin azaltılması gibi hayat tarzı değişiklikleri uygulanabilir. Medikal olarak da beta blokörler, ACE inhibitörleri ve omega-3 yağ asitleri kullanılabilir, ama etkileri sınırlıdır (Curtis 2002). Ama düzenli dinamik endurans egzersizlerin otonomik fonksiyonları modüle ettiğine dair çok az sayıda çalışma vardır.

Düzenli fiziksel aktivite ve aerobik egzersiz programları uluslararası klavuzlarda primer ve sekonder kardiyovasküler hastalıkların (KVH) korumasında önerilmektedir. AS tedavisinde egzersiz ile ilgili olarak bakış açısı zaman içerisinde bir değişim göstermiştir. Önceki yıllarda hastalık aktivitesi üzerinde olumsuz etkisi olabileceği düşünülerek önerilmemekteydi. Bizim çalışmamızda egzersizi sonlandırmayı gerektirecek bir patoloji saptanmadı. Gruplar arasında tüm EKO değerlerindeki değişim açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Son yıllarda spinal fleksibilite ve kas güçlendirme egzersizleri yanında verilen dinamik kardiyovasküler egzersiz programlarının güvenli, uygulanabilir olduğu ve aerobik kapasiteyi ve zindeliği arttırdığı hatta hastalık aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (Niederman 2013). Bizim çalışmamızda da kardiyak

rehabilitasyon katılımcılar tarafından iyi tolere edildi. Zindelikte artış görülürken hastalık aktivitesinde anlamlı değişme görülmedi.

Gözetimli egzersiz programlarının ev egzersiz programlarına göre maliyeti yüksek olmasına rağmen daha etkili ve sürdürülebilir olduğu gösterilmiştir. Egzersiz reçetesinde özellikle düşme riskini ve kardiyak risk faktörlerini azaltabilecek dinamik egzersiz programlarının yer alması önerilmektedir. Tüm bunları göz önüne aldığımızda düzenli yapılan egzersizin AS hastalarında ağrı, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum üzerine olumlu etkileri nedeniyle tedavinin çok önemli bir parçası olduğu belirtilmiştir.

AS'nin prognozu erken tanı, medikal ve destekleyici tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde genel anlamda daha iyi seyretmektedir. Ancak halen istenilen düzeyde remisyon oranına ve fonksiyonel duruma erişilememektedir. Bu yüzden klinik ve bilimsel çalışmalar giderek ilgili komorbiditeler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Özellikle AS'de mortalitenin en major sebebi düşünülen KVH'lerin erken saptanması önem arz etmektedir. Ayrıca AS'li bireylerin benzer demografik verilere sahip sağlıklı bireylere göre fiziksel aktivitelerinin daha az ve aerobik kapasitelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yukarıdaki bilgileri göz önüne aldığımızda bizim hipotezimiz; ankilozan spondilit hastalarında kardiyak rehabilitasyon programının kalbin otonomik fonksiyonunu iyileştirirken hastalık aktivitesini de azalttığıdır.

Çalışmamıza katılan hastalar romatoloji polikliniğinde düzenli takip edilen hastalardan seçilmiştir. Bu hastaların değerlendirmeleri aynı klinisyen tarafından üçer aylık süreçte düzenli olarak yapılmakta, ihtiyaç olduğunda tedavilerinde yeni düzenlemeler yapılmaktadır. Hastaları çalışma için takibimiz 2 ay sürdüğü için mevcut medikal tedavilerinde büyük bir değişiklik yapılmadı. Hastalarda tedavilere ait bir komplikasyon veya beklenmedik bir durum gelişmedi. Kardiyak rehabilitasyon grubunda 4 hasta, ev egzersiz grubunda 4 hasta kişisel sebeplerden veya takiplere düzenli gelemediği için çalışma dışı kaldılar. Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), hastalık süresi, periferik tutulum varlığı, üveit öyküsü ve kullanılan ilaç türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p>0,05$ ) Çalışma süresi içerisinde başlangıçta oluşturduğumuz homojen grupların çalışma sonunda da benzer olduğu, oluşan farklılıkların yalnızca tedavi etkisine bağlı olduğu düşünüldü.

Hafif ve orta fonksiyonel kaybı bulunan hastalarda aerobik kardiyorespiratuar egzersizlerin daha etkin olduğu, ciddi fonksiyonel kaybı olan ve kalıcı deformite gelişmişlerde ise etkinlik görülmediği bildirilmiştir. Biz de ciddi fonksiyon kaybı olmayan, belirgin deformiteleri gelişmemiş, egzersize engel olabilecek ekstremitte tutulumu olmayan 20-45 yaş arası hastaları çalışmamıza dahil ettik.

AS'de artmış KVH riski sadece bilinen risk faktörlerine (sigara, vücut kitle indeksi, DM, HT vb) değil, aynı zamanda hastalık aktivitesi, OD ve medikal tedavilere de bağlıdır. Egzersiz sırasında ve sonrasında kalp hızının seyri OSS fonksiyonlarını gösteren önemli bir belirteçtir. KHTİ vagal aktiviteyi gösterirken, kronotropik cevap hem parasempatik hem de sempatik tonusu göstermektedir (Rosenwinkel 2001) (Kaya 2013)

Bozulmuş KHTİ'nin, herhangi bir nedene bağlı ve kardiyovasküler mortalitenin güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu çalışmalarla teyid edilmiştir. Anormal KHTİ mortaliteye katkıda bulunan insülin rezistansı, yüksek açlık glikoz düzeyleri ve endotel disfonksiyonu ile de ilişkili bulunmuştur (Panzer 2002). Cole ve arkadaşları 1. dk'daki KHTİ  $\leq 12$  atım olan bireylerdeki herhangi bir nedene bağlı mortalitenin  $>12$  atım olanlara göre 4 kat daha artmış olduğunu saptamışlardır (Cole 1999). 5234 sağlıklı yetişkinin katıldığı bir kohort çalışmada 2.dakikadaki KHTİ'ne bakılmış ve  $< 43$  atım olanlarda 12 yıllık izlemde herhangi bir nedene bağlı mortalitenin  $\geq 43$  atım olanlardan 2.58 kat daha fazla olduğu görülmüştür ( Cole 2000). Jouven ve arkadaşlarının 5713 asemptomatik erkek bireyi 23 yıl izledikleri bir çalışmada, 1. dakikadaki KHTİ değeri  $\leq 25$  atım olan bireylerde  $\geq 40$  atım olanlara göre ani ölüm riskinin 2.2 kat ve herhangi bir neden bağlı ölümün 1.3 kat artmış olduğunu saptamışlardır (Jouven 2005).

KHTİ'nin hangi durumlarda anormal kabul edileceği hususunda bazı ihtilaflar mevcuttur. Çoğu çalışmada toparlanma fazında KHTİ 'nin 1. dakikada 12 atımdan ya da 2. dakikada 22 atımdan daha az olması kabul edilmiştir. Bazı yazarlar egzersiz yavaş sonlandırıldıysa 12 atım, ani sonlandırma varsa 18 atımı eşik değer olarak kabul etmişlerdir. Bizim çalışmamızda egzersiz yavaş sonlandırılmıştır. Bu kriterlere göre 4 hastada anormal KHTİ bulunmuştur.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 51 AS hastasında (24.8 atım/dk) 1. dakikada ortalama KHTİ kontrol grubuna (35 atım/dk ) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu anlamlı farklılık 2. (41.3 atım/dk; 54.3 atım/dk), 3. ve 5. dakikada da gözlenmiştir (Kaya 2013). Bizim çalışmamızda ise 34 AS hastasında tedavi öncesi değerlendirmeye göre 1. dakika ortalama KHTİ (22.2 atım/dk ) ve 2. dakika ortalama KHTİ (38.7 atım/dk) daha düşük bulundu.

Yapılan çalışmalarda istirahat kalp hızı, kronotropik rezerv ve kalp hızı toparlanmasının kardiyak OSS fonksiyon durumunu gösteren belirteçler olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi değerlendirmeye göre; İKH 90'nın üzerinde 20 hasta, kronotropik rezervi %85'ten az 10 hasta tespit edildi. Çalışmamızda OSS disfonksiyonu gösteren bu belirteçler arasında anlamlı bir birliktelik görmedik. Bu veriler, klinik pratikte kardiyak OD varlığını araştırmak için üçünün de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Edwards ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucu, düzenli egzersiz programının OSS aktivitesini rennin-anjiyotensin-aldesteron sistemi ve nitrik oksit (NO) üzerinden module ettiği düşünülmüştür. Egzersizin indüklediği potansiyel modülatörlerle anjiyotensin 2 ekspresyonu azalmakta ve NO düzeyi artmaktadır. Bütün bunlar kardiyak sempatik aktiviteyi azaltırken, vagal tonusu arttırmaktadır. Varsayılan bu mekanizmaları destekleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır (Routledge 2010).

Bizim çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon grubunda kontrol gruba göre kronotropik rezerv değerindeki değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken ( $p>0,05$ ), 1. ve 2.dakikadaki KHTİ'ndeki değişim miktarları benzerdi ( $p>0,05$ ). Ama her iki grupta kardiyak rehabilitasyon grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış görüldü.

Köpekler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada sempatik stimülasyon varlığında vagal stimülasyonun etkisinin ve kalp hızındaki düşüşün daha fazla olduğu gösterilmiştir (Warner 1969). Bizim çalışmamızda da SSS fonksiyonunu gösteren kronotropik rezervdeki değişim miktarı ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ve 2.dakika toparlanma kalp hızındaki fark arasında pozitif yönde, çok güçlü düzeyde korelasyon gösterilmiştir.

Vagal uyarıdan oluşan parasempatik etki kalbin normal istirahat hızının oluşmasını sağlar. Normal bireylerde vagal tonusu arttırarak istirahat kalp hızını azaltmanın tek yolu düzenli olarak dinamik egzersiz yapmaktır. Düşük istirahat kalp hızının mortaliteyi azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Uzun süre yatağa bağlı olanlarda, egzersiz yapmayanlarda ve yaşlılarda vagal tonus azalır ve İKH yükselir. Bizim çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında İKH istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmasına rağmen, değişim miktarları açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ankilozan spondilitli hastalarda egzersiz fonksiyonel kapasitesinin düşük olduğu, bu hastalar egzersizin gerekliliği konusunda bilinçli olsalar da sedanter bir yaşam tarzına sahip oldukları gösterilmiştir. Bu hastalarda gözetimli egzersiz programları uygulamalarının, egzersiz fonksiyonel kapasitesi, diyastolik kan basıncı, lipid profili ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Tedavi takip ölçütlerinden egzersiz parametreleri arasında MET düzeyleri ve egzersiz süresinde kardiyak rehabilitasyon grubunda belirgin gelişme sağlandı. Ev egzersiz programında ise önemli bir farklılık oluşmamış hatta zaman içerisinde MET düzeylerinde istatistiksel anlam içermeyen bir kötüleşme görüldü.

Egzersiz kapasitesi ölüm riskini değerlendirmek için; bilinen risk faktörlerinden (HT, DM, sigara vb.) ve diğer egzersiz stress testi değişkenlerinden (ST depresyonu, maks. Kalp hızı, aritmi gelişmesi vb.) bağımsız ve daha güçlü bir belirteçtir (Blair 1995). Myers ve arkadaşlarının herhangi bir sebeple egzersiz testi istenen erkek hastalarda yaptığı çalışmaya göre egzersiz kapasitesinde her 1 MET'lik düzelme sağkalımda %12 artış sağlamaktadır. Aynı çalışmada egzersiz kapasitesi 5'in altında olanlarda, 8'in üzerinde olanlara göre ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Roger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da her iki cinsten benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite değerlendirilmesi yapılmamıştır. Ancak literatür ile beraber düşünüldüğünde elde edilen kazancın mortalite üzerine olumlu etkisi olabileceği öngörülmüştür.

Ev egzersiz programında saptanan başarısızlığın pek çok nedeni olabilir. Ev egzersiz programına uyumu artırmak için hasta kitapçıkları ve eğitim videoları verilmesi, telefon ile hatırlatmalar yapılmış olmasına rağmen hastalarda uyum sorununun belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Kardiyak rehabilitasyon grubunda ev egzersiz programına uyum sorunu yaşayan hasta sayısı belirgin olarak daha azdır. Hastanın gözetim altında egzersiz yapmış olmasının bu uyum sorununu azaltabileceği düşünülmüştür. Bu sonuçlar gözetim altında yapılan egzersizlerin ev egzersiz programına üstün olduğunu göstermektedir.

AS'de hastalık aktivitesi değerlendirilmesi ile ilgili standart bir yaklaşım söz konusu değildir. Bu durumun standardize edilebilmesi için kapsayıcı, değişimlere hassas bir indeks olan BASDAİ geliştirilmiştir. BASDAİ halen en yaygın kullanılan hastalık aktivite ölçütüdür. Tek başına remisyonu değerlendirmek için kullanımı önerilmese de hastalık aktivitesinin rutin olarak değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Akut faz reaktanlarından ESH ve CRP, hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede BASDAİ ile birlikte kullanılan diğer

parametrelerdir, fakat yeterli değillerdir. Bazı klinisyenler aktif AS'de bunların yükseldiğini ve bu artışın periferik tutulumu olanlarda daha belirgin olduğunu belirtirken, bazıları ise sadece periferik tutulumlu olanlarda yükseldiğini bildirmişlerdir .(Na 2006) Bizim çalışmamızda da sadece aksiyel tutulumlu hastalar olduğu için ortalama CRP normal aralıktaydı. Tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık da saptanmadı. Sadece kontrol grubunda yer alan hastalardan ilk değerlendirmede 2.dakikadaki KHTİ 35 ve üzerinde olanların CRP değerindeki değişim miktarı 35'in altında olanlara göre anlamlı olarak artmıştı.

İmmüitenin otonomik kontrolüyle ilgili bir derlemede PSS'nin inflamatuvar cevabın modülasyondaki etkisi açıklanmıştır. İnflamatuvar uyarı vagal afferentler aracılığıyla hipotalamusa taşınmaktadır. Kolinerjik efferent nöronlar asetilkolin aracılığıyla retiküloendotelial dokulardaki makrofaj aktivitesini azaltarak TNF salgılamasını kontrol altında tutmaktadır. Bu bağlantıya 'kolinerjik anti-inflamatuvar yolağı' denmektedir. Romatoid artrit (RA) , sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi romatizmal hastalıklara sekonder bu yolun disfonksiyonu sonucu abartılı immün cevap gelişebilir (Czura 2005).

Son yıllarda primer kolinerjik anti-inflamatuvar yolun disfonksiyonuna bağlı aşırı sitokin üretimi sonucu inflamasyon oluştuğu görüşü öne sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında vagusun elektriksel stimülasyonu ile anti-iflamatuvar etki gözlenmiştir (Borovikova 2000). Bu ve benzeri methodlar gelecekte AS ve RA tedavisinde tedavi seçeneği olabilir.

Bizim çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi BASDAİ skoru kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Ama iki grupta da ortalama BASDAİ skorları 4'ün üzerindeydi. BASDAİ skoru 4 ve üzeri hastalar "aktif" olarak değerlendirilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrasında BASDAİ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak kardiyak rehabilitasyon grubunda BASDAİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyileşme, ev egzersiz grubunda ise kötüleşme olduğu saptanmıştır. Kardiyovasküler egzersizlerin AS'de etkinliğine bakan ilk kontrollü çalışmada da BASDAİ total skorunda değişim görülmemiştir. Fiziksel aktivite düzeyiyle ilişkili olan BASDAİ'nin alt bileşeni olan halsizlik skorlarında da düzelme saptanmamıştır (Niederman 2013)

AS' de fonksiyonel durumu değerlendirmek için hastalığın bütün spektrumunu ve kısıtlılıkları yansıtan hasta tarafından kolay anlaşılabilir, güvenilir, tutarlı ve basit bir indeks geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla BASFİ ve DFİ kullanılabilir. Biz alışmamızda klinik pratikte de sık kullandığımız BASFİ'yi tercih ettik. Niederman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında BASFİ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak kardiyak rehabilitasyon grubunda BASFİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyileşme, ev egzersiz grubunda ise kötüleşme olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlara bakacak olursak; örneklem büyüklüğünün kısıtlı ve takip periyodu 2 ay gibi kısa bir süreydi. Katılımcıların kazanmış olduğu fonksiyonel kapasitesini koruması için çaba sarfedilmedi. Kazanılmış fiziksel kapasitenin korunması için düzenli aralıklarla yapılan yüz-yüze ve telefonla konuşmalarla destek verilmesi gereklidir. Teknik olarak da direkt egzersiz kapasitesinin ölçüldüğü pik O<sub>2</sub> tüketimiyle, fonksiyonel kapasite açısından MET ölçümüne göre daha doğru, tekrarlanabilir sonuçlar elde edilebilirdi.

## 6. SONUÇ

Klinisyenler asemptomatik olanlar dahil tüm AS hastaları otonomik disfonksiyon açısından değerlendirmelidir. Gelecekteki çalışmalar immünite üzerindeki etkisiyle birlikte klinik önemini daha da aydınlatılabilir. Bu sayede AS ve diğer inflamatuvar hastalıklarda yeni alternatif tedavi seçenekleri geliştirilebilir.

Bu çalışma AS'li hastalarda hastalık aktivitesiyle ilişkili olan subklinik OD'yi göstermektedir. OSS bozukluğu yüksek mortaliteden sorumludur ve erken OD teşhisi konulması prognoz açısından çok önemlidir. Klinik bulgular, elektrofizyolojik ve egzersiz stres testleri ile semptomatik disotonomi için yüksek risk taşıyan AS hastaları, asemptomatik otonom nöropati aşamasında saptanabilir.

Herhangi bir nedene bağlı mortalitenin azalmasına egzersiz stres testi parametrelerindeki (KHTİ, kronotropik rezerv, egzersiz fonksiyonel kapasitesi) iyileşmenin belirgin katkısı olmaktadır. Kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörlerine verilen önem kadar bu değerlere de dikkat edilmelidir. Bu sayede erken dönemde hayat tarzı değişiklikleri, ev egzersiz programı ve kardiyak rehabilitasyon gibi yapılan müdahalelerle hem yaşam kalitesi artırılabilir hem de mortalite oranı düşürülebilir.

Düzenli egzersiz programının hastalık alevlenmesi dahil herhangi bir yan etkiye neden olmadığı vurgulanması önemlidir. Romatizmal hastalıklarda egzersizin otonomik fonksiyonlar üzerine etkinliğini göstermek açısından daha homojen gruplardan oluşan geniş katılımlı çalışmalar yapılması gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

- Akkoç N. Türkiye’de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. RAED Dergisi 2010/2:1-8
- Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. RheumatolInt 2004 Jan 17
- Bachmann F, Nast A, Sterry W, Philipp S. Safetyandefficacy of the tumor necrosis factor antagonists Semin Cutan Med Surg. 2010 Mar;2(1):35-47
- Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes In physical fitness and all-cause mortality: a prospectivestudy of healthy and unhealthy men. JAMA 1995;273:1093-8
- Borman P, Gokoglu F, Kocaoglu S et al.The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. Clin Rheumatol (2008) 27:1267–1273
- Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, et al. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493 mediated suppression of acute inflammation. Auton Neurosci 2000; 85: 141–147
- Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E 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 Apr;38(4):499-505
- Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory jointdiseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. J Rheumatol 24:1101-1105, 1997
- Brown MA, Kennedy LG, Mac Gregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA and the environment. Arthritis Rheum 1997; 40(10):1823-8
- Brunner F, Kunz A,Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis forover 15 years than in the normal population? Clin Rheumatol 2006;25:24–9
- Cattley P, Winyard J, Trevaskis J, Eaton S, Validity and reliability of clinical tests for the Sacroiliac joint a review of literature Australas Chiropr Osteopathy.2002;10(2): 73–80
- Chen CH, Yan Yu DT, Chou CT. Biomarkers in spondyloarthropathies. molecular mechanisms of spondyloarthropahies. Landes Bioscience and Springer Science 2009 p:122-132

- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-7
- Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-5
- Cruyssen van der B, Ribbens C, Boonen A et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann RheumDis* 2007; 66(8): 1072-7
- Curtis BM, O’Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45-54
- Czura C. J., Tracey K. J., Autonomic neural regulation of immunity. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257: 156–166
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database SystRev*. 2008 Jan 23;(1):CD002822
- Desai MY, Pena-Almaguer P, Mannting F, et al. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response. *Am J Cardiol* 2001;87:1164-69
- Ehlebracht-König I, Bönisch A. Patient education in the early treatment of ankylosing spondylitis and related forms of spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr*. 2008; 158(7-8):213-7
- Enginar A.Ü, Uğurlu H, Ankilozan spondilitte fizik tedavinin etkinliği, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık tezi, Konya, 2009
- Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, et al. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2006; 48:342-62
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to Defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index. *J Rheumatol* 1994 ;21:2286-91
- Gordon D.J., Leon A.S. and Ekelund L.G. et al., Smoking, physical activity, and other predictors of endurance and heart rate response to exercise in asymptomatic hypercholesterolemic men. *Am. J. Epidemiol* 1987; 125: 587–599
- Grant JA, Joseph AN, Campagna PD. The prediction of VO<sub>2</sub> max: a comparison of 7 indirect tests of aerobic power. *J Strength Cond Res* 1999;13:346-52

- Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A et al. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009 Sep;28(9):1007-19
- Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90:763-5
- Heijde D., Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M et al, Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two week randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205-15
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):15-25
- Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: An update beyond the ST segment. *Int J Cardiol* 2007;116: 285-99
- Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, et al. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: randomized, controlled study. *Circulation* 2000;102:2588-92
- Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-35
- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8
- Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M et al. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009 Dec;45(4):449-57. Epub 2009 Jul 23
- Kaya M.G., Akpel M., Lam Y., Ozgocmen S. et al. Abnormal heart rate recovery on exercise in ankylosing spondylitis. *Int J Cardiol* 2013;169:215-218
- Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):183-9
- Khan MA, van der Linden SM, Kushner I et al. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum*. 1985 Jan;28(1):40-3
- Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondylarthritides. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Apr;39(4):360-8
- Linden van der SM, Baeten D, Maksymowych W. Ankylosing Spondylitis *Kelley's Textbook Of Rheumatology, Ninth Edition Saunders Elsevier* 2013 s:1207-17

- Linden van der SM, Khan MA. The risk of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *J Rheumatol.* 1984 Dec;11(6):727-8
- Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):766-73
- Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Apr;63(4):557-63
- Metra M, Nodari S, D'Alonza A, Bontempi L, et al. A rationale for the use of  $\beta$ -blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000;139: 511-21
- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:147-164
- Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun;20(3):487-505
- 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.
- Na KS, Kim TH, Inman RD. Biomarkers in Spondyloarthritis. *Current Rheumatology Reports* 2006;8(4):283-6.
- 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 Nov;65(11):1844-52
- Pang Shirley W. , Davis John C. Romatoloji El Kitabı. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. *Veri Medikal Yayıncılık* 2008: 145-213
- Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwert B Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults *Daibetes*2002;51:803-807
- Pavy S, Dernis E, Lavie F. Imaging for the diagnosis and follow-up of ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2007 Jul;74(4):338-45
- Reveille JD. The genetics of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis.* 2001;50(2):2-3

- Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 1998;98:2836-41
- Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010;26:303-12
- Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2001; 19:369-87
- Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jul;22(4):375-80
- Sieper J. Management of ankylosing spondylitis. Hochberg MC, Silmon AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, *Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby;2007. P1143-64
- Song IH, Poddubnyy D. New treatment targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(4): 346-51.
- Spodick DH: Normal sinus heart rate: Sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. *Am Heart J* 1992; 124:1119-21
- Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):980-4
- Strobel ES, Fritschka E: Case report and review of the literature: Fatal pulmonary complications in ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol*16:617-622, 1997
- 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 Sep 3;42(5):831-8
- Warner HR, Russel RO. Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog. *Circ Res* 1969;24:567-73.
- Yu D, Lories R, Inman R.D. Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and Reactive Arthritis. *Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier* 2013 s:1197-8

## 8. EKLER

### 8.1 Ek 1: BASDAİ formu

Adı-Soyadı:

Tarih:

### BASDAİ

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:

YOK  ÇOK ŞİDDETLİ

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK  ÇOK ŞİDDETLİ

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK  ÇOK ŞİDDETLİ

3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

YOK  ÇOK ŞİDDETLİ

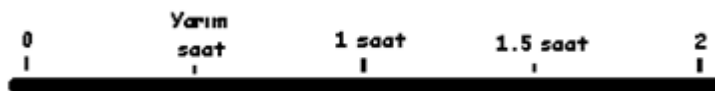
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

YOK  ÇOK ŞİDDETLİ

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK  ÇOK ŞİDDETLİ

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



TOPLAM: I \_ I \_ I , I \_ I

## 8.2 Ek:2 BASFİ formu

Adı-Soyadı:

Tarih:

### BASFİ

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

Kolay  Mümkün Değil

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

Kolay  Mümkün Değil

3. Herhangi bir yardımlmadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

Kolay  Mümkün Değil

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

Kolay  Mümkün Değil

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

Kolay  Mümkün Değil

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

Kolay  Mümkün Değil

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını çıkmak

Kolay  Mümkün Değil

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

Kolay  Mümkün Değil

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri, spor)

Kolay  Mümkün Değil

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

Kolay  Mümkün Değil

TOPLAM: I\_I\_I\_I, I\_I