

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

MERAM TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA KARDİYAK
PATOLOJİLERİ GÖSTERMEDE EKOKARDİYOGRAFİNİN ROLÜ**

DR. AYŞE MELİKE GEREK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, değerli hocalarım, Sn. Prof. Dr. Hatice UĞURLU'ya, Sn Doç. Dr. Sami KÜÇÜKŞEN'e, Sn Doç. Dr. Hilal KOCABAŞ'a teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı tez danışman hocam Sn Doç. Dr. Hilal KOCABAŞ'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince birlikte çalıştığım değerli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Ender Salbaş, Uzm.Dr. Havva Cingöz, Uzm. Dr. Ömer Nas, Uzm. Dr. Tayfun Güngör, Uzm. Dr Muhammed Şahin, Uzm. Dr Savaş Karpuz, Uzm. Dr. Engin Ziya Şenalp, Uzm. Dr. Hilal Dokuzer, Uzm. Dr. Emel Alnıaçık, Dr. Yakup Erden, Dr. Emre Sodalı, Dr. Ahmet Özcan Kızılkaya, Dr. Nadide Gürlek, Dr. Adil Öncel, Dr. Zerrin Kasap, Dr. Zeynep Özdemir, Dr. Behiye Kuşoğlu Yarar Ve Dr. Yusuf Emre Yılmaz'a teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde birlikte çalıştığımız fizyoterapistlerimiz, servis hemşirelerimiz, servis ve poliklinik personellerimiz, anabilimdalı ve poliklinik sekreterlerimiz'e teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan aileme, sevgi ve fedakarlıklarını esirgemeyen eşim Mehmet Emin Gerek'e sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımla.

ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KARDİYAK PATOLOJİYİ ÖNGÖRMEDE EKOKARDİYOGRAFINİN ROLÜ

DR. AYŞE MELİKE GEREK

KONYA, 2017

Amaç: Kardiyovasküler problemler, romatizmal hastalıkların en önemli eklem dışı bulgularındandır ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler hastalık başlangıcını öngörmeye ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi sıkça kullanılmaktadır. Bu çalışmada da romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları farklı duvarlarda miyokard performans indeksi (MPI) ölçülerek değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Metod: Çalışmaya Kasım 2013-Haziran 2015 tarihlerinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi FTR Hastanesi'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterlerini sağlayan toplam 145 gönüllü alınmıştır. 145 kişiden 55'i RA tanısı almış, 45'i AS tanısı almış bireylerden oluşmuş ve bunlar hasta gruplarını oluşturmuştur. Geri kalan 45 kişi ise bilinen romatizmal hastalığı olmayan sağlıklı bireylerdir ve kontrol grubunu oluşturmuştur.

Bulgular: Çalışmada elde edilen veriler, RA ve AS hastalarında lateral, septal, anterior ve inferior duvar MPI ölçümleri ile değerlendirilen sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının sağlıklı bireylere kıyasla daha kötü olmadığını ortaya koymuştur.

Sonuç: Hasta gruplarında TNF- α blokajı yapan ilaç kullanımının da MPI değerlerini ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkilemediği görülmüştür. Bunlara ek olarak; AS hastalarında lateral, septal ve inferior MPI değerlerinin hastalık şiddetini gösteren skorlama sistemleri ile pozitif korele olduğu; RA hastalarında ise anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin sadece hastaların yaşı ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

ABSTRACT

THE ROLE OF ECOCARDIOGRAPHY FOR PREDICTION OF CARDIAC PATHOLOGY ON THE PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

DR.AYŞE MELİKE GEREK

DOCTORATE THESIS

KONYA, 2017

Objective: Cardiovascular problems are important extraarticular manifestations of rheumatologic diseases and lead to considerable mortality and morbidity. Echocardiographic evaluation of diastolic functions is frequently used to predict cardiac involvement in rheumatologic diseases. In this study, we measured myocardial performance index (MPI) in different myocardial walls to evaluate left ventricular diastolic function in rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) patients and compared these measurements with healthy control group.

Methods: Among patients who presented to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Physical Therapy and Rehabilitation Hospital between November 2013-June 2015, 145 volunteers who were eligible considering the inclusion and exclusion criteria were enrolled. 55 were diagnosed with RA, 45 with AS and the remaining 45 were healthy volunteers.

Results: Results of this study revealed that left ventricular diastolic functions evaluated with lateral, septal, anterior and inferior wall MPI measurements in RA and AS patients were not worse than the control group.

Conclusion: In the patient groups, TNF- α blocker use did not affect MPI levels and diastolic functions as a result. In addition to these; lateral, septal and inferior wall MPI levels were positively correlated with disease activity scoring systems in AS patients. On the other hand, anterior and inferior wall MPI levels of RA patients were only correlated with the age of patients.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.ANKİLOZAN SPONDİLİT GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tanım ve sınıflandırma	2
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etiyopatogenez ve Genetik.....	3
2.4 Klinik Özellikler.....	4
2.4.1 Kas- İskelet Tutulumu.....	4
2.4.1.1 Omurga.....	4
2.4.1.2 Kalça ve Omuz Tutulumu.....	4
2.4.1.3 Periferik Artrit.....	5
2.4.1.4 Osteoporoz.....	5
2.4.2 İskelet Dışı Tutulum.....	5
2.4.2.1 Sistemik Bulgular.....	5
2.4.2.2 Oftalmolojik Bulgular.....	5
2.4.2.3 Renal Bulgular.....	5
2.4.2.4 Gastrointestinal Bulgular.....	5
2.4.2.5 Nörolojik Bulgular	5
2.4.2.6 Pulmoner Bulgular.....	6

2.5 Fizik Muayene.....	6
2.6 Laboratuvar.....	8
2.7 Görüntüleme.....	9
2.8 Tanı.....	11
2.9 Tedavi.....	13
3.ROMATOİD ARTRİT GENEL BİLGİLER.....	15
3.1 Tanım.....	15
3.2 Epidemiyoloji.....	15
3.3 Etiyopatogenez.....	16
3.3.1. Genetik faktörler.....	16
3.3.2 Çevresel faktörler.....	16
3.3.3 Adaptif immünite.....	16
3.3.4 Doğal immünite.....	16
3.4 Klinik özellikler.....	16
3.4.1 İskelet tutulumu.....	16
3.4.1.1 Klasik romatoid artrit.....	16
3.4.1.2 Palindromik romatizma.....	17
3.4.1.3 Monoartrit.....	17
3.4.2 Ekstraartiküler Tutulum.....	17
3.4.2.1 Kas Gücsüzlüğü.....	17
3.4.2.2 Cilt Hastalığı.....	17
3.4.2.3 Göz Tutulumu.....	18
3.4.2.4 Akciğer Hastalığı.....	18
3.4.2.5 Vaskülit.....	18
3.4.2.6 Diğer Vasküler Hastalıklar.....	18
3.4.2.7 Gastrointestinal Tutulum.....	18
3.4.2.8 Böbrek Hastalığı.....	18

3.4.2.9 Sekonder Sjögren Sendromu.....	18
3.4.2.10 Nörolojik Sistem Tutulumu.....	18
3.4.2.11 Hematolojik Tutulum.....	18
3.5 Laboratuvar.....	19
3.6 Görüntüleme.....	19
3.7 Tanı.....	22
3.8 Tedavi.....	23
3.8.1.NSAİİ.....	23
3.8.2.Steroid.....	23
3.8.3.Konvansiyonel DMARD'lar.....	24
3.8.4.Biyolojik DMARD'lar.....	25
4.Romatolojik Hastalıklar Ve Biyolojik Ajanların Kalp Üzerine Etkileri.....	25
4.1 Romatoid Artrit Kalp tutulumu.....	25
4.2 Ankilozan Spondilit Kalp Tutulumu.....	27
4.3 Biyolojik Ajanların Kalp Üzerine Olan Etkileri.....	28
4.4 DMARD'ların Kalp Üzeine Olan Etkileri.....	29
5.DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ.....	29
5.1 Miyokardiyal performans indeksi	29
6.METOD.....	31
6.1 Hasta Seçimi.....	31
6.1.1 İşleme ölçütleri.....	31
6.1.2 Dışlama ölçütleri.....	32
6.2 Değerlendirme Parametreleri.....	32
6.2.1 Ağrı ve Fonksiyonel Değerlendirme.....	32
6.2.2 Hastalık Aktivitesini Değerlendirme.....	33
6.3 İstatistiksel analiz.....	33
7.BULGULAR.....	33

7.1. Çalışma Grubunun Bazal Sosyodemografik, Klinik Ve Ekokardiyografik Özellikleri...	33
7.2. Ankilozan Spondilit Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....	35
7.3. Romatoid Artrit Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....	35
7.4. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması.....	36
7.5. Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit Hastaları ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.	38
7.6. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarında Miyokard Performans İndeksi Değerlerinin Bazal Klinik, Biyokimyasal ve Ekokardiyografik Özelliklerle Korelasyonu.....	40
7.7. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarında Bazal Klinik, Biyokimyasal ve Ekokardiyografik Özelliklerin TNF- α Blokörü Kullanımı ile İlişkisi.....	43
8.TARTIŞMA.....	46
9.SONUÇ.....	49
10.KAYNAKLAR.....	50
11. EKLER.....	54
10.1 EK 1.....	54
10.2 EK 2.....	54
10.3 EK 3.....	55
10.4 EK 4.....	56
10.5 EK 5.....	57

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Spondiloartrit spektrumuna dahil olan hastalıklar

Tablo-2 : Spondiloartritlerin ortak klinik özellikleri

Tablo 2.4 inflamatuvar bel ağrısının özellikleri

Tablo 2.8.1 Modifiye New York AS tanı kriterler 1984

Tablo 2.8.2 Amor Spondiloartropati Kriterleri

Tablo 2.8.3 ESSG sınıflama kriterleri

Tablo 2.8.4 Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.4.1. 1987 yılı ACR romatoid artrit sınıflama kriterleri

Tablo 2.4.2 2010 ACR/ EULAR romatoid artrit sınıflama kriterleri

Tablo 4.2.1 Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artritte Kalp Tutulumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.5.1 Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Noktaları

Şekil 2.5.2 Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Testi (BASDAI)

Şekil 2.7.1 Sakroiliitin radyografik görünümü

Şekil 2.7.2 Sakroiliitin MR görünümü

Şekil 2.7.3 Ankilozan spondilitte spondilodiskitin MR görünümü

Şekil 3.6 RA'da KR görüntüleme

Şekil 3.6.2 US'de tenosinovit görüntüsü

Şekil 3.6.3 T1A prekontrast MR'de ulnar stiloidde erozyon ve komşuluğunda yumuşak doku artışı, sinovial kalınlaşma

Şekil 3.6.4 T1A yağ baskılı postkontrast MR'de ulnar stiloid komşuluğunda kalınlaşmış yumuşak dokuda kontrastlanma ve fleksör karpi ulnaris tenosinoviti

Şekil 3.6.5 Yağ-baskılı T2-ağırlıklı MR sekansında sağ ayakbileğinde plantar fasya yapışma yerinde kalkaneusta kemik iliği ödemi ile uyumlu sinyal artışı

Şekil 5.1 Miyokard Performans İndeksinin Elde Edilişi

KISALTMALAR

A:	anterior
AAÜ:	Akut anterior Üveit
ACR:	American College of Rheumatology
Am:	Geç diyastolik miyokardiyal hız
ANA:	Antinükleer Antikor
<i>anti-CCP:</i>	Anti- CyclicCitrullinated Peptide
AR:	Aort Regürjitasyonu
AS:	Ankilozanspondilit
ASAS:	AnkilozanSpondilit Değerlendirme
BASDAI:	BathAnkilozanSpondilit Hastalık Aktivite Testi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
C1:	Cervical 1
C2:	Cervical 2
<i>CARD15:</i>	Caspase Recruitment domain-Containing protein 15
CFR:	Koroner Akım Reservi
CRP:	C-reaktif Protein
CV:	Kardiyovasküler
<i>CYP2D6:</i>	<i>Cytochrome P450 2D6</i>
DAS-28:	Disease Activity Score 28
DMARD:	DiseaseModifying Anti RheumaticDrugs
E.Coli:	Escheria Coli
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
Em:	Erken diyastolik miyokardiyal hız
EPZ:	El Parmak Zemin
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESSG:	TheEuropeanSpondyloarthropathyStudyGroup
ET:	ejeksiyon zamanı
EULAR:	European League Against Rheumatism
EZ:	Ejeksiyon Zamanı
Gr:	Gram
HLA:	Human Leukocyte Antigen
HLA-DRB1:	histocompatibilitycomplex Beta 1
HQ:	Hidroksiklokin
I:	inferior
ICT:	ızovolumik kontraksiyon zamanı
IFN:	Interferon
Ig A:	Immunglobulin A
Ig M:	Immünglobülin M
IL-12:	İnterlökin 12
IL-15:	İnterlökin 15
IL-18:	İnterlökin 18
IL-23:	İnterlökin 23
IL-6 :	İnterlökin 6
IU:	International Unit
IVRT :	izovolemik relaksasyon zamanı
IVS:	interventriküler septum
İVGZ:	İzovolemik Gevşeme Zamanı
İVKZ :	İzovolemik Kasılma Zamanı
KR:	Konvansiyonel Radyografi
L	:lateral
LEF:	Leflunomid

LMP2:	Large Multifunctional Proteasome
MASES:	Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
Mg:	Miligram
MKF:	Metakarpo Falangeal Eklem
MPI :	Miyokardiyal performans indeksi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF:	Metatarso Falangeal Eklem
Mtx:	Metotreksat
NSAİİ:	Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
PD:	Power Doppler
PDDE :	Pulsed Dalga Doppler Ekokardiyografi
PİF:	Proksimal İnterfalangeal Eklem
RA:	Romatoid Artrit
ReA:	Reaktif Artrit
RF:	Romatoid Faktör
S:	sağ ventrikül
SAA:	Serum Amiloid-A
SİE:	Sakroiliak Eklem
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
Sm:	Sistolik miyokardiyal hız,
SpA:	Spondiloartropati
SSZ:	Sulfasalazin
SV :	Sol Ventrikül
TAP:	Transporter associated with antigen processing ???
Tc 99m:	Technetium-99m

TDI:	Doku Doppler Ekokardiyografi
TENS:	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
Th1:	T-helper 1
Th17:	T-helper 17
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
US:	Ultrasonografi
VAS:	Vizüel Analog Skala



1.GİRİŞ VE AMAÇ

ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS), etyolojisi tam bilinmeyen, sakroiliit ve spondilite bağlı inflamatuvar sırt-bel ağrısı, ankiloza yol açan sindesmofitlerin oluşumu ve sıklıkla periferik artrit, entezit ve akut anterior üveitle birlikte olan kronik, inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. (Beyazova, M., & Gökçe Kutsal, Y. 2011)

AS çoğunlukla sinsi başlangıç gösterir ve hastaların yaklaşık 3/4'ünde ilk yakınma bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Başlangıçta tek taraflı kalça ağrısı olup daha sonra iki taraflı da hissedilebilir. (Linden 2009). Hastaların yaklaşık %50'den fazlasında omuz ve kalça tutulumu meydana gelir ki, distal eklem tutulumundan daha siktir. (Hochberg 2011).

Ekstra artiküler olarak hastalığın diğer tutulumları arasında akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer apikal lob fibrozisi, nörolojik tutulum, amiloidoz bulunmaktadır. (Linden 2009).

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgulara göre konulur. Yer değiştiren kalça ağrısı, sabah tutukluğu gibi temel semptomların yanında erken dönem sakroiliitin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilmesi önemlidir.

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

AS'de karakteristik kardiyak bozukluklar aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozuklukları olup %9 oranında görülürler ve yıllar sonra ortaya çıkar. Daha az sıklıkla perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığı görülür. AS'li hastalarda kalpte antrioventriküler ve intraventriküler ileti bozuklukları en sık görülen komplikasyonlardır. AS'li hastalarda yaş, hastalık süresi ve perierik eklem problemlerinden bağımsız olarak hem sistolik hem de diastolik disfonksiyon ile miyokardiyal tutulum bildirilmiştir. Perikardit nadir bir bulgudur ve %1'den azdır. (Hochberg 2011)

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA), tipik olarak sinovyal eklemleri tutan, simetrik, progresif, erozif poliartrit ile seyreden, sebebi bilinmeyen kronik, otoimmün bir hastalıktır. (Alamanos 2005)

Dünya popülasyonunun yaklaşık % 1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. RA ile HLA-DR4 ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır. (Schellekens GA 1998)

RA eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyonla karakterizedir. Hastalığın ilk belirtisi, genellikle el veya ayak parmak eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişliktir. Daha sonra büyük eklemler, özellikle diz, dirsek, omuz etkilenir. Aktive olmuş inflamatuvar mediatörler, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara yol açarlar. Deri altında romatoid nodüller oluşur. RA sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümleri ve organları da etkilenir. (Van Boekel MA, 2002)

RA'nın kardiyak tutulumu otopsi ve ekokardiyografi çalışmalarında sık gözlenen bir bulgudur. Romatoid artritte perikardit, valvüler hastalıklar (mitral regürjitasyon, aortik regürjitasyon ve stenoz, kardiyomiyopati, miyokard enfarktüsü(vaskülit), pulmoner hipertansiyon kardiyak tutulum olarak görülmektedir. (Hoshberg 2011)

Biz bu çalışmamızda Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artritli hastalarda major kardiyovasküler olay gelişimini öngördürmede konvansiyonel ve doku doppler bulguları açısından değerlendirmeyi amaçladık.

2. ANKİLOZAN SPONDİLİT GENEL BİLGİLER

Spondiloartropati grubu hastalıklar ortak genetik, epidemiyolojik, klinik ve radyolojik belirtilere sahip öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan ayrıca eklem dışı organ tutuluşuna da yol açan heterojen bir grup kronik otoimmün hastalıkları ifade eder. Bu grup hastalıklar tablo 1'de gösterilmiştir. SpA grubu hastalar ortak özelliklere sahiptir. Bu özellikler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Spondiloartrit spektrumuna dahil olan hastalıklar

Ankilozan spondilit
Reaktif SpA
İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili SpA (Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit)
Psöriyatik SpA
Undiferansiye spondiloartrit

Tablo-2 : Spondiloartritlerin ortak klinik özellikleri

HLA-B27 ilişkili olması
Romatoid faktör yokluğu
Radyolojik olarak sakroiliit varlığı
Öncelikle alt ekstremitte eklemlerini tutan asimetric oligoartrit
Tendonların kemiğe yapışma yerleri olan entesis yerlerinin enflamasyonu (entesit veya entesopati)
Romatoid nodüllerin ve romatoid artrit eklem dışı bulgularının (seröz zar tutulumu, diffüz akciğer fibrozu, nörolojik ve primer hematolojik tutulum vb.) olmaması
Genellikle genç yaşta başlaması
Aile bireylerinde SpA grubu hastalık veya özelliklerinin bulunması
Eklem dışı bulguların varlığı (üveit, deri, mukoza, ürogenital sistem ve bağırsak vb)

Gladman 1998

2.1 Tanım ve sınıflandırma

Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskeleti, entezisleri ve ara sıra periferik eklemleri etkileyen, spondiloartropati ailesinin en iyi bilineni ve karakteristiği olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. (Hochberg 2011).

2.2 Epidemiyoloji

AS prevalansı beyaz ırkta % 0.5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülür. Semptomlar sıklıkla geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalığın 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir(Gran JT 2003)

Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Hastalık iki cinsiyette farklı seyredebilir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başladığı, daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (Hart 1959) (Braunstein 1982)

2.3 Etiyopatogenez ve Genetik

Günümüzde AS'nin etyolojisi net olarak ortaya konamamıştır, fakat hastalığın iyi bilinen bir genetik zemini vardır. İlk defa 1973 yılında tanımlanmasına, AS ile güçlü ilişkisi kesin olarak ortaya konmasına ve aradan 30 yıl geçmesine rağmen HLA B27'nin hangi mekanizma ile AS'ye neden olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Üstelik çoğu HLA B27 (+) bireylerde AS ya da diğer SpA'lar hiç gelişemeyebileceği gibi etnik-coğrafi konuma göre değişmekle birlikte AS'li hastaların %10-50 kadarında HLA B27 (-) olabilmektedir. Ailesinde SpA olmayan HLA B27 (+) kişilerde AS gelişme riski %5 kadarken 1. Derece akrabasında AS var ise bu risk 5-16 kat artmaktadır. (Baron 1989)

HLA B27 dışında tümör nekroz faktör alfa (TNF-A), ısı şok proteini 70, HLA DR B1, TAP, LMP2 genleri, CYP2D6, interlökin 1, CARDS15, ANKH patogenezde araştırılan diğer genetik moleküller olmakla birlikte net sonuçlar elde edilebilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

AS'de bozulmuş immün yanıtın bakterilerin intestinal geçirgenliğinde artışa neden olduğu düşünülmüş, klebsiella pnömoni, E.Coli, gibi çeşitli bakterilere ait artmış Ig-A antikoru elde edilmesine rağmen sakroiliak eklem (SİE) biyopsi materyallerinde herhangi bir bakteriel ürün tespit edilmemiştir. (Braun 1997)

AS kliniğine neden olan durumlar tedavinin hedef noktasını oluşturmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) alımından sonra semptomlarda yüksek oranda düzelme olmaktadır. NSAİİ yanıtının azaldığı durumlarda geçilen metotreksat gibi hastalığı kontrol eden antiromatizmal tedavilere (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs-DMARD) alınan yanıt çok daha azdır. Öte yandan NSAİİ ve DMARD yanıtının azaldığı hastalarda TNF- α tedavisine alınan klinik yanıt oldukça yüz güldürücüdür. TNF- α makrofaj, T lenfosit, mast hücresi gibi pek çok hücre tarafından üretilen sitokindir. TNF- α tek bir hücrenin tek bir yolağı tetikleyerek tek bir ürünü oluşturan sitokin değil de inflamasyonun başlatılması noktasında pek çok sitokin ve kemokin üretimini tetikleyen "ana yolak"ta yer alan merkezi bir faktördür.

AS tipik olarak omurgayı ve entezis noktalarını etkileyen bir hastalıktır. Omurgada SİE'ler, vertebra gövdesi, zigoapofizyal eklemler etkilenmektedir. AS'de en sık tutulan entezis noktaları aşil tendonu ile plantar fasiyadır. Vertebra gövdesindeki osteit trabeküller kemik kaybıyla ilişkili olup osteoporozu açan süreci başlatır. Öte yandan eş zamanlı devam eden yeni kemik oluşumu da sindezmozitleri oluşturarak ankilozun ortaya çıkmasına neden olur. Zigoapofizyal eklemlerde de inflamasyon ve ankiloz oluşmaktadır(Yu 2013). Semptomlarda rahatlama sağlamalarına rağmen spinal ankilozu durdurma konusunda anti-TNF tedaviler etkili olmuş görünmemektedir(Heijde 2008). Öte yandan inflamasyon sonucu oluştuğu düşünülen osteoporozu düzeltmesi nedeniyle de kırık riskini azaltmada etkili olabilir. (Tracey 2008)

2.4 Klinik Özellikler

Hastalığın klinik bulguları iskelet ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir.

2.4.1 Kas- İskelet Tutulumu

2.4.1.1 Omurga

AS'de hastalığın tipik bulgusu olan bel ağrısı inflamatuvar karakterde olup en sık 2. ya da 3. dekatta kümelenen sıklıkta görülür ve 45 yaşından sonra nadirdir. AS'de görülen bel ağrısı daha çok tek taraflı gluteal bölgede derinlerde hissedilen, yeri tam lokalize edilemeyen, karşı tarafa geçebilen, sinsi başlangıca sahip karakterdedir. Alt bel bölgesi- gluteal bölgede hissedilen ağrı başlangıçta daha çok tek tarafta iken zamanla çift taraflı, künt ve kalıcı hale gelir. İnflamatuvar bel ağrısı gecenin ikinci yarısı ve sabaha karşı daha da artar ve kişiyi uykudan uyandırabilir. 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğunu beraberinde getirir. Uykuda olduğu gibi vücut hareketsiz kaldıkça artan ağrı hareketle azalma eğilimindedir. İnflamatuvar bel ağrısının karakteristik özellikleri Tablo 2.4'te sıralanmıştır (Linden 2013)

Tablo 2.4 inflamatuvar bel ağrısının özellikleri

45 yaş öncesi başlangıç
3 aydan uzun süren yakınma
Alt bel bölgesinde yoğunlaşan ağrı
Yer değiştiren gluteal ağrı
Gecenin ikinci yarısında başlayıp uykudan uyandırabilen ağrı
30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu
Sinsi başlangıç
Egzersizle azalma
İstirahatle düzelmeme
NSAİİ'e cevap

Entezit AS'ye özgü bulgu olup tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerindeki inflamasyonunu ifade eder. Entezit tüm omurgada, kostosternal, kostotransvers, kostovertebral, manubriosternal, diskovertebral bölgede, kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde görülür. Entezit ayrıca AS hastalarında aşil tendonu ve plantar fasiada oldukça sık görülür. (Linden 2008)

Hastalık ilerledikçe ankiloz aksiyel iskelette hâkim olmaya başlar. Servikal omurlarda kısıtlanma, torakal omurlarda kifoz, lomber lordozda düzleşme, değişen ağırlık merkezini kompanze etmek için kalça ve dizde fleksiyon gelişimi hastalara tipik AS görünümü kazandırır.

2.4.1.2 Kalça ve Omuz Tutulumu

Hastaların %50'den fazlasında omuz ve kalça tutulumu meydana gelir ve bu, distal eklem tutulumundan daha sık görülür. Kalçalarda gittikçe ilerleyen fleksiyon deformiteleri ve sonunda eklem hasarı gelişir. Kalçalardaki destrüktif değişiklikler yavaş seyirlidir ve genellikle tek taraflıdır. Daha sık olarak kalça eklem aralığının nondestrüktif, simetrik daralması görülür. Omuzlarda eklem aralığı daralması, osteoporoz, humerus başının üst-lateral bölgesinde eroziv değişiklikler ve sonunda ankiloz oluşur. (Hochberg 2011)

2.4.1.3 Periferik Artrit

Periferik eklem tutulumu sık değildir ancak oluştuğunda esas olarak alt ekstremitte eklemlerini - asimetrik oligoartiküler şekilde tutar ve en sık diz eklemleri etkilenir. Başlangıç döneminde ortaya çıkması hastalığın agresif seyredeceğinin bir işaretidir. (Hochberg 2011)

2.4.1.4 Osteoporoz

Osteopeni hastalığın erken evrelerinde görülürken hastalık ilerledikçe aksiyel iskelette osteoporoz kaçınılmazdır. (Geusens 2001) AS'de semptomatik osteoporotik vertebral kırık ve buna bağlı minör travmalar sonrasında nörolojik komplikasyonların gelişme riski artmıştır. (Graham 1989)

2.4.2 İskelet Dışı Tutulum

AS'deki iskelet dışı tutulum sistemik bulgular, oftalmolojik, kardiyak, renal, gastrointestinal, nörolojik ve pulmoner olarak ele alınabilir.

2.4.2.1 Sistemik Bulgular

AS'de en sık rastlanan sistemik bulgu ve belirtiler subfebril ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı ve azalmış yaşam kalitesidir. Bu bulgularda inflamatuvar mediatörlerin rolü vardır.

2.4.2.2 Oftalmolojik Bulgular

Akut anterior üveit (AAÜ) veya iridosiklit, iris ve silier cismin inflamasyonudur. AAU, AS'li hastaların %40'ında oluşur. Ve olguların %90'ında HLA B27 pozitifdir. AAÜ erkeklerde daha fazladır. Kadınlarda özellikle gebelikte daha sık görülür. Tipik olarak AAÜ tek taraflıdır, ani başlar, genellikle kendi kendini sınırlar, ancak tekrarlama eğilimindedir. Gözde kızarma, ağrı, puslu görme, gözyaşı salgısında artma, fotofobi ve miyozis olabilir.

Akut anterior üveit prognozu iyidir ve semptomlar birkaç hafta içinde düzelir. Bununla birlikte tedavide geç kalınırsa ve uygun tedavi edilmezse komplikasyonlar görülebilir. (Hochberg 2011)

2.4.2.3 Renal Bulgular

Böbrek tutulumu sık görülmez. Mikroskopik ve hematüri ve proteinüri %35'e varan sıklıkta görülmektedir. (Vilar 1997). Serum IgA yüksek olan hastalarda IgA nefropatisi görülebilmektedir. Sekonder amiloidoz nadir bir komplikasyondur.

2.4.2.4 Gastrointestinal Bulgular

Hastaların yaklaşık %60'ında kolonoskopi ile intestinal inflamasyon tespit edilmiştir (Mielants 1996). Görülen gastrointestinal inflamasyon Crohn hastalığı ile oldukça benzerdir (smale 2001). Kronik inflamatuvar bağırsak lezyonlu hastalarda eroziv periferik artrit ve kalça artrit daha sık görülmektedir (Mielants 1991)

2.4.2.5 Nörolojik Bulgular

Bulgular kırık, instabilite, kompresyon veya inflamasyon neticesinde ortaya çıkar. Trafik kazaları veya küçük çaplı kazalar omurgada kırıkla sonuçlanabilir. Servikal 5-6 veya 6-7. omurlar en sık etkilenen bölgedir. RA'da olduğu gibi inflamatuvar sürecin neden olduğu instabilite neticesinde atlantoaksiyel,

atlantookspital subluksasyon oluşabilir. Spontan anterior subluksasyon, %2 sıklıkta görülen bir komplikasyon olup herhangi bir komplikasyona neden olmayabilir (Linden 2013). AS'de görülen nörolojik bulgulara posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, destrüktif intervertebral disk lezyonu ve faset eklemlerdeki destrüksiyon neticesinde ortaya çıkan spinal stenoz da yol açabilir. Klinik radikülopati olabileceği gibi miyelopati ya da kauda ekuina sendromu da olabilir.

2.4.2.6 Pulmoner Bulgular

Akciğer parankim tutulumu sık görülmeyen, ancak henüz yeterince farkına varılmayan eklem dışı bir bulgudur. En sık saptanan bulgular üst loblarda fibrozis, miçetoma oluşumu ve plevral kalınlaşmadır. Torakal omurgada kostovertebral eklemlerde inflamasyon ve ankiloz sonucu gelişen füzyon, solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum bozukluğu olarak kendini gösterir. (hochberg)

2.5 Fizik Muayene

AS'li bir hasta tipik olarak öne eğilmiş görünümündedir. Torakal kifozu artmış, lomber lordozu azalmıştır. Ancak erken dönemde bu bulguların hiçbirisi olmayabilir. İnflamatuvar bel ağrısı yakınması olan, hikayesinde AS düşünülen hastanın SiE'sine basınç uygulandığında ağrının tetiklenmesi ya da artması o bölgede inflamasyon olabileceğini düşündürür. Gaenslen ve mennel testleri sakroiliit düşünülen hastada uygulanabilir. Bu testler SiE disfonksiyon, enfeksiyon, çevre yapılara ait patolojiler varlığında da pozitif olabileceği için sakroiliite spesifik değildir (Cattley 2002)

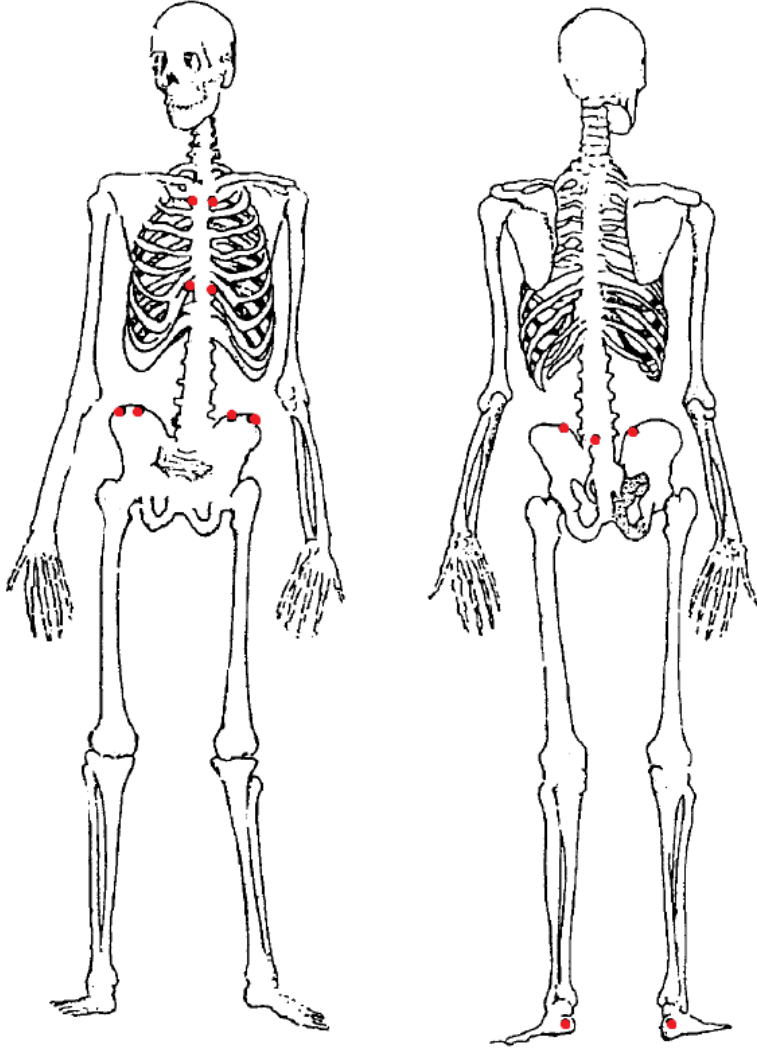
Erken dönemde çoğunlukla omurlardaki hareket kısıtlanması çok belirgin olmasa da lomber omurların üç düzlemdeki hareketi muayeneye dahil edilmelidir. Öne fleksiyon ve lateral fleksiyonlar klasik olarak el parmak zemin (EPZ) mesafesi ölçülerek değerlendirilir.

Lomber fonksiyonu değerlendiren diğer test de ilk olarak Schober tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Test 1971 yılında tekrar değerlendirilerek modifiye Schober testi olarak adlandırılmıştır.

AS'li hastalarda boyun hareketleri de hastaların takiplerinde izlenir. Çene manibrium mesafesi ve oksiput duvar mesafesi ölçümü kontrol muayenelerinde servikal omurga fleksiyon ve ekstansiyonunu izlemek için sıklıkla kullanılır.

Hastaların göğüs ekspansiyonu erkeklerde 4. İnterkostal seviyesine karşılık gelen meme başı seviyesinden, kadınlarda da hemen meme altı seviyesinde ölçülür. Sinsi başlangıçlı inflamatuvar bel ağrısı olan genç hastada göğüs ekspansiyonunun 5 cm'in altında ölçülmesi kuvvetle AS'ye işaret eder (Linden 2013)

AS'li ya da AS düşünülen hastalarda entezit noktaları da muayeneye dahil edilmelidir. Ankilozan spondilite entezit noktalarını muayene etmek için çeşitli ölçekler tanımlanmıştır. Günlük pratikte kullanılan skorlama Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASSES) olup 13 noktaya uygulanan basınçla belirlenir (şekil 2.5.1)



Şekil 2.5.1 Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Noktaları

Yine BASDAI testinin 4. sorusu da entezitin şiddetine yönelik fikir verebilmektedir. Özellikle sabahları yataktan kalktıktan sonra olan topuk ağrısı aşil ve plantar fasiaya ait entezitin karakteristik bulgularındandır (Linden 2013).

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Testi (BASDAI) günümüzde AS'li hastaların hastalık aktivitelerini belirlemede altın standarttır.(Garrett 1994). (Şekil 2.5.2)

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

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

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli

6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yok 1 saat 2 saat veya daha fazlası

$$\text{BASDAI Formülü} = \frac{S1+S2+S2+S3+S4+(S5+S6)}{5}$$

Şekil 2.5.2 Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Testi (BASDAI)

BASDAI dışında fonksiyonellik, radyolojik, metroloji ve global indeksler de AS'li hastaların takibinde kullanılan testlerdir.

Anti-TNF tedavilerin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte hangi AS hastasının bu tedaviyi alması gerektiği konusunda ortak konsensüs oluşturulması, hastalara uygulanan testlerin seçilip, test edilmesi ve çözüm önerilmesi için Ankilozan Spondilit Değerlendirme (ASAS) çalışma topluluğu oluşturulmuştur

2.6 Laboratuvar

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)'in değeri AS'de RA'ya göre daha azdır. Hastaların sadece %50-60'ında pozitifdir ve hastalık aktivasyonu ile çok iyi korelasyon göstermez (hochberg). ESH veya CRP hastalık aktivasyonu ölçümünde birbirine üstün değildir (Poorenberg 1999). Hafif düzeyde normokrom anemi %15 hastada tespit edilebilir.

Bir apolipoprotein olan ve interlökin 1,2 ve TNF- α 'ya yanıt olarak karaciğer ve sinoviyadan sentezlenen Serum Amiloid-A (SAA)'nın BASDAI ile korele olarak AS'de yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (Chen 2009).

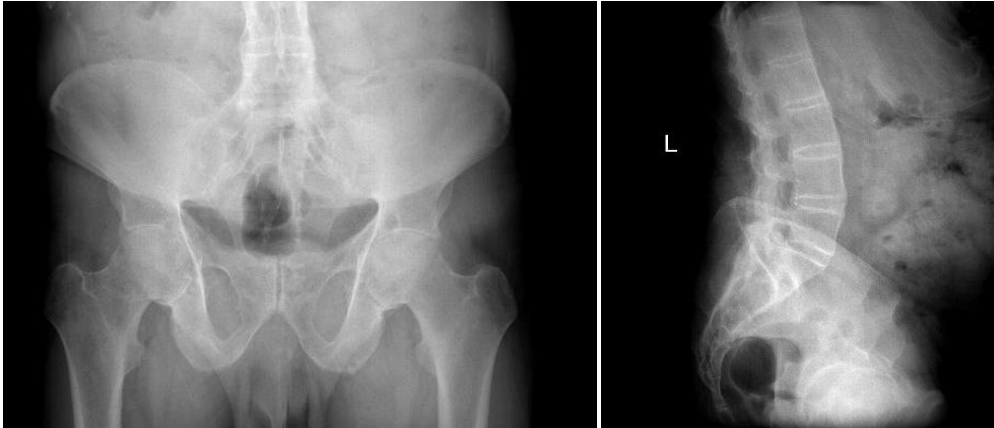
2.7 Görüntüleme

Spondiloartropatilerin değerlendirilmesi için çok sayıda görüntüleme yöntemi vardır. Bunlar arasında konvansiyonel radyografi, konvansiyonel tomografi, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer alır. Tutulan eklemın doğru değerlendirilmesi için uygun görüntüleme yöntemi seçilmelidir.(Hochberg 2011)

Yaklaşık %5 hasta dışında(Braun 2006) hemen tüm hastalarda görülen SİE tutulumunun görüntülenmesi modifiye New York kriterlerine göre sınıflamada ve AS tanısında oldukça önemlidir.

AS'de tipik radyografik değişiklikler aksiyel iskelette ve özellikle de SİE'de gözlenir. Sakroiliak eklemın gerçek sinovyal bölümü ön alt yarısı ile üçte ikisidir. Direkt radyografi ile bu alan en iyi modifiye Ferguson pozisyonunda görüntülenir. (Hochberg) Modifiye New York tanı kriterlerinden direkt radyografi ile sakroilitin görülmesi için birkaç yıl geçmektedir. Sakroilit tanıda oldukça önemli bir bulgu olsa da %5 kadar hastada görülmeyebilir (Braun 2006, Rudwaleit 2009).

En erken radyografik değişiklik, sakroiliak eklemın kırırdağın daha ince olduğu iliak tarafın erozyonudur. Eklemın kenarı iyi belirlenemeyen ve bir miktar aşınmış şekilde görülür, beyaz kortikal hat kaybolmuştur. Eroziv hastalık ilerledikçe eklemde belirgin yalancı genişleme olur. Onarıcı kemik dokusu eroziv değişikliğin gerisinde uzanır ve sonunda radyografik görüntüye hakim olur. Sonuç olarak sakroiliak eklemde boydan boya ankiloz oluşabilir (Hochberg 2011) (Şekil 2.7.1)



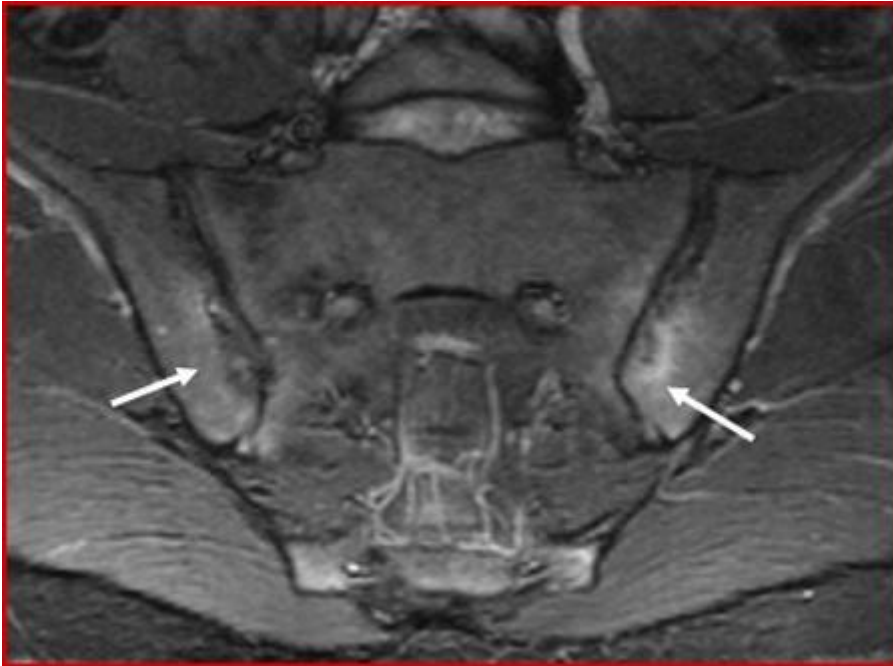
Şekil 2.7.1 Sakroilitin radyografik görünümü

Ankilozan spondilitte omurgada gözlenen ilk değişiklikler, vertebra cisimlerinin köşelerinde bitişik kemikte onarım görülen küçük erozyonlardır. Vertebra cisimleri, parlak köşelere (Romanus lezyonu) sahip kare şeklinde görülür. Genel olarak değişiklikler alt lomber omurgadan başlar. Diskin anulus fibrozusunun dış tabakasında ve longitudinal ligamentlerin derin tabakalarında kemikleşme buna eşlik eder. Sindesmofit adı verilen bu kemikleşme ince ve nettir, sindesmofitler omurgada yukarı doğru simetrik ilerleyerek bambu kamışı görünümü oluşturur. Ankiloze omurgada, diskovertebral birleşme yerinde eroziv değişiklikler (Andersson lezyonları) gelişebilir. (Hochberg 2011)

Kalçalar eklem aralığında düzgün bir kayıpla birlikte, iki taraflı ve simetrik tutulum gösterirler, bu durum asetabüler protrüzyona kadar ilerleyebilir. (Hochberg 2011)

Pelvisin direkt radyografisi, inflamatuvar bel ağrısı yakınması olan hastada SiE'nin görüntülenmesinde hala ilk basamaktır (Linden 2013). Ancak SiE'nin düzensiz S biçiminde olması, sakral ve iliak parçaların üst üste gelmesi, eklemin karmaşık yapısı nedeniyle direkt radyografi her zaman yeterli bilgi vermemektedir (Bellamy 1983). İnflamasyon nedeniyle oluşan yapısal hasarı görüntülediği için erken sakroiliitin tespitinde sensitivitesi oldukça düşüktür. BT skleroz veya erozyon gibi kemiksel anormallikler daha erken tespit edilebilir ancak birlikte kemik iliği ödemi ya da yumuşak doku değişikliklerini gösteremez ve radyasyon maruziyetine neden olur.

MRG preradyografik sakroiliiti olan hastaların yaklaşık %50'sini tespit edebilen, günlük pratikte sıkça kullanılan yöntemdir (Weber 2010). Kemik iliği ödemi, yumuşak doku inflamasyonu gibi AS'de görülebilen durumlar özel MRG sekansları ile görüntülenebilmektedir. Aktif lezyonun görüntülenmesinde T2 ağırlıklı gradient eko ve yağ baskılı sekanslar (T2-FS), STIR teknik ve T1 ağırlıklı kontrastlı turbo spin eko sekanslar(T1/Gd-DTPA) uygun MR teknikleridir. İntravenöz (IV) olarak gadoliniumun inflame doku içinde kontrastlanması aktif hastalık için önemli bilgiler sunabilmesine rağmen, maliyet artışı, çekim süresinin uzaması, hasta uyumunu azaltabilmesi gibi nedenlerle standart uygulama olamamaktadır. STIR tekniği ile yağ dokusuna ait sinyal tamamıyla baskılanabilir ve daha üstün yağ-su kontrastı sağlar.



Şekil 2.7.2 Sakroiliitin MR görünümü

Vertebral aralığın inflamasyonu (diskitis) veya diskle beraber vertebra gövdesinin inflamasyonu (spondilodiskit veya Andersson lezyonu) AS hastalarında spinal inflamasyonun tipik belirtilerindedir (Şekil 2.7.3).



Şekil 2.7.3 Ankilozan spondilitte spondilodiskitin MR görünümü

Entezopatinin görüntülenmesi için özellikle de erken evrelerde MRG'ye göre daha duyarlı olduğu gösterilen ultrasonografi kullanılmaktadır (Kamel 2003).

Sakroiliitin gösterilmesi için MRG'nin kullanılmadığı durumlarda kemik sintigrafisine başvurulabilir (Braun 2000). IV verilen Tc 99m'nin asimetrik tutulumu daha anlamlı kabul edilir.

2.8 Tanı

Günlük pratikte ankilozan spondilit için olası klinik tanı, genellikle radyografik olarak sakroiliitin görülmesiyle desteklenir. Sakroiliitin tek başına varlığı bir olguyu ankilozan spondilit olarak isimlendirmek için yeterli olmamaktadır. Veya yerleşmiş AS'de radyografik sakroiliit sık bir bulgu olmakla birlikte özellikle erken hastalıkta hatta ileri spondilitlerde eksik olabilir(Hochberg). AS tanısı için geçmişten günümüze Roma(1963), New York (1966) ve Modifiye New York (1984) kriter setleri oluşturulmuştur. (Tablo 2.8.1)

Tablo 2.8.1 Modifiye New York AS tanı kriterler 1984

Klinik Kriterler	Radyolojik Kriterler
1. Üç aydan uzun süren, egzersizle düzeliyor istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik	Sakroiliit: Tek taraflı evre 3-4 ya da çift taraflı evre 2-3
2. Lomber omurga hareketlerinin hem frontal hem de sagittal planlarda kısıtlanması	
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerinin altında olması	
Kesin AS tanısı: 1 radyolojik ve 1 klinik kriterin sağlanması ile	
Olası AS tanısı: 3 klinik kriterin radyolojik kriter olmaksızın sağlanması ile konur.	

İlerlemiş hastalıkta Modifiye New York Kriterleri oldukça işe yararken erken dönemde duyarlılık yitirmekte ve tanıda gecikme yaşanmaktadır (Rudawaleit 2010). Ayrıca geliştirilen bu kriter setleri AS dışında diğer SpA grubu hastalıklara yönelik değildir. SpA grubundaki hastalıklara yönelik olarak Amor SpA kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.8.2)

Amor kriterleri, spondiloartritlerin klinik, radyolojik ve genetik bulgularını farklı ağırlıkta değerlendiren bir kriter seti olup 1990 yılında yayımlanmıştır. Amor kriterlerinin ESSG Kriterlerinden iki önemli farkı vardır (hochberg). (Tablo 2.8.3)

1. ESSG kriterlerinden farklı olarak Amor kriterleri, inflamatuvar spinal ağrı veya sinovit varlığını gerektirmez.
2. Amor kriterleri, spondiloartrit ile ilişkili bulgulara belirli değerler verir. Örneğin, radyografik sakroiliitin bulunması, üveit öyküsünden daha değerlidir.

Tablo 2.8.2 Amor Spondiloartropati Kriterleri

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

Tablo 2.8.3 ESSG sınıflama kriterleri

İnflamatuvar bel ağrısı	VEYA	Sinovit (Asimetrik, ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde)
Ve aşağıdaki bulgulardan birisi		
Entezit(Topuk)		
Pozitif Aile Öyküsü		
Psöriazis		
Crohn hastalığı, Ülseratif Kolit		
Artritten önceki 1 ay içinde üretrit-servisit-diare		
Gluteal bölgede ağrı (yer değiştirebilen)		
Sakroiliit		

Gerek Amor gerekse ESSG spondiloartropati kriterlerinde ve Modifiye New York kriterinde radyografik sakroiliit önemli yer tutmaktadır. Halbuki erken dönem hastalar preradyografik evrede olduklarından sınıflandırma dışında kalabilmektedir. Bu nedenle Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) 2010 yılında 16 ülke, 25 merkezle yürütülen bir çalışma sonucu ASAS sınıflama kriterlerini oluşturmuştur (Tablo 2.8.4)

Tablo 2.8.4 Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

Bel ağrısı ≥ 3 ay ve Başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda		
Görüntüleme Sakroiliit* Ve ≥ 2 SpA bulgusu	VEYA	HLA B27 + Ve ≥ 2 SpA bulgusu
*Görüntüleme Sakroiliit: <ul style="list-style-type: none"> • MRG'de aktif(akut) İnflamasyon • Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit 	SpA Bulguları:	
	İnflamatuvar bel ağrısı	
	Artrit	
	Entezit	
	Üveit	
	Daktilit	
	Psöriazis	
	Crohn-Ülseratif Kolit	
	NSAİİ'ye yanıtın iyi olması	
	Ailede SpA öyküsü, HLA B27 pozitifliği	
Artmış CRP		

ASAS kriterlerinin duyarlılığı %82.9, özgünlüğü %84.4 olarak saptanmıştır. Amor ve ESSG kriterlerine MRG'de sakroiliitin saptanması da eklenerek yapılan karşılaştırmada ASAS kriterlerinin diğer iki kriter setinden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Rudwaleit).ASAS kriterlerinde sakroiliitin MRG ile gösterilmesi oldukça öneme sahiptir. Aktif inflamatuvar lezyonlar olan kemik iliği ödemi (Osteit), kapsülit, sinovit, entezit en iyi STIR veya kontrastlı T1 kesitlerde elde olunur.

2.9 Tedavi

AS tedavisi temel olarak ilaç dışı tedavi ve ilaç tedavisi olarak iki grupta incelenebilir. İlaç tedavisi de biyolojik olmayan medikal tedavi ve biyolojik tedavi ajanları olarak kendi içinde iki grupta ele alınmaktadır. Biyolojik olmayan medikal tedavi ise hastalık modifiye edenler (DMARD) ve hastalığı kontrol altına almaya yönelik olanlar olarak iki grupta incelenecektir.

NSAİİ'ler ağrı ve tutukluk üzerine 48-72 saat gibi kısa bir sürede etki göstererek AS'nin farmakolojik tedavisinde önemli yer tutmuşlardır. AS tedavisinde ilk kullanılmaya başlayan NSAİİ'ler fenilbutazon ve indometazin olup kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Daha sonra diklofenak, naproksen, ibuprofen, meloksikam, piroksikam, ketoprofen ve aseklofenak gibi daha birçok ilacın etkinliği gösterildi. NSAİİ'lerle tedavi edilen AS'li hastaların %70-80'i semptomlarda iyi ya da çok iyi düzelmeye başladıklarını bildirmişlerdir. Buna karşın, non-inflamatuvar kronik bel ağrısı olan hastalarda bu oran yaklaşık %15 düzeyinde kalmaktadır. Hastalığı aktif durumda olan AS'li hastalarda tek bir NSAİİ ile optimal bir etki elde edebilmek için, tolere edilebilecek en yüksek düzeylere çıkmak gerekebilir. Normal olarak bir NSAİİ'den optimal etki elde edebilmek için iki haftalık süreye ihtiyaç vardır. (Hochberg 2011)

NSAİİ kullanımının getirdiği en sık yan etki temelde gastrointestinal sistem üzerinde görölür. Üç ay süresince NSAİİ kullananların yaklaşık %1-2'sinde GIS kanaması veya perforasyon gibi ciddi yan etkiler görölürken bu süre 12 ay ve üzerine çıktığında oran da %2-4'e çıkmaktadır (Coles 1983). Öte yandan NSAİİ'lerin Crohn hastalığını alevlendirebildiği bilinmektedir. AS'li hastaların %5-10 kadarında eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı da olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Yine ülseratif kolitli hastalarda da benzer risk olduğu bildirilmiştir (Hanauner 2001).

AS'li hastaların yaklaşık yarısında NSAİİ'lere ilave bir tedaviye gereksinim duyulmaktadır. ASAS çalışma grubu hastalığı kontrol altına alan tedaviyi, hastalığın inflamatuvar belirtilerini azaltıp fonksiyonelliği artıran, düzelten veya devam ettiren herhangi bir ilaç olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca bir ilacın bu grupta ele alınabilmesi için yapısal hasarın ilerlemesini engellediği ya da en azından azalttığı gösterilmelidir. Bu gruptaki ilaçların aksiyel tutulumda işe yaradığı henüz gösterilememiştir ve periferik tutulumda sınırlı etkileri vardır (Sieper 2007).

Sulfasalazin, AS tedavisinde en iyi araştırılmış DMARD'dır. Sulfasalazin AS'de aksiyel tutulum için önerilmezken, periferik tutulum için kullanılabilir. Normalde kullanılan 2g/gün doz, gerektiğinde 3g/güne çıkarılabilir ve ilacın etkin olmadığına karar vermek için 4 aylık bir süreç gereklidir (Hochberg 2011).

Metotreksatın AS'de kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ağrı şiddeti, sabah tutukluğu, genel hasta değerlendirmesi, omurga mobilitesi ve akut faz reaktanları üzerinde herhangi bir etki göstermediği bildirilmektedir (Altan 2001). Kanıta dayalı literatürler ışığında metotreksatın ne aksiyel ne de periferik tutulumlu AS tedavisinde kullanımı desteklenmektedir (Şenel).

RA tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer DMARD'lardan herhangi birinin AS tedavisinde işe yaradığını gösteren bir bulgu yoktur (Hochberg 2011).

RA veya SLE gibi inflamatuvar romatizmal hastalıkların aksine sistemik kortikosteroidler AS tedavisinde yeri olan ilaçlar değildir. Lokal kortikosteroid enjeksiyonları periferik eklem tutulumlarında ve özellikle entezitlerde önerilmiştir (Hochberg 2011).

Özellikle erken AS'li olgularda mononükleer hücrelerin sakroiliak eklem kartilajını invaze ettiği ve bu hücreler tarafından da TNF- α sekrete edildiği MRG ve biyopsi çalışmalarda gösterilmiştir (Braun 1994, Braun 1995). Crohn Hastalığında barsak biyopsilerinde fazlaca bulunduğu tespit edilen TNF- α 'ya yönelik olarak geliştirilen ve etkinliği kanıtlanan infliksimabın AS'li hastalarda da TNF alfa inhibisyonu yaparak hastalığın tedavisinde kullanılabileceği düşünölmüştür. Son on yıldan bu yana geliştirilen ve kullanıma giren TNF alfa antagonisti ilaçlar klinikte belirgin düzelme sağladığı için AS başta olmak üzere SpA'ların tanı ve tedavi yaklaşımlarının değişmesine neden olmuştur.

İnfliksimab şimerik (kısmen fare, kısmen insan) monoklonal bir antikordur. Hemen tüm AS çalışmalarda infliksimab 5mg/kg dozlarda, 0, 2 ve 6.haftalarda, sonrasında 6-8 hafta aralıklarla IV olarak uygulanmıştır. Birkaç açık etiketli çalışmada, genellikle daha ilk infüzyon gününde veya birkaç gün sonra başlayan dramatik iyileşmeler gözlenmiştir (Hochberg 2011).

Etanercept TNF reseptör 2 ile IgG1 Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşturulan füzyon protein olup 25 mg haftada 2 kez veya 50 mg haftada 1 kez, subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Tedavinin etkinliği 2. haftadan sonra belirginleşir (Linden 2013).

Adalimumab tamamı rekombinant olan insan IgG1 monoklonal antikorudur ve insan TNF alfasına spesifiktir (Mease 2009). İki haftada bir 40 mg dozunda subkutan uygulanır. Etki tedaviden 2 hafta sonra görülmeye başlar.

Golimumab TNF- α inhibisyonu yapan saf insan monoklonal antikor olup hem IV hem de subkutan uygulanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada fiziksel fonksiyon ve uyku üzerine anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir(Deodhar 2010).

Sertalizumab Pegol

TNF- α inhibitörleri kullanılırken önlemler alınmalı ve kontrendikasyonlara dikkat edilmeli. İnfeksiyonlar, fırsatçı infeksiyonlar dahil, hastaların küçük bir kısmında gelişebilir ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından da küçük bir risk artışı söz konusu olabilir. Alerjik reaksiyonlar gelişebilir ve nadiren nörolojik olaylar ve konjestif kalp yetmezliği de gelişebilir.

Fizik tedavi AS tedavisinde uzun süreden beri en önemli strateji olmuştur ve en önemli non-farmakolojik yaklaşım olma özelliğini korumaktadır. AS'de fizik tedavinin hedefleri öncelikle spinal mobilitedeki kısıtlanmayı ve sakatlık oluşumunu önlemek ve/veya geciktirmek, aynı zamanda ağrı ve tutukluk semptomlarının düzelmesine yardımcı olmaktır. Uzun dönemde omurganın fleksiyon deformitesi önlenmesi gereken bir sonuç olup, omurganın ekstansiyonuna ve rotasyonuna yönelik egzersizler verilir. Bu egzersizler hayat boyu düzenli bir şekilde sürdürülmelidir. Geceleri sert yatakta ince bir yastıkla ve günlük mümkünse 2 kez 15-20 dk da yüz üstü yatması istenir. Ek olarak hastalar, yüzme ve bisiklet sürme gibi orta düzeyde sportif aktiviteler için cesaretlendirilmelidir.

Hidroterapi maksimum hareket yapılmasını kolaylaştıracak uygun bir ortam yaratarak ek yararlar sağlanabilir. Pulse kısa dalga, lokal ultrason tedavisi, lokal sıcak veya soğuk uygulama ya da TENS gibi spesifik fizik tedavi yöntemleri de AS tedavisinde kullanılabilir (Hochberg 2011).

3. ROMATOİD ARTRİT GENEL BİLGİLER

3.1 Tanım

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, eklem ve çevresindeki dokularda erozyon ve deformitelere yol açabilen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Populasyonun yaklaşık %1 kadarını etkilemektedir ve belirgin morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir

(McInnes IB 2010). RA'nın en belirgin göstergesi özellikle el ve ayaklardaki küçük eklemlerin birçoğunda hassasiyet ve simetrik sinovyal effüzyondur. Hastalar bir saatten fazla süren sabah tutukluğundan şikayetçi olurlar. RA hastalarının yaklaşık %80'inin kanında IgG molekülünün Fc bölgesine bağlı immünglobulin olarak adlandırılan romatoid faktör vardır (Hochberg 2011).

3.2 Epidemiyoloji

RA'nın prevalansı çeşitli toplumlarda % 0.3-5 arasında değişmektedir. Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın / Erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu) (Beyazova 2000)

3.3 Etiyopatogenez

RA'nın etiyopatogenezi diğer oto immün hastalıklara benzer şekilde multifaktöriyeldir. Kronik otoimmün bir hastalık olan RA tipik olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır. (Astry 2011). Ön planda eklemleri etkilemesine karşın sistemik bir hastalık olan RA, sinovyumun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sinovyal hiperplazi, anjiyogenez ve kemik ve kıkırdak hasarı ile ilişkilidir. (Scott 2003) Pannus oluşumu kıkırdak ve kemik hasarına yol açar. T hücrelerden ve diğer sinovyum infiltr eden hücrelerden salınan sitokinlerin birçok immunolojik özelliği mevcuttur. (McInnes 2007) TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi de kemik ve kıkırdak hasarına katkıda bulunur. Genetik ilişki ve ailesel birikim bulguları bulunmaktadır. Monozigot ikiz çalışmalarının da RA' da genetiğin %50 rolü olduğu gösterilmiştir. (MacGregor 2000).

3.3.1. Genetik faktörler

RA için en önemli genetik risk faktörü HLA lokusudur ve RA ilişkili tüm genetik katkının %30-50'sini oluşturur. Özellikle HLA bölgesi DRB1 zinciri 70-74 pozisyonunda QKRA A, QRRA A veya RRA A aminoasit sıralaması taşıyanlarda hastalık ilişkisi belirgindir. Bu aminoasit sırası "ortak epitop" diye adlandırılır. RA' da bu spesifik aminoasit sırası sadece HLA-DRB1*04 alleli ile değil aynı zamanda HLA-DRB1*01 alleli ile de ilişkilidir. (Bax 2011) İlginç olarak ortak epitop kodlayan HLA-DRB1 alleli ile RA arasındaki ilişki sadece anti-CCP (Anti- Cyclic Citrullinated Peptide) pozitif hasta grubunun da gözlenmiştir. (Huizinga 2005) Sonuçta anti-CCP pozitif ve negatif RA gruplarının farklı genetik risk profiline sahip olması, sadece klinik ve patojenik açıdan değil aynı zamanda genetik olarak da anti-CCP pozitif ve negatif hasta gruplarının farklı olduğunu göstermektedir. (Imboden 2009)

3.3.2 Çevresel faktörler

RA patogenezinde birçok çevresel faktör suçlanmakla birlikte sigara en önemli faktör görülmektedir. (Klareskog 2006) Diğer suçlanan çevresel faktörlerse hormonal faktörler, oral kontraseptif kullanımı, hava kirliliği, D vitamini ve anti oksidanları içeren diyet faktörleri, alkol tüketimi ve belirli enfeksiyonlardır. (Hoovestol 2011)

3.3.3 Adaptif immünite

Adaptif immünite RA patogenezinde önemli rol oynar. RA sinovyumunda miyeloid hücreler ve plazmositoid dendritik hücreler, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, HLA sınıf II molekülleri ve kostimulator molekülleri gibi T hücre aktivasyonu ve antijen sunumu yapan maddeleri uyarırlar. (Lebre 2008) RA' da sitrulline proteinlere karşı oto reaktif T hücreler de tanımlanmıştır. (Cantaert 2009) RA klasik olarak Th1 ilişkili bir hastalık olarak değerlendirilmesine karşılık, Th17 T hücreler ve bu gruba ait temel sitokin, IL-17'nin RA' daki sinovyal inflamasyondaki rolü son yıllardaki çalışmalarda artmaktadır. (Cooles 2011) RA patogenezinde B hücreler de önemli rol oynar. (McInnes 2011) B hücrelerinin RA patogenezindeki rolleri sadece otoantikor üretimi değil aynı zamanda oto antijen sunumu ve IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin salınımına da katkısıdır.

3.3.4 Doğal immünite

Monosit ve makrofajlar RA patogenezinde anahtar hücrelerdir. Bunlar TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol oynar. (Cooles 2011). Özellikle makrofajlar sinovyalite temel hücrelerdir. Makrofajların aktivasyonu sitokinler ve özellikle de T hücrelerin ve immün komplekslerin kontrolünde yürütülür. (McInnes 2011)

3.4 Klinik özellikler

Hastalığın klinik bulguları iskelet ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir.

3.4.1 İskelet tutulumu

3.4.1.1 Klasik romatoid artrit

RA'nın klinik bulguları çok çeşitlidir ama eklem bulguları ön plandadır. Hastalık sinsi başlar. Etkilenen eklemlerin tipik bulguları yumuşak doku şişliği, hassasiyet ve hareket kısıtlılığıdır.(Lee 2001) Genellikle erken evrede periferik eklemler etkilenir. Tipik olarak metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal eklemler (PIF), başparmaklarda inter falangeal eklemler, el bilekleri, metatarsofalangeal eklemler (MTF) etkilenir. Dirsekler, omuzlar, dizler ve ayak bilekleri de sıklıkla tutulur.(Fleming 1976) Boynun atlanto-aksiyal eklemi, interfasetal eklemi ve akromiyoklavikuler, sternoklavikuler, temporomandibular, krikaritenoit eklem, omuzlar ve kalça eklemi gibi aksiyal ve santral eklemler %20-50 oranında tutulur.(Lehtinen 1999) Erken evrede aksiyal eklem tutulumu pek beklenmez. Simetrik eklem tutulumu karakteristiktir ama hastalığın erken evresinde olmayabilir. Eklemlerde palpabl sinovyal kalınlaşma, MKF ve MTF eklemleri sıkınca hassasiyet olması RA için karakteristiktir. Hastalığın geç evrelerinde fleksiyon kontraktürleri görülür. Sabah tutukluğu aktif RA'nın önemli bir bulgusudur. Karakteristik eklem deformiteleri hastalığın ileri evrelerinde görülür. Bu bulgular ulnar deviasyon, parmaklarda kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleridir. Fleksör tendonlarda daha sık olmak üzere tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi olur. %1-5 hastada karpal tünel sendromu görülür. (Venables 2012)

3.4.1.2 Palindromik romatizma

Palindromik romatizma RA'nın özel bir formu olarak görülebilir. Bir veya daha fazla büyük ya da periferik eklem etkilediği aniden gelişen poliartrit atakları görülür. Bir kaç saat ya da gün devam eder ve kendiliğinden düzelir. Ataklar arasında hiç bir romatolojik bulgu yoktur. Bir çalışmada 60 palindromik romatizmalı hasta 20 yıl izlenmiş ve 40 kişide (%67) RA gelişmiştir. (Koskinen 2009)

3.4.1.3 Monoartrit

Persistan tek eklem tutulumu; sıklıkla büyük eklemler olan diz, omuzlar, el bileği, dirsek tutulumu tek başına devam edebilir ya da daha sonra poliartiküler hastalık ortaya çıkabilir. Monoartrit ortaya çıkması ve poliartrit gelişmesi arasındaki süre birkaç gün ya da hafta olabilir.(Venables 2012)

3.4.2 Ekstraartiküler Tutulum

Ekstra artiküler tutulum genellikle hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Ekstra artiküler tutulumlu hastaların çoğunda RA'nın eklem semptomları da vardır, nadiren artrit olmadan ortaya çıkabilir. Ekstra artiküler olarak kas-iskelet sistemi, deri, göz, akciğer, kalp, böbrek, kan damarları, tükürük bezleri, merkezi ve periferik sinir sistemi, kemik iliği tutulumu görülebilir. RA'lı hastalarda ömür boyu takipte ekstra artiküler tutulum ortaya çıkma ihtimali %40'dır. (Turesson 2003) Sistemik ekstraartiküler tutulum için risk faktörleri RF pozitifliği ve sigaradır.(Turesson 2006) Ekstra artiküler tutulum ortaya çıkan RA'lı hastalarda genellikle daha yüksek RF ve anti-CCP düzeyi vardır.(Turesson 2007) Ekstraartiküler tutulum ciddi hastalık göstergesidir, mortalite ve morbiditede artışa sebep olur. (Gabriel 2003)

3.4.2.1 Kas Güçsüzlüğü: RA'da kas güçsüzlüğü ve atrofi sık görülür. Sebepleri şunlardır:

- Sinovyal inflamasyon: Kullanılmayan eklemlerle ilişkili kaslarda atrofi gelişir
- Miyozit: Gerçek polimiyozit nadir görülür. RA'lı hastaların çoğunda tip 2 fibrillerde atrofi olur.
- Vaskülitler: RA ile birlikte vaskülit nadir görülür. Yüksek RF titresi, nodül veya sklerit gibi aktif hastalık bulguları risk faktörleridir.
- İlaçların sebep olduğu miyopati: Glukokortikoidler, antimalaryal ilaçlar ve statin grubu ilaçlar miyopati yapabilir. (Schur 2012)

3.4.2.2 Cilt Hastalığı: RA'da cilt tutulumu olarak en sık romatoid nodüller görülür (%20).24 Diğer cilt bulguları romatoid vaskülit ya da dermal nötrofil infiltrasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Romatoid nodül olan hastaların neredeyse tamamında RF pozitifdir. Aslında romatoid nodüller sadece ciltte görülmez, tendonlarda ve akciğer gibi diğer organlarda da ortaya çıkabilir. Tedavi sonucu ciltte değişiklikler ortaya çıkabilir; glukokortikoid kullanımı sonucu deri atrofisi, ekimozlar görülebilir, trombositopeni sonucu peteşiler görülebilir. RA'lı hastaların %25'in de Raynaud fenomeni görülebilir. (Schur 2012),(Pope 2008)

3.4.2.3 Göz Tutulumu: %10-20 oranında kuru göz görülür. %5'den az hastada episklerit ya da sklerit ortaya çıkabilir. Nadiren üveit ve iritis görülebilir. Sekonder katarakt gelişebilir. (Burmester 2012), (Schur 2012)

3.4.2.4 Akciğer Hastalığı: Plörit hastalığın başlangıcında ya da daha ileri evrede ortaya çıkabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve fibrozis görülebilir. Nodüler akciğer hastalığı genellikle vücudunun diğer bölgelerinde de nodülleri olan ve sigara içen hastalarda görülür. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı ve immüno-supresyon altında ortaya çıkan enfeksiyonlar sonucu akciğer hastalığı ortaya çıkabilir. (Burmester 2012), (Schur 2012)

3.4.2.5 Vaskülit: Nadir görülür. RA' lı hastalarda vaskülit komplikasyonunu daha çok arter ve arteriollerde görürüz. Ciltte ülserasyonlar, periferik nöropati veya iç organ tutulumu görülebilir. Vaskülit distal arterit şeklinde ortaya çıkabilir ve tırnak yataklarında infarkt, parmaklarda gangren görülebilir. Nörovasküler hastalık vaskülitin ortaya çıkış şekli olabilir. Hafif distal sensoryal nöropati şeklinde ya da ciddi sensorimotor nöropati görülebilir. (Burmester 2012), (Schur 2012)

3.4.2.6 Diğer Vasküler Hastalıklar: RA' lı hastalarda koroner arter hastalığı, aterosklerotik periferik arter hastalığı ve iskemik serebro vasküler hastalık riski artar. RA' lı hastalarda lenfatik obstruksiyon görülebilir ve tek taraflı ekstremitte şişliği olabilir. (del Rincón 2005)

3.4.2.7 Gastrointestinal Tutulum: RA doğrudan gastrointestinal sistemi etkilemez. Gastro duodenal ülserler ve karaciğer hastalığı ilaç kullanımına sekonder gelişebilir. (Burmester 2012).

3.4.2.8 Böbrek Hastalığı: RA'nın böbrek üzerine direkt etkisi nadirdir. Fokal glomerülonefrit, genellikle de mezangioproliferatif tip, membranöz nefropati ve romatoid vaskülitte bağlı olarak böbrekler etkilenebilir. Daha sık görülen RA'da kullanılan ilaçların sebep olduğu renal toksisitedir. (Schur 2012)

3.4.2.9 Sekonder Sjögren Sendromu: Ağız ve göz kuruluğu temel bulgularıdır. Sekonder Sjögren hastalığı RA ve diğer romatolojik hastalıklara eşlik eder(Schur 2012)

3.4.2.10 Nörolojik Sistem Tutulumu: En sık karpal tünel sendromu görülür. Kompresif miyelopati ve radikülopati görülebilir. C1-C2 eklemi instabilitesi olan hastalarda miyelopati sık görülür. Romatoid vaskülit gelişen hastalar da ciddi nörolojik hastalıklar (mono nöritis multipleks ve simetrik polinöropati) görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu sık değildir. (Schur 2012)

3.4.2.11 Hematolojik Tutulum: Hastalık aktivitesi ile ilişkili olan trombositoz ve eozinofili tedavi gerektirmeyen, Felty sendromu ve büyük granüler lenfosit sendromunda görülen nötropeni tedavi gerektirir.(Panush 1971)

a. Anemi: Aktif RA' lı hastalar da sıklıkla anemi vardır; hipokrom normositer anemi görülür. Sedimentasyon hızı ile anemi derecesi genellikle koreledir.

b. Felty sendromu: Seropozitif RA' lı hastalarda görülür. Nötropeni vardır (< 2000/ μ L), çoğu hastada anemi ve/veya trombositopeni de eşlik eder. Splenomegali vardır ve nadiren bacak ülserleri görülür.

c. Büyük granüler lenfosit sendromu: Psödo-Felty sendromu olarak da adlandırılır. Dolaşımda büyük granüler lenfositler vardır, nötropeni görülür, splenomegali vardır ve enfeksiyon sıklığı artmıştır.

d. Lenfoproliferatif hastalık: Büyük granüler lenfosit sendromu olan bazı RA' lı hastalar da büyük granüler lenfositik lösemi gelişebilir. RA' lı hastalarda lenfoma riski artar. Hem metotreksat tedavisi alan hem de her hangi bir tedavi almayan ama hastalığı aktif olan hastalarda lenfoma riski artar. Uzun süreli aktif hastalık RA' lı hastalarda lenfoma için major risk faktörüdür.(Schur 2012)

3.5 Laboratuvar

RA'nın daha erken tanısı için Amerikan/Avrupa Romatizma Cemiyetleri (ACR/EULAR) 2010 yılında, içinde laboratuvara önemli yer veren yeni sınıflama kriterlerini yayınladılar. Serolojiden puan verebilmek için RF ya da Anti CCP'nin en az birisinde pozitiflik olması şartı istenmiştir.

Her iki test için de International Unit (IU) birimi kullanılmış olup normal laboratuvar üst limitlerinin 3 katı ve altındaki değerler 'düşük-düzye pozitiflik' olarak, 3 kattan fazla yükseklik 'yüksek-düzye pozitiflik' sınıflandırılmıştır. Akut faz yanıtı CRP veya ESH değerlerinin yerel laboratuvar standartlarına göre normal veya anormal olarak belirlenmiştir. Bu testlerden herhangi birinin anormal saptanması akut faz yanıtı olarak skorlanabilir. Bir akut faz reaktan değeri için bilgi yoksa veya bildirilen test değeri normal sınırlar içindeyse bu testin sonucu "negatif/normal" olarak kabul edilmelidir. RA ayırıcı tanısında ve takibinde gereken testler olan antinükleer antikor (ANA) titresi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları testleri, ürik asit ve tam idrar tahlili yapılmalıdır.

Romatoid faktör (RF)

RA'lı hastaların gerek kanda ve gerekse eklem sıvısında RF saptanabilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %60-70'inin kanında RF pozitifliği saptanmaktadır. RF, hastanın IgG antikorlarının Fc kısmına karşı geliştirdiği antikorlardır.(Nishimura 2007) RA'da ilk tespit edilen ve halen kullanımda olmasına rağmen aslında hassasiyeti düşük olmakla birlikte özgüllüğü de çok yüksek bir test değildir. RF, RA dışında da birçok durumda pozitif düzeylerde saptanabilmektedir.(Shmerling 1991) Ancak, RF patolojik olmayarak, %1-4 oranında genç sağlıklı popülasyonda ve daha yüksek oranda RA olmayan bireylerde ilerleyen yaşlarda da pozitiflik gösterebilmektedir. (Shmerling 1996)

Anti-Siklik Sitrüline Peptid Antikorlar (Anti-CCP)

Sağlıklı erişkinlerde, RA kliniği oluşmadan Anti-CCP pozitifliği saptanması, bunlarda zaman içinde RA gelişimi riski ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur. RA olanlar arasında, Anti-CCP varlığı, daha ciddi yapısal hasar, radyolojik progresyon ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Genetik HLA-DRB1 ortak epitop genlerine sahip bireylerin sigara içimi, sitrülünlenmiş peptidlere yönelik RA-spesifik immün reaksiyonları tetikleyebilir ve Anti-CCP üretimine neden olarak hastalığa sebebiyet verebilir.(Orozco 2008) Sağlıklı bireylere göre RA'da Anti-CCP testlerinin özgüllüğü iyi olmasına rağmen, psoriatik artrit, skleroderma, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve seronegatif spondiloartropati gibi diğer inflamatuvar hastalıklar için düşük özgüllük potansiyel bir endişe kaynağıdır.(Avouac 2006)

3.6 Görüntüleme

Konvansiyonel radyografi (KR) RA'nın değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmakla birlikte genellikle RA' daki geri dönüşümsüz eklem hasarı oluşuktan sonraki geç dönem değişiklikleri göstermektedir. Kas iskelet ultrasonografisi (US) daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olup gri skalada sinovyal inflamasyonun derecesini, efüzyon, erozyon, dejeneratif değişikliklerin olup olmadığını ve power Doppler (PD) inceleme ile vaskülaritesi hakkında kolaylıkla bilgi sahibi olunabilmektedir.(Backhaus 2001) Manyetik rezonans görüntüleme (MR) yumuşak doku, eklem kıkırdığı, ve kemik gibi eklemi oluşturan tüm yapıları aynı anda görüntüleyebilmektedir. KR önceden beri süre gelen hastalığın kümülatif bir sonucu olan yapısal değişiklikleri gösterirken, MR RA'nın primer lezyonu olan sinoviti direkt görüntüleyip değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. US ve MR özellikle erken RA' lı hastalarda kemik erozyonları gelişmeden önce sinoviti ve KR'de görünür hale gelmeden önce erken kemik hasarını tespit edebilmektedir.(Hammer 2012)

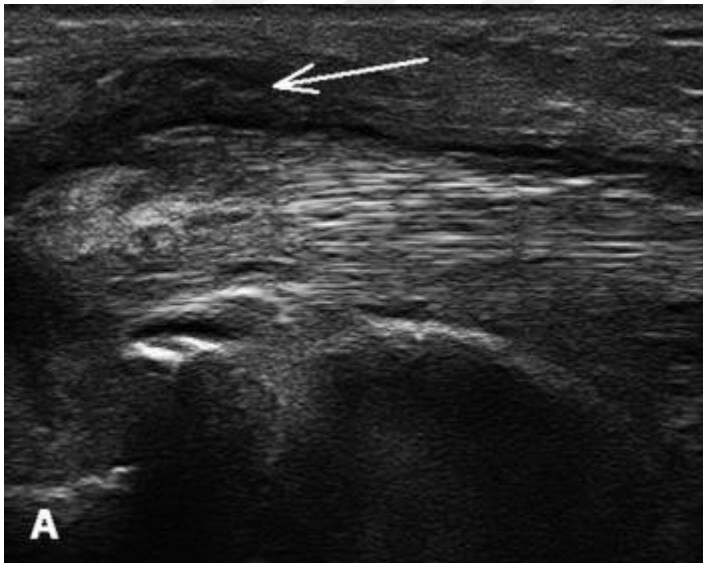
KR, RA'da erozyon, periartiküler osteopeni ve eklem aralığı daralması gibi yapısal kemik hasarlarını göstermede faydalıdır. MR/US gibi yeni görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında erozyonları tespit etmede daha az duyarlı olup, sinoviya, tendon ve kıkırdak gibi önemli yapıları direkt

görüntüleyemez.(Arnett 1988) Erken evre RA' da KR anormal görüntüleme bulgularını olduğundan daha az gösterebilmektedir.(Machold 2002) (Şekil 3.6.1)



Şekil 3.6.1 RA'da KR görüntüleme

US, Eklem inflamasyonunun tespitinde klinik muayeneden daha duyarlı olmakla birlikte, sinovit ve/veya tenosinovitin klinik özellikleri belirsiz olan olgularda veya erken RA' da olduğu gibi sub-klinik seyirli olan olgularda US' nin oldukça faydalı olduğu belirtilmektedir.(Tan 2011) (Şekil 3.6.2)



Şekil 3.6.2 US'de tenosinovit görüntüsü

MR'de yağ-baskılı ve T2 ağırlıklı görüntüler ile kemik iliği ödemi ve efüzyonlar görüntülenirken, kontrast madde sonrası elde edilen görüntülerde sinovial hipertrofi gibi inflamasyonlu ve vaskülaritesi artmış dokular görüntülenebilmektedir. Benzer olarak periartiküler kemik değişikliklerinin tespitinde kontrast sonrası görüntüler T2-ağırlıklı görüntülere nazaran daha iyi bilgi sağlamaktadır.(Ashikyan 2007) MR ile saptanan temel 'aktivasyon' bulguları sinovit, tenosinovit ve kemik iliği ödemiyken 'hasar' bulguları kemik erozyonları ve eklem aralığındaki daralmadır(Ostergaard 2003). (Şekil 3-6.3, Şekil 3.6.4)

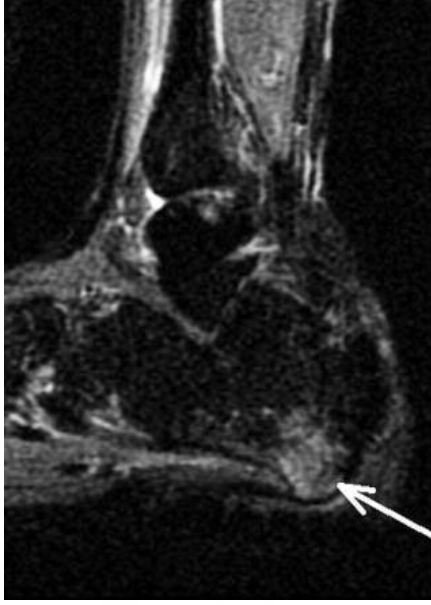


Şekil 3.6.3 T1A prekontrast MR’de ulnar stiloidde erozyon ve komşuluğunda yumuşak doku artışı, sinovial kalınlaşma.



Şekil 3.6.4 T1A yağ baskılı postkontrast MR’de ulnar stiloid komşuluğunda kalınlaşmış yumuşak dokuda kontrastlanma ve fleksör karpi ulnaris tenosinoviti

Erken patolojileri ve değişimleri tespit etmedeki hassasiyeti nedeniyle sinoviyumu değerlendirmede MR’in kullanımı çok değerlidir.(Ostergaard 2004) Kemik iliği ödemi çeşitli travmatik, dejeneratif ve RA gibi inflamatuvar eklem hastalıklarında görülen önemli fakat non-spesifik bir MR bulgusudur.(Benton 2004) (Şekil 3.6.5) Yapılan araştırmalar MR’de saptanan kemik iliği ödeminin daha sonra gelişebilecek erozyonların habercisi olduğunu ileri sürmektedir. Hastalığın ilk iki yılında eroziv progresyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir.(Palosaari 2006) RA’ lı hastalar üzerinde anti-TNF’nin 12 aylık etkisini değerlendiren bir çalışmada MR’nin sinovit, tenosinovit ve kemik iliği ödeminin tespitinde US ve KR’a kıyasla çok daha hassas bir yöntem olduğu gösterilmiştir.(Haavardsholm 2009)



Şekil 3.6.5 Yağ-baskılı T2-ağırlıklı MR sekansında sağ ayakbileğinde plantar fasya yapışma yerinde kalkaneusta kemik iliği ödemi ile uyumlu sinyal artışı (ok).

3.7 Tanı

Tanıyı koymada 1987 yılı ACR (American College of Rheumatology) ve 2010 ACR/ EULAR (European League Against Rheumatism) sınıflandırma kriterleri yardımcıdır (Tablo 1, Tablo 2).(Arnett 1988)

Tablo 2.7.1. 1987 yılı ACR romatoid artrit sınıflama kriterleri

1. Eklemlerde ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. 3 veya daha fazla eklemden doktor tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği-artrit
3. PİF, MKF veya el bilek eklemlerinin artrit
4. Simetrik artrit
5. Deri altı nodülleri
6. RF pozitifliği
7. Radyografi: El veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması

1'den 5'e kadar olan kriterler en az 6 haftadır olmalıdır.

Tablo 2.8.1. 2010 ACR/ EULAR romatoid artrit sınıflama kriterleri

Eklem tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
	4-10 küçük eklem(büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
	>10 eklem (1 küçük eklem tutulumu şart)	5
Seroloji (en az bir test sonucu gerekli)	Negatif RF ve negatif ACPA	0
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu gerekli)	Normal CRP ve normal ESH	0
	Anormal CRP veya anormal ESH	1
Semptomların Süresi	<6 hafta	0
	≥6 hafta	1

Skor ≥6 Romatoid artrit sınıflandırılması için anlamlıdır.

1987 ACR kriterleri RA' lı hastaları diğer romatolojik hastalıklardan ayırmak için geliştirilmiştir. 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri ise daha çok erken hastalık tanısının konulması için geliştirilmiştir. Sınıflandırma kriterleri inflamatuvar artrit ile inflamatuvar olmayan artriti ayırmakta faydalıdır. Bu kriterler RA' lı hastalar ile yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmaları sınıflandırmak için oluşturulmuştur. Bu nedenle kriterleri tam olarak karşılamayan aşağıdaki hasta gruplarına da RA tanısı konulabilir:

A. Seronegatif RA

Bazen RA' nın karakteristik özellikleri olan hastalarda RF ve anti-CCP negatif olabilir. Seronegatif RA' lı hastaların hastalık şiddeti ve tedavi cevabı seropozitif olanlara göre genellikle daha iyidir. (Klareskog 2009)

B. Erken başlangıçlı RA

6 haftadan daha kısa süredir şikayetleri devam eden hastalara da RA tanısı konabilir.

C. İnaktif RA

Aktif artrit olmayan ya da akut faz reaktanları normal olan hastalara da RA tanısı konabilir. Erken evrede RA tanısı konan ve tedavi edilen hastalar ve ya uzun süredir hastalığı olan kişiler bu şekilde başvurabilirler. (Venables 2012)

3.8 Tedavi

Erken tedaviye başlanan hastalarda, hastalık aktivitesinin ve seyrinin daha iyi kontrol edilebildiği anlaşılmaktadır. Hangi hastaya nasıl bir tedavinin seçileceği ve bu kişilerin nasıl takip edileceği, tedavinin her aşamasında yeniden değerlendirmeyi gerektirir. RA' da ilaç tedavisinden bahsederken 4 temel grup ön plana çıkmaktadır.

1. Ağrı kesiciler ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar

2. Steroidler

3. Biyolojik dışı DMARD 'lardan günümüzde temel olarak 5 tanesi öne çıkmaktadır:

Konvansiyonel DMARD

a. Metotreksat (Mtx)

b. Sulfasalazin (SSZ)

c. Hidroksiklokin (HQ)

d. Leflunomid (LEF)

Sentetik DMARD

a. Tofacitinib

4. Biyolojik DMARD 'lar:

a. Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (anti-TNF α) (infliksımab, adalimumab, etanersept, golimumab, sertolizumab pegol)

b. İnterlökin (IL) -6 inhibitörü (tosilizumab)

c. Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (rituksımab)

d. CTLA4-IG (abatasept)

e. IL-1 inhibitörü (anakinra)

3.8.1.NSAİİ: Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimi üzerinden prostoglandin, prostosiklin ve tromboksan üretimini engelleyerek analjezik antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterirler. İnflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. NSAİD'ler hemen hemen her RA hastasında kullanılmasına karşın hastalığın seyrini değiştirmezler. Etkileri alındığı sürece devam eder. Genelde karaciğerde metabolize edilip böbrekten atılırlar. Geniş bir toksik yan etki spektrumuna sahiptirler. En sık gastrointestinal sistem yan etkileri (gastrik irritasyon) olmak üzere, nefrotoksik (azotemi), trombosit fonksiyon bozukluğu, alerjik rinit ve astım alevlenmesi gibi yan etkileri vardır (Lipsky 2005) (Wagner 2004).

3.8.2.Steroid: Antiinflamatuvar ve immun supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptör kompleksi) DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır. Lipokortin B transkripsiyonu uyarılan proteinlerdendir. Lipokortin B,

fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisi azaltır. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA'lı hastalarda düşük doz KS tedavisi (15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguların baskılanması kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİ'lere göre üstündür. Aktif RA'da doz artırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi verilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkileri olduğundan (tüm vucut sistemlerini etkileyen) hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir. Hastalara tuzsuz diyet önerilmeli ve mide koruyucu tedavi verilmelidir. 3 aydan fazla kullanan hastalara Ca ve Dvit desteği yapılmalıdır. 6 aydan sonra alendronat eklenmelidir. İlaç başlanmadan önce eşlik eden başka hastalıkların olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. (Kayaalp 1992) (Kirwan JR 1995) (Da Silva 2000) (Laan 1999) (Akkoç 2002)

3.8.3.Konvansiyonel DMARD'lar

A Metotreksat: Folik asit antagonistidir, dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. İmmünomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Haftada bir gün tek dozda alınır. RA'da (özellikle agresif seyirli olanda) genel olarak ilk tercih edilmesi önerilen ilaçtır (Lipsky 2005). Başlangıç dozu 7,5-10 mg/haftadır. Doz yeterli klinik yanıt alınana kadar her ay 2,5-5 mg artırılır. Genelde idame dozu 15-20 mg/haftadır. 20 mg üzerindeki dozlarda ilacın absorpsiyon oranı ve biyoyararlanımı azaldığı için parenteral yol tercih edilir. Metotreksat alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Hepatotoksitesi dozdan bağımsızdır (Wagner 2004). Tedavi başlangıcında karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme gözlenebilir, ancak genelde birkaç haftada normale döner. Tedavi süresince ilk altı ay aylık sonra üç ay ara ile kan sayımı, kreatinin ve transaminaz takibi yapılmalıdır (Arthritis & Rheumatism 2002). Metotreksat kullanan hastaların folik asit kullanması gerekmektedir. Folik asitin metotreksatın etkisini düşürmediği gibi gelişebilecek yan etkilerini de azalttığı bilinmektedir (Van 1998).

B.Sulfasalazin: RA'da erozyon gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (Roins 1995). Başlangıç dozu 0,5 gr/gün olup her hafta 0,5 gr arttırılarak dört haftada iki grama çıkarılır. Terapötik etkisi genelde dört ile sekiz haftada başlar. Yan etkileri de genelde ilk üç ayda ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, deri döküntüsü nispeten sık, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha az görülen yan etkileridir (Wagner 2004). İlk üç ay iki-dört hafta arayla daha sonra her üç ayda bir kan sayımı ile takip edilmelidir (Arthritis & Rheumatism 2002).

C.Hidroksiklorokin: RA'da hidroksiklorokin ve klorokin kullanılmaktadır. Non-eroziv hafif seyirli olanlarda veya kombine tedavide tercih edilirler. Klinik ve laboratuvar etkileri gösterilmiştir. Radyolojik olarak erozyonları engelleyemezler. Etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Başlangıç dozu hidroksiklorokin için 400 mg/gündür. İdame dozu 200 mg/gündür. En önemli yan etkisi toksik retinopatidir. Bu yüzden 12 haftada bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar takibi gerekmemektedir (Arthritis & Rheumatism 2002).

D.Leflunamid: İmmünomodülatör bir ilaçtır. Dihidrofolat enzimini baskılayarak aktive lenfositler üzerinden etkilerini ortaya çıkarır. Genelde üç gün 100 mg.lık yükleme dozunu takiben 10-20 mg/gün idame dozu ile devam edilir (Wagner 2004). Karaciğer, gastrointestinal sistem yan etkileri ile dermatit yapabilir. İlk altı ay aylık, sonra iki ayda bir kan sayımı ve kreatinin takibi yapılmalıdır (Arthritis & Rheumatism 2002).

Sentetik DMARD

A. Tofasitinib: Tofasitinib, romatoid artrit (RA) tedavisi için geliştirilmiş olan oral yolla kullanılan immünomodülatör ve hastalık modifiye edici bir ajandır. Tofasitinib, Janus kinaz (JAK) enzimini bloke ederek etkisini gösterir. JAK enzimlerinin yer aldığı hücre içi yolaklar immün hücre aktivasyonu,

proinflamatuar sitokinlerin üretimi ve sitokin sinyalizasyonunda önemli rol oynarlar. Tofasitinib molekülünün oral yoldan biyoyararlanımı oldukça yüksektir (%74) ve en yüksek plazma konsantrasyonuna yaklaşık 30 dakikada ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir ve %70'i karaciğer, %30 kadarı da böbrek yolu ile atılır. (Armağan 2015)

3.8.4. Biyolojik DMARD'lar

İnfliksımab: Kimerik anti TNF- α monoklonal antikordur. Antikor 3-10mg/kg/8 hafta intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Önerilen doz rejimi ilk uygulamadan sonra (0. hafta) 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklinde 3mg/kg'dir. Eğer hastada belirgin bir yarar sağlanamaz ise, doz arttırılabilir veya doz aralığı kısaltılabilir (Güzel 2008). Yarı ömrü 8-9.5 gündür (Top C, 2008). Ülkemizde 100mg'lik flakon formu mevcuttur.

Etanersept: İki p75 (tip II) TNF reseptörünü IgG'nin Fc kısmına bağlayan dimerik bir füzyon yapısıdır. Yarı ömrü ortalama 102 saattir(Cush 2008). Etkinlik 2 hafta sonra başlar ve 3 ay süre ile giderek artar(Kıralp 2003). Uygulama ya haftada bir kez 50 mg ya da haftada 2 kez 25mg'lik cilt altı enjeksiyon şeklindedir(Cush 2008).

Adalimumab: TNF- α 'ya karşı etkili, tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikordur(Katz 2005). Bu rekombinan insan IgG1 monoklonal antikorunun en önemli avantajı daha az immünojenik olması ve daha uzun yarı ömrünün olmasıdır(Ertenli 2006). Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 40 mg dozunda 15 günde bir deri altı enjeksiyon olarak verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir.

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Tedaviye cevap vermeyen ağır olgularda metotreksat ile kombine veya tek başına kullanımı önerilmektedir (Cohen 2002). Önerilen kullanım şekli 100 mg/gün subkutan uygulamadır. Anakinra'nın fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu gösterilememiştir.

Ritüksımab: B lenfosit yüzeyindeki CD20'ye bağlanır. Etkinin başlaması üç ayı bulabilir. 1000 mg iki hafta ara ile iki doz şeklinde intravenöz uygulanır.

Abatasept: T lenfositlerin yüzeyindeki CD28'e yapışarak fonksiyon görmesini engeller. Abatasept 10 mg/kg dozda 0.-15. gün ve sonra ayda bir, 30 dakikadan daha uzun sürede, intravenöz infüzyonla uygulanır. Subkutan formu da bulunmaktadır. (Choy 2008)

Tosilizumab: Tocilizumab (MRA); spesifik olarak IL-6'nın fonksiyonlarını inhibe eden humanize anti-human IL-6 reseptör monoklonal antikordur. Klinik ve laboratuvar düzelmeye, Tocilizumab'ın uygulanmasından 2-4 hafta sonra başlamaktadır. (Smolen 2006) 8 mg/kg dozunda intravenöz olarak ayda bir uygulanır. 100 kg'ın üstündeki hastalar için maksimum dozu 800 mg'dır.

4. Romatolojik Hastalıklar Ve Biyolojik Ajanların Kap Üzerine Etkileri

4.1 Romatoid Artrit Kalp tutulumu

RA'deki kalp tutulumu değişik şekillerde olmakla birlikte, genellikle klinik olarak belirgin kalp hastalığına yol açmaz(Wisłowska 1998). RA'de görülen kardiyak tutulum şekilleri, perikardit, miyokard disfonksiyonu, koroner arterit, iletim sistemi tutulumu, kalp kapak tutulumu, aortit ve pulmoner hipertansiyondur(Weyand 1992). RA vaskülit, nodül formasyonu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis mekanizmalarıyla kardiyak hastalığa yol açar (Bely 1992).

a. Perikard tutulumu:

RA'de en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir ve ilk olarak 1881 yılında Charcot tarafından tanımlanmıştır(Charcot 1881). Genellikle klinik olarak sessizdir, çoğu serilerde RA hastalarındaki insidansı %10'dan az bulunmuştur(Hara 1990). Otopsi çalışmalarında ise %50'ye varan oranlarda rastlanır. Bunun yanında çok azı semptomatiktir ve özellikle semptomatik tutulum nodüler ve eroziv hastalığı olan erkeklerde daha sık görülür. Nadir olmasına karşın saptandığında kötü prognoz ile ilişkilidir. (Hara 1990). Perikard tutulumu kalp tamponadı, konstrüktif perikardit ve septik perikardit şeklinde olabilir(Thould 1986). Klinik olarak nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı ile kendini gösterir. (Hara 1990)Tespitinde ekokardiografi altın standarttır. Perikardial sıvı romatoid plevral efüzyonla aynı özellikleri gösterir; yüksek protein, düşük glukoz düzeyi, değişen derecelerde lökosit sayısı, düşük kompleman seviyesi, RF ve immün komplekslere rastlanır. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla perikardit de geriler. Hafif semptomatik hastalar genellikle NSAİ ilaçlara cevap verirler, daha ağır olgularda ise glukokortikosteroidler kullanılır. Nadiren RA'daki perikard tutulumu, konstrüktif perikardit veya kardiyak tamponada kadar ilerler. Erkeklerin %0.64'ü ve kadınların %0.06'sında konstrüktif perikardit geliştiği bildirilmiştir(Thould 1986). Kardiyak tamponad daha nadirdir. Medikal tedaviye yanıt kötüdür. Tamponad hastalarında perikardiyosentez denenebilir , ancak, tamponad veya konstrüktif perikardit hastalarının çoğu sonuçta perikardiyektomiye ihtiyaç duymaktadır(Thadani 1975). RA'ya bağlı perikard hastalığı özellikle yaşlı hastalarda yaşam süresini kısaltır. Ayrıca başka kalp hastalığının olması, çok sayıda eklem dışı belirti, juguler venöz distansiyon ve düşük ortalama sistemik kan basıncı kötü prognoz göstergesi olarak sayılabilir(Hara 1990).

b. Kapak hastalığı: RA hastalarının %39'unda olduğu bildirilmektedir. Genellikle tek bir kapak tutulur, kapakçık, anulus ve ya sub-valvüler aparatda nodülle ve fibrozisle karakterizedir. Nadiren darlığa ve genellikle yetmezliğe neden olur.(Wisłowska 1998) En sık tutulanlar aort ve mitral kapaktır ve vakaların sadece %10'unda semptomatiktir.(Shimaya 1999) Romatoid nodül epikardial yağ, epikart, miyokart, interventiküler septum, korda tendinea ve aortada bulunabilir.

c. Kardiyomiyopati: Çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkar. Fokal, diffüz, nekrotizan veya granülomatöz miyokardite bağlı olabileceği gibi steroid gibi kullanılan ilaçlara ikincil olarak da gelişebilir. RA' da görülen restriktif kardiyomiyopatinin esas nedeni amiloidozdur ve subklinik olarak hastaların yaklaşık 1/3'ün de olduğu gösterilmiştir tir.(Wiland 2004) Amiloidoz tanısı için altın standart histolojik inceleme olsa da ekokardiografide görülen ve granüler sparkling adı verilen paternin görülmesi oldukça anlamlıdır. (Turiel 2010)

d. Aritmiler: RA' da her türlü iletim sistemi anormallikleri görülebilir.(Gordon 1973) Birinci dereceden tam kalp bloğuna kadar değişen elektrokardiografik değişiklikler hastaların %0,1'in de görülür.(Ahem 1983) Kardiyak aritmiler RA' da mortalitenin en önemli nedenidir ve genellikle miyokard iskemisi, kronik vaskülit, miyokardit, pulmoner hipertansiyon ve romatoid nodül ile amiloidoza bağlı gelişebilen iletim sistemi bozukluklarına bağlıdır.(Turiel 2010)

e. İskemik Kalp hastalığı:

RA vaskülit yoluyla koroner arterleri tutabilmektedir. Postmortem serilerde %20'ye varan oranlarda koroner arterit tespit edilmiştir(Leibowitz 1963). Koroner arterit, belirgin vaskülit, hızlı ilerleyen hastalığı, romatoid nodülleri ve yüksek RF titreleri olan hastalarda daha sık görülür. Nadiren morbidite ve mortaliteye neden olur. Koroner arterlerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve Immünglobülin M(Ig M) birikimi saptanmıştır(Slack 1986). Tedavisi konusunda tam bir uzlaşma olmamakla birlikte koroner vaskülit tanısı konan hastalarda kortikosteroid veya immünsupresif ilaçlarla agresif bir tedavi yapılması önerilmektedir. RA'deki koroner arter hastalığında en yaygın etioloji ise koroner aterosklerozdur(M.C. Crawford 2004). Koroner hastalığı bulunan çoğu hasta semptomsuz olabilir ya da artritik semptomlar angina pectorisi gölgeler. Semptomatik hastalık stabil, stabil olmayan angina ya da miyokard enfarktüsü şeklinde karşımıza çıkabilir.

4.2 Ankilozan Spondilit Kalp Tutulumu

AS'de karakteristik kardiyak bozukluklar aortit, aort regürjitasyonu (AR) ve ileti bozuklukları olup %9 oranında görülürler ve yıllar sonra ortaya çıkar. Daha az sıklıkta perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalıkları görülür. Kardiyak durum için HLA B27 en önemli genetik risk faktörüdür. AS'li hastalarda kalpte atrioventriküler ve intraventriküler ileti bozuklukları en sık görülen komplikasyonlardır. %1-9 oranında tam blok görülür.

AS'li hastalarda yaş, hastalık süresi veya periferik eklem problemlerinden bağımsız olarak, hem sistolik hem diastolik disfonksiyon ile miyokardiyal tutulum bildirilmiştir. Perikardit nadir bir bulgudur ve %1'den azdır. (Hochberg 2011)

a.Sistolik ve diastolik fonksiyon

Ankilozan spondilitli hastalarda, normal ejeksiyon fraksiyonu olan ve kardiyovasküler (CV) hastalık kliniği olmayan kişilerle karşılaştırıldığında sol ventrikül diastolik ve sistolik kasılma değerleri düşük bulunmuştur. AS hastalarının %9-45'inde diastolik disfonksiyon mevcuttur. (Heslinga 2014) Vakaların çoğu grade 1 (anormal relaksasyon patern) olup, sigara, yüksek vücut kitle indeksi ve hipertansiyonla ilişkilidir. (Svealy 2015),(Ustun 2015) Son zamanlardaki meta-analizler AS hastalarında %41 artmış koroner arter hastalık riskini göstermişlerdir. (Caliskan 2008) Koroner akım rezervi (CFR), artmış CRP ve TNF-alfa seviyelerinde düşmektedir, bu da CFR'nin AS hastalarında CV tutulumunda erken gösterge oluşunu kanıtlamaktadır. (Ungprasert 2015)

b. Aortik kök ve kapak hastalığı: Aortik kök ve kapak hastalığı AS hastalarının %82'sinde aort kök kalınlaşması, aort sertliğinde artma ve dilatasyon şeklinde görülmektedir. Kapak kalınlaşması %41 aortik kapak, %34 mitral kapakta saptanabilir. Tutulum çoğunlukla aortik küspitte nodülerite ve anterior mitral kapak bazal kalınlaşması şeklindedir. (Roldan 1998) (Park 2012) AS'li hastalarda kapak tutulumu 3 kategoride incelenebilir:

1. Aortik kök kalınlaşması, yetmezliği ve dilatasyonuna bağlı gelişen proksimal aortite sekonder aort yetmezliği ve daha nadir anevrizma formasyonu
2. Kuspit kalınlaşması ve retraksiyonu sonucu gelişen aortik valvülite bağlı aort yetmezliği
3. Aorta mitral bileşkenin kalınlaşması sonucu mitral yetmezlik

(Roldan 1998). (Park 2012)

Aort yetmezliği AS'li hastaların %2-10'unda görülür ve hastalık süresi ile artar. Mitral valvül yetmezliği aort yetmezliğinden daha az görülür. Mitral kapak yetmezliği ya anterior kapakçığın hareketliliğini bozan subaortik fibrozise veya aortik regürjitasyona sekonder olarak gelişen sol ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. (Hochberg 2011)

Hastalığın erken dönemlerinde, yetmezlik ve klinik kardiyak belirtiler oluşmadan yalnızca aortik kalınlaşma ve mitral kapak yetmezliği görülebilir. (Park 2012) Uzun dönem takiplerde bazı hastalarda rezolüsyon olmasına rağmen aortik kök ve kapak anomalileri gelişebilir veya ilerleyebilir. (Roldan 1998)

Tablo 4.2.1 Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artritte Kalp Tutulumu

	Sistolik disfonksiyon	Diastolik disfonksiyon	İskemi	Kapak tutulumu	Pulmoner hipertansiyon
Romatoid Artrit	3 kat artmış sol ventrikül sistolik disfonksiyon Etyoloji: -Miyokardit: Fokal nonspesifik, diffüz nekrotizan veya granülatöz -İlaçlara bağlı: Kortikosteroid ve antimalaryal -İskemik kalp hastalığı -Son dönem amiloidozis	%65 relaksasyon, %25 psödonormal, %10 restriktive patternde	2-3 kat artmış MI ve 1.5 kat artmış kardiyovasküler mortalite riski Etyoloji: Koroner arter hastalığı ve/veya koroner mikrovasküler disfonksiyon	Darlık, yetmezlik ve nodül Kapak anomalileri TEE ile %47 oranında saptanmış, en sık aort ve mitral kapak tutulumu gözlenmiş.	%8-12
Ankilozan Spondilit	İskemik kalp hastalığına sekonder	%9-45	Artmış kardiyovasküler hastalık riski	Hastaların %82 sinde aortik kök ve kapak tutulumu: -Proksimal aortite sekonder aort yetmezliği, -Aort yetmezliğine sekonder aortit valvülit -Aortomitral bileşke kalınlaşmasına bağlı mitral yetmezlik	Risk artışı bildirilmemiş.

4.3 Biyolojik Ajanların Kalp Üzerine Olan Etkileri

Anti-TNF- α uzun süre kullanımı kardiyovasküler riski azaltmada etkili olabilir. Kısa süreli IFN tedavisine bağlı DAS-28'deki iyileşmenin aort kapak dalga hızı ile ilişkisi bulunmamasına rağmen uzun süreli kullanımının aortik sertlik, carotis intima media kalınlığı progresyonu ve calprotectin seviyesindeki iyileşme ile anlamlı bulunmuş. (Angel 2012). (Angel 2011)

Anti-TNF- α tedavisi ile glukoz intoleransı ve lipid seviyesinde iyileşme görülmüştür. Dahası tedavi ile HDL seviyesinde yükselme olmuştur. (Ursini 2010) (Spanakis 2006) Buna rağmen Anti-TNF- α 'ya bağlı ani ölüm ve kalp yetmezliği kanıtlanmıştır. (de Clari 2002)

Çeşitli çalışmalarda TNF- α 'nın ısı şok proteinlerini artırarak iskemi gibi geçici stres durumlarında hücre ömrünü uzatarak kalp yetmezliğinden koruduğu kanıtlanmıştır. TNF- α ayrıca infarkt gelişmiş miyokardial dokuların remodelling'ini ve makrofajlardan NO sentezini arttırır. Kronik Anti-TNF- α maruziyeti inflamatuvar mekanizmayı minimize ederek konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. (Mandi 2000) (Sanders 2001)

4.4 DMARD'ların Kalp Üzeine Olan Etkileri

DMARD grubu ilaçlar nötrofil kemotaksisi ve proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak, antiromatoid etki yanında antiaterojenik ve kardiyoprotektif etki gösterir (Swierkot J, Szechi ski J. 2006) (Moreira DM, Vieira JL, Gottschall CA. 2009). Bu ilaçların aterosklerozu ve RA'da artmış kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir (Wållberg-Jonsson S 2004).

MTX tedavisine bağlı kardiyovasküler yan etkiler nadir olarak görülmektedir. FDA raporuna göre, MTX kullanan hastaların %3'ünde perikardit, perikardiyal efüzyon, hipotansiyon, miyokardiyal iskemi ve tromboembolik olaylar görülmektedir. MTX' bağlı immünsüpresyon sonrası fırsatçı enfeksiyonlar miyokarditi tetikleyebilir. Yan etki riski diğer DMARD'larla kombine tedavide daha fazla görülmektedir (Methotrexate side effects. 2011).

Uzun süreli (7 ay-25 yıl) ve yüksek doz (292 gr-438 gr) hidroklorokin kullanan 20'den fazla hastada hayatı tehdit edecek düzeyde restriktif kardiyomiyopati ve ileti bozuklukları görülmüştür. Çoğu vakada ilacın kesilmesiyle miyokardiyal kontraksiyon, relaksasyon ve iletide birkaç ay içinde düzelme olmuştur. (Naqvi TZ 2005) (Cotroneo J 2007)

Leflunamidin en sık kardiyak yan etkisi olan hipertansiyon %2.1-10.6 oranında görülmektedir. Mekanizması tam anlaşılammakla birlikte sodyum retansiyonu, sempatik aktivite artışı suçlanmaktadır. (Panoulas VF 2008)

Drug rash, eozinofili, sistemik semptomlar (DRESS) sendromu sülfasalazine bağlı, 1/10.000 oranında görülebilen nadir bir ilaç reaksiyonudur. Mortalite %10 oranında görülmektedir ve sıklıkla fulminan hepatit, interstisyel nefropati, eozinofilik interstisyel pnömoni, perikardit, miyokardit ve pankreatit kliniğinde olan visseral komplikasyonlara bağlıdır. (Aquino RT 2008)

5. DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

Doku Doppler Ekokardiyografi (TDI), doku hareketinin Doppler ekokardiyografi ile görüntülediği bir ultrasonografik yöntemdir. Doppler ekokardiyografide hareketli hedeflerin hızları kayıt edilir ve görüntülenir. Doppler ekokardiyografi ile kan akım hızı ölçülürken, hareketli hedef yapıları eritrositler oluşturmaktadır. Doppler ekokardiyografide kaydedilen hızlar, TDI ile kıyaslandığında oldukça yüksektir. Bu nedenle Doppler ultrason cihazları, miyokard dokusunun düşük hızlarını kaydedecek ve kan akımının ürettiği yüksek hızları reddedecek şekilde değişikliğe uğratılmışlardır, bu nedenle TDI'da yüksek kesit hızına ihtiyaç duyulmaktadır (Jae 2009).

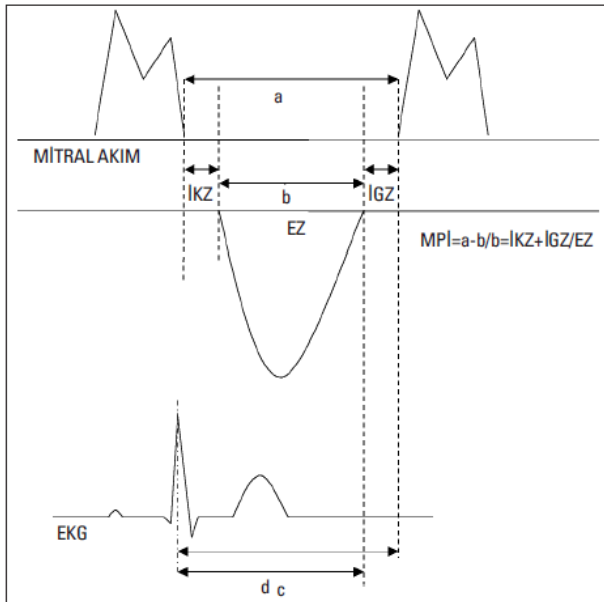
TDI, miyokardiyal hareket hızlarını ölçerek, sol ventrikülün bölgesel veya global fonksiyonlarını belirlemede kullanılan önemli bir tekniktir (Yılmaz 2003). TDI yüksek çözünürlük ile bölgesel miyokardiyal hareket ve deformasyonunu detaylı olarak inceleme imkanı sunar (Sade 2006)

5.1 Miyokardiyal performans indeksi

Miyokardiyal performans indeksi (MPI) (Tei indeksi) Chuwa Tei tarafından 1995 yılında primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak keşfedilmiştir. (Tei C 1995). Miyokard

performans indeksi, birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın değerlendirilmesinde kullanılabilecek nispeten yeni bir indekstir.

Miyokard performans indeksi, kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Bu sayısal değer izovolemik kasılma zamanı (İVKZ) ve izovolemik gevşeme zamanı (İVGZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile elde edilir. Miyokard performans indeksi, her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Apikal dört boşluk görüntülerden Pulsed Dalga Doppler Ekokardiyografi (PDDE) kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edilir (Şekil 5.1). Apikal beş boşluk görüntülere geçilip örneklem hacim sol ventrikül (SV) çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise SV EZ (b) elde edilir. Sol ventrikül izovolemik zamanlarının toplamı (İVKZ+İVGZ), mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığından LV EZ çıkartılarak hesaplanabilir (a-b). Böylece MPI (a-b/b) kolaylıkla elde edilebilir.



Şekil 1. Miyokard performans indeksinin elde edilmesinin şematik gösterimi. a- Mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı, b- Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, İKT- İzovolemik kontraksiyon zamanı, İRT- İzovolemik relaksasyon zamanı, c- Elektrokardiyografideki R dalgasının tepesinden mitral akımın başlangıcına kadar geçen zaman aralığı, d- Elektrokardiyografideki R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonu arasındaki zaman aralığı (1. kaynaktan uyarlanmıştır)

EKG- Elektrokardiyografi

Şekil 5.1 Miyokard Performans İndeksinin Elde Edilişi

Ekokardiyografik inceleme süresini çok uzatmadan kolaylıkla elde edilebilecek bir indeks olan MPI, birçok klinik durumda prognostik değere sahip gibi gözükmemektedir. İndeks kalp hızı değişikliklerinden bağımsızdır. Yaşla indeks değerlerinin değişebilmesi yönünde veriler yaygın klinik kullanım için kısıtlayıcı bir nokta olabilir. Sol ventrikül ve sağ ventrikül önyük, ardyük değişikliklerinin indeks

üzerine etkisiyle ilgili çelişkili verilerin olması bir başka kısıtlayıcı noktadır. Atriyal fibrilasyon, sık ektopik vuru ve transtorasik ekokardiyografideki görüntü kalitesinin yetersiz olabildiği ileri evre akciğer hastalığı gibi eşlik eden klinik durumların varlığında indeksin kesin değerlerinin elde edilememesi dezavantajlardır. Kalp yetmezliği hastalarının takibinde faydalı bir parametre gibi gözükmektedir . (Tekten T 2003)

Sağlıklı kişiler ve dilate kardiyomyopati hastaların ayırımında diğer indekslere göre daha üstün olması avantajdır. Ancak sistolik ve diyastolik faktörlerin bütünü yansıtır. Bu nedenle sistolik disfonksiyonu diyastolik disfonksiyondan ayırmada kullanılamamaktadır.

6. METOD

Polikliniğe takibe gelen veya klinikte yatan ankilozan spondilitli ve romatoid artritli hasta öncelikle anamnezi alındıktan sonra fizik muayene ile şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eklem ve omurga kısıtlılıkları ve bunların ölçümleri açısından değerlendirildi. Hastalara hastalık aktivite skorlarının değerlendirilmesi için RA için DAS28 skoru hesaplaması, AS için BASDAI anketi uygulandı. Fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesi için RA için HAQ, AS için BASFI anketi uygulandı.

Hastanın anamnezinde yaş, cinsiyet, meslek, hastalık yılı, önceki ve şimdi kullandığı ilaçlar, komorbiditesi sorgulandı. Boy ve kilo ölçümü yapılarak vücut kitle indeksi hesaplandı. Rutin takipleri poliklinik hekimince yapıldı. Bu takiplerde sıklıkla eritrosit sedimentasyon hızı, C-Reaktif protein, hemogram, biyokimya değerlerine bakıldı. Hastalardan 6 ayda bir glukoz ve lipid profili değerlendirmeleri yapıldı. Hastaya Ekokardiyografi laboratuvarında çalışmanın en başında bir kez Ekokardiyografik inceleme yapıldı ve bu incelemede EF, pulmoner arter basıncı, kalp boşluklarının çapları Sol ventrikül kitlesi gibi standart ölçümlere ve perikardiyal efüzyon varlığı, romatizmal kapak tutulumu değerlendirmesine ilave olarak, doku Doppler yöntemi ile yaklaşık 2 dakikalık ilave zaman ayırarak miyokardiyal relaksasyon/izovolümetrik kontraksiyon/ejeksiyon zamanları ölçülecek ve bu ölçümlerden daha sonra tüm hastaların verileri toplandıktan sonra SPSS paket programında Compute menüsünden girilerek [relaksasyon zamanı+izovolümetrik kontraksiyon zamanı/ ejeksiyon zamanı] formülü ile MPİ'ler otomatik olarak hesaplandı.

Daha sonra hasta 3 ayda bir telefonla aranarak kardiyak olay gelişimi açısından ve kullandığı ilaçlarla alakalı olarak ilaç değişikliği veya doz değişikliği açısından sorgulandı.

6.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Anabilim Dalı polikliniğine Kasım 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran veya bu dönemde klinikte yatan 2009 ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerine uyan 46 AS hastası ve 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine uyan 54 RA hastası alındı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alındı. Hastalara araştırmanın amacı hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak 'Bilgilendirme Formu'nu imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya alındı.

6.1.1 İşleme ölçütleri

-2009 ASAS aksiyel SpA sınıflamakriterlerine uyan AS hastaları

-2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine uyan RA hastaları

6.1.2 Dışlama ölçütleri

-Çocukluk döneminde Akut Romatizmal Ateş ve buna bağlı kardit geçirmeleri

-Konjenital kardiak hastalığı olanlar

-Bilinen kardiak hastalığı olanlar

-Ekoda kalp yetmezliği veya önemli kapak hastalığı olanlar

-Felç geçirmiş hastalar

-Kanser hastalığı olanlar

-Kronik böbrek yetmezliği olanlar

-Eko kalitesi yetersiz olanlar

-Atriyal fibrilasyonu olanlar

6.2 Değerlendirme Parametreleri

Ağrı ve Fonksiyonel Değerlendirme,

Hastalık Aktivitesini Değerlendirme,

6.2.1 Ağrı ve Fonksiyonel Değerlendirme

Ağrı şiddetinin ölçümü için 10 cm' lik skala üzerinde işaretlemenin yapıldığı VAS kullanıldı. (Ek-1) Bu ölçekte 10 çok şiddetli ağrıyı, 0 ise ağrının olmayışını temsil ediyordu (Johnson 2005). Hastaların istirahat VAS değerleri ölçüldü. Fonksiyonel değerlendirme için Ankilozan Spondilit hastalarında BASFI, Romatid Artrit hastalarında Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) kullanıldı. BASFI, günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur (Calin 1994, Ozer 2004). (Ek-3) 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. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde): Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. (Ek-4) Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (Küçükdeveci , 2004).

6.2.2 Hastalık Aktivitesini Değerlendirme

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Ankilozan Spondilit hastalarında BASDAI, Romatoid Artrit hastalarında DAS 28 kullanıldı. BASDAI; 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. (Ek-2) Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından değerlendirildi. Hastalardan son bir hafta içindeki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istendi. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir yatay VAS üzerine işaret konarak yanıtlandı. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplandı ve diğer sorulara ait skora ilave edildi. BASDAI 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, Ay 2004, Akkoc 2004). $DAS28 = (0,56 \times HES\frac{1}{2}) + (0,28 \times \text{ŞES}\frac{1}{2}) + (0,7 \times \ln[ESH]) + (0,014 \times HGD[VAS-mm])$ formülü ile hesaplanmaktadır. (Ek-5) Bu hesaplamaları yapan özel tip hesap makinesi mevcut olup hesaplamalarda bu makine kullanıldı. Elde edilen değer değerlendirilmesi remisyon değeri 2,6 ve altı, düşük hastalık aktivite değeri 3,2 ve altı ile 2,6 üstü, orta hastalık aktivite değeri 5,1 ve altı ile 3,2 üstü, yüksek aktivite değeri ise 5,1 üstü kabul edilmiştir.

6.3 İstatistiksel analiz

Çalışmada kontrol ve deney gruplarında sosyodemografik, klinik ve ultrasonografik verilerin dağılımının normalliği ve varyansın homojenliği Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca ve interquartil range (IQR) değerleriyle gösterilmiştir. Kategorik veriler sıklık ve yüzde ile ifade edilmiş ve ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç grup arasında homojen dağılan sayısal parametrelerin kıyaslaması tek yönlü varyans analizi testi ve çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey; varyansı homojen olmayan sayısal parametrelerin kıyaslaması ise Welch ANOVA testi ile gerçekleştirilmiştir. İki sayısal değişkenin arasındaki ilişkinin analizi için normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistik analiz SPSS istatistik yazılımı (versiyon 21.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde yüzde doksan beşlik güven aralığında çalışılmıştır.

7.BULGULAR

7.1. Çalışma Grubunun Bazal Sosyodemografik, Klinik Ve Ekokardiyografik Özellikleri

Çalışma grubunun bazal sosyodemografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmaya Kasım 2013-Haziran 2015 tarihlerinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi FTR Hastanesi'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterlerini sağlayan toplam 145 gönüllü alınmıştır. 145 kişiden 55'i romatoid artrit (RA) tanısı almış, 45'i ankilozan spondilit (AS) tanısı almış bireylerden oluşmuş ve bunlar hasta gruplarını oluşturmuştur. Geri kalan 45 kişi ise bilinen romatizmal hastalığı olmayan sağlıklı bireylerdir ve kontrol grubunu oluşturmuştur.

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında bazal sosyodemografik ve klinik özellikler açısından yapılan üçlü karşılaştırmada; gruplar arasında yaş ($p < 0.001$), cinsiyet ($p < 0.001$), vücut kitle indeksi ($p = 0.004$),

sistolik ve diyastolik kan basınçları (sırasıyla p=0.005 ve p=0.001) açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ankilozan spondilitli hastaların yaş ortalaması, RA hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Cinsiyet açısından Ankilozan spondilit hastalarında erkek cinsiyet oranı RA hastaları ve kontrol grubuna göre daha fazladır. RA hastalarının vücut kitle indeksi, AS hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir. Sistolik kan basıncı kontrol grubunda RA ve AS hastalarına göre anlamlı olarak yüksektir. Diyastolik kan basıncı ise AS hastalarında, kontrol grubu ve RA hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşın; hipertansiyon ve diabetes mellitus oranları ve istirahat kalp hızı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hasta grupları ve kontrol grubunun bazal ekokardiyografik değerlendirmesinde; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (p<0.001), sol ventrikül sistol sonu çapı (p=0.025) ve pulmoner arter basıncı (p=0.007) açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. Kontrol grubu ile RA ve AS hastaları karşılaştırıldığında; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak yüksek, pulmoner arter basıncı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sol ventrikül sistol sonu çapı ise AS hastalarında, kontrol grubu ve RA hastaları ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol atriyum çapı ise üç grup arasında benzer olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların bazal sosyodemografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri (n=145).

Parametreler	Kontrol (n= 45)	Ankilozan spondilit (n= 45)	Romatoid artrit (n= 55)	P değeri
Yaş, yıl	54.04± 15.41	43.34± 11.06	55.16± 11.25	<0.001*
Cinsiyet: erkek, %	15 (33.3)	32 (71.1)	9 (16.4)	<0.001*
Hipertansiyon n (%)	8 (26.7)	7 (15.6)	18 (32.7)	0.137
Diabetes Mellitus n (%)	7 (23.3)	6 (13.3)	5 (9.1)	0.201
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26.85 (6.35)	27.45 (6.02)	32.00 (6.40)	0.004*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	130 (10)	120 (10)	120 (20)	0.005*
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 (0)	70 (10)	80 (10)	0.001*
İstirahat Kalp Hızı (/dk)	75.00 (11.25)	75.00 (16.75)	77.00 (16.00)	0.869
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	24.00 (6.25)	28.00 (6.75)	27.00 (7.00)	0.007*
LV Diyastol Sonu Çapı (cm)	4.40± 0.38	4.57± 0.47	4.55± 0.43	0.317
LV Sistol Sonu Çapı (cm)	2.50 (0.67)	2.80 (0.70)	2.50 (0.70)	0.025*
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	62.50 (5.00)	60 (0)	60 (0)	<0.001*
Interventriküler Septum Kalınlığı (cm)	0.93 (0.15)	0.90 (0.20)	1.00 (0.20)	0.054
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.40± 0.35	3.44± 0.55	3.52± 0.49	0.483

LV: Sol Ventrikül, MPI: Miyokard Performans İndeksi

* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

7.2. Ankilozan Spondilit Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Ankilozan spondilit (AS) hastaları ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmektedir. AS hastaları ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda yaş ortalamasının ($p=0.003$), sistolik ve diastolik kan basınçlarının (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

AS hastaları ile kontrol grubu bazal ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun kontrol grubunda anlamlı şekilde daha yüksek ($p=0.001$); sol ventrikül sistol sonu çapı ve pulmoner arter basıncının ise daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.009$). AS hastaları ve kontrol grubu arasında MPI değerleri ve E/A oranları açısından ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2. AS hastaları ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması (n= 90).

Parametreler	Kontrol Grubu (n= 45)	Ankilozan Spondilit (n= 45)	P değeri
Yaş, yıl	54.04± 15.41	43.34± 11.06	0.003*
Cinsiyet: erkek, %	15 (33.3)	32 (71.1)	0.089
Hipertansiyon n (%)	8 (26.7)	7 (15.6)	0.255
Diabetes Mellitus n (%)	7 (23.3)	6 (13.3)	0.353
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26.85 (6.35)	27.45 (6.02)	0.882
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	130 (10)	120 (10)	0.001*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 (0)	70 (10)	<0.001*
İstirahat Kalp Hızı (/dk)	75.00 (11.25)	75.00 (16.75)	0.540
Lateral E/A	0.89 (0.32)	1.09 (0.63)	0.111
Lateral MPI	0.56 (0.07)	0.50 (0.18)	0.232
Septal E/A	0.77 (0.25)	0.87 (0.50)	0.087
Septal MPI	0.60 (0.21)	0.51 (0.15)	0.094
Anterior E/A	0.98 (0.47)	0.97 (0.60)	0.834
Anterior MPI	0.59 (0.15)	0.51 (0.17)	0.145
Inferior E/A	0.84 (0.23)	0.91 (0.62)	0.264
Inferior MPI	0.61 (0.12)	0.51 (0.15)	0.075
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	24.00 (6.25)	28.00 (6.75)	0.009*
LV Diyastol Sonu Çapı (cm)	4.40± 0.38	4.57± 0.47	0.191
LV Sistol Sonu Çapı (cm)	2.50 (0.67)	2.80 (0.70)	0.012*
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	62.50 (5.00)	60 (0)	0.001*
İnterventriküler Septum Kalınlığı (cm)	0.93 (0.15)	0.90 (0.20)	0.825
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.40± 0.35	3.44± 0.55	0.537

LV, sol ventrikül; MPI, miyokard performans indeksi.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

7.3. Romatoid Artrit Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Romatoid artrit (RA) hastaları ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3’te gösterilmektedir. RA hastaları ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda

erkek hasta oranının ($p=0.002$), sistolik ve diastolik kan basınçlarının (sırasıyla $p=0.035$, $p=0.021$) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu; vücut kitle indeksinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0.002$).

RA hastaları ile kontrol grubu bazal ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun kontrol grubunda anlamlı şekilde daha yüksek ($p<0.001$); pulmoner arter basıncının ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.003$). Kontrol grubunda lateral, anterior ve inferior duvar E/A oranları RA hastalarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.043$, $p=0.004$). İki grup MPI değerleri açısından karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda septal, anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin, RA hastalarından anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.039$, $p=0.023$, $p=0.022$).

Tablo 3. RA hastaları ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması (n= 100).

Parametreler	Kontrol (n= 45)	Romatoid artrit (n= 55)	P değeri
Yaş, yıl	54.04± 15.41	55.16± 11.25	0.453
Cinsiyet: erkek, %	15 (33.3)	9 (16.4)	0.002*
Hipertansiyon n (%)	8 (26.7)	18 (32.7)	0.629
Diabetes Mellitus n (%)	7 (23.3)	5 (9.1)	0.103
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26.85 (6.35)	32.00 (6.40)	0.002*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	130 (10)	120 (20)	0.035*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80 (0)	80 (10)	0.021*
İstirahat Kalp Hızı (/dk)	75.00 (11.25)	77 (16)	0.797
Lateral E/A	0.89 (0.32)	0.79 (0.32)	0.015*
Lateral MPI	0.56 (0.07)	0.51 (0.30)	0.096
Septal E/A	0.77 (0.25)	0.70 (0.28)	0.103
Septal MPI	0.60 (0.21)	0.51 (0.16)	0.039*
Anterior E/A	0.98 (0.47)	0.78 (0.44)	0.043*
Anterior MPI	0.59 (0.15)	0.52 (0.21)	0.023*
Inferior E/A	0.84 (0.23)	0.71 (0.30)	0.004*
Inferior MPI	0.61 (0.12)	0.53 (0.19)	0.022*
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	24.00 (6.25)	27.00 (7.00)	0.003*
LV Diyastol Sonu Çapı (cm)	4.40± 0.38	4.55± 0.43	0.148
LV Sistol Sonu Çapı (cm)	2.50 (0.67)	2.50 (0.70)	0.170
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	62.50 (5.00)	60.00 (0.00)	<0.001*
İnterventriküler Septum Kalınlığı (cm)	0.93 (0.15)	1.00 (0.20)	0.065
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.40± 0.35	3.52± 0.49	0.166

LV, sol ventrikül; MPI, miyokard performans indeksi.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

7.4. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması

Ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) hastalarının klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmektedir. AS hastalarının yaş ortalaması RA hastaları

ile karşılaştırıldığında anlamlı biçimde daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0.001$). AS hastalarında erkek hastaların oranı RA hastalarındaki orana kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bunlara ek olarak; RA hastalarının vücut kitle indeksi AS hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksek olarak ölçülmüştür ($p=0.025$).

Tablo 4. AS ve RA hastalarının klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması (n= 100).

Parametreler	Ankilozan spondilit (n= 45)	Romatoid artrit (n= 55)	P değeri
Yaş, yıl	43.34± 11.06	55.16± 11.25	<0.001*
Cinsiyet: erkek, %	32 (71.1)	9 (16.4)	<0.001*
Hipertansiyon n (%)	7 (15.6)	18 (32.7)	0.143
Diabetes Mellitus n (%)	6 (13.3)	5 (9.1)	0.191
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.45 (6.02)	32.00 (6.40)	0.025*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (10)	120 (20)	0.238
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (10)	80 (10)	0.086
İstirahat Kalp Hızı (/dk)	75.00 (16.75)	77.00 (16.00)	0.648
Hemoglobin (gr/dL)	13.59± 1.97	12.59± 1.80	0.010*
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ /μL)	7.69± 2.40	7.39± 2.70	0.564
Platelet Sayısı (x10 ³ /μL)	261.00 (80.50)	282.00 (95.00)	0.200
ESR (mm/saat)	13.00 (27.00)	21.00 (26.00)	0.043*
CRP (mg/dL)	5.90 (19.72)	8.72 (16.97)	0.275
Üre (mg/dL)	30.17± 9.41	30.69± 11.08	0.802
Kreatinin (mg/dL)	0.74± 0.15	0.73± 0.21	0.700
Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk)	117.73± 23.02	100.07±23.04	<0.001*
LDL (mg/dL)	114.29± 30.22	115.19± 32.04	0.887
HDL (mg/dL)	42.24± 10.67	48.49± 11.08	0.005*
Trigliserit (mg/dL)	122.00 (74.00)	114.00 (59.00)	0.348
Total Kolesterol (mg/dL)	184.49± 37.62	190.98± 39.08	0.401
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	96.40± 30.78	100.72± 36.66	0.530
Lateral E/A	1.09 (0.63)	0.79 (0.32)	0.001*
Lateral MPI	0.50 (0.18)	0.51 (0.30)	0.724
Septal E/A	0.87 (0.50)	0.70 (0.28)	0.002*
Septal MPI	0.51 (0.15)	0.51 (0.16)	0.629
Anterior E/A	0.97 (0.60)	0.78 (0.44)	0.024*
Anterior MPI	0.51 (0.17)	0.52 (0.21)	0.983
Inferior E/A	0.91 (0.62)	0.71 (0.30)	0.001*
Inferior MPI	0.51 (0.15)	0.53 (0.19)	0.967
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	28.00 (6.75)	27.00 (7.00)	0.688
LV Diyastol Sonu Çapı (cm)	4.57± 0.47	4.55± 0.43	0.924
LV Sistol Sonu Çapı (cm)	2.80 (0.70)	2.50 (0.70)	0.102
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	60 (0)	60 (0)	0.052
İnterventriküler Septum Kalınlığı (cm)	0.90 (0.20)	1.00 (0.20)	0.065
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.44± 0.55	3.52± 0.49	0.560

CRP, C reaktif protein; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LV, sol ventrikül; MPI, miyokard performans indeksi.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

AS ve RA hastaları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında, hemogloblin ($p=0.010$) ve GFR ($p<0.001$) değerlerinin AS hastalarında RA hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksek; HDL ($p=0.005$) değerlerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer biyokimyasal parametreler açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hasta gruplarının bazal ekokardiyografik özellikleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer biçimde iki grup arasında miyokard performans indeksi (MPI) değerleri açısından da farklılık bulunmamıştır. Buna karşın; lateral, septal, anterior ve inferior duvarlar için hesaplanan E/A oranları tüm duvarlar için AS hasta grubunda RA hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.024$ ve $p=0.001$).

7.5. Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit Hastaları ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Kontrol grubu, ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) hastalarının klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmektedir. Kontrol grubu ve RA ile AS hastalarının yaş ortalaması karşılaştırıldığında AS hastalarında anlamlı biçimde daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubu ve RA ile AS hastalarını karşılaştırıldığında erkek hastaların oranı AS hastalarında anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bunlara ek olarak; Kontrol grubu ve AS ile karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi RA hastalarında göre anlamlı şekilde daha yüksek olarak ölçülmüştür ($p=0.004$).

Tablo 5. Kontrol grubu, AS ve RA hastalarının klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması (n= 145).

Parametreler	Kontrol (n= 45)	Ankilozan spondilit (n= 45)	Romatoid artrit (n= 55)	P değeri (kontrol – olanlarda AS VS RA) (kontrol – olmayanlarda kontrol vs as vs ra)
Yaş, yıl	54.04± 15.41	43.34± 11.06	55.16± 11.25	<0.001*
Cinsiyet: erkek, %	15 (33.3)	32 (71.1)	9 (16.4)	<0.001*
HT	8 (26.7)	7 (15.6)	18 (32.7)	0.137
DM	7 (23.3)	6 (13.3)	5 (9.1)	0.201
KAH	0	0	1 (1.8)	1.000
BMI	26.85 (6.35)	27.45 (6.02)	32.00 (6.40)	0.004*
Sistolik	130 (10)	120 (10)	120 (20)	0.005*
Diastolik	80 (0)	70 (10)	80 (10)	0.001*
HR	75.00 (11.25)	75.00 (16.75)	77 (16)	0.869
LSm	10.45 (3.47)	10.00 (2.68)	9.40 (4.00)	0.139
LEm	11.00 (5.08)	12.35 (4.52)	9.60 (4.70)	0.008*
Lam	10.75 (4.92)	11.00 (3.13)	12.20 (3.40)	0.117
LMPI	0.56 (0.07)	0.50 (0.18)	0.51 (0.30)	0.121
IVSSm	10.60 (2.35)	8.75 (2.10)	8.40 (2.30)	<0.001*
IVSEm	9.40 (4.50)	8.85 (4.17)	8.10 (2.90)	0.032*
IVSAm	11.30 (3.05)	9.65 (3.22)	11.20 (3.30)	0.106
IVSMPI	0.60 (0.21)	0.51 (0.15)	0.51 (0.16)	0.064
ASm	10.30 (2.85)	9.05 (2.82)	8.80 (2.40)	0.006*
AEm	10.60 (3.85)	9.95 (4.50)	8.40 (4.10)	0.007*
AAm	10.70 (3.15)	10.05 (2.90)	10.60 (4.40)	0.800
AMPI	0.59 (0.15)	0.51 (0.17)	0.52 (0.21)	0.041*
lsm	10.60 (2.72)	9.55 (2.70)	9.40 (2.10)	0.012*
IEm	9.60 (2.55)	11.05 (4.90)	9.20 (2.80)	0.041*
IAm	11.85 (2.58)	11.25 (2.67)	12.60 (2.50)	0.005*
IMPI	0.61 (0.12)	0.51 (0.15)	0.53 (0.19)	0.022*
SSm	12.97± 2.81	13.98±2.36	14.42±3.33	0.059
Sem	11.79± 2.43	11.56± 3.55	10.51±3.43	0.125
Sam	17.01± 4.63	13.07± 3.51	15.31± 4.07	0.754
SMPI	0.45 (0.19)	0.47 (0.17)	0.48 (0.20)	0.552
LAMAXV	41.75 (14.05)	50.45 (27.98)	56.80 (34.30)	<0.001*
PAB	24.00 (6.25)	28.00 (6.75)	27 (7)	0.007*
Diastol çapı	4.40± 0.38	4.57± 0.47	4.55± 0.43	0.317
Sistol sonu çapı	2.50 (0.67)	2.80 (0.70)	2.50 (0.70)	0.025*
EF	62.50 (5.00)	60 (0)	60 (0)	<0.001*
IVS kalınlığı	0.93 (0.15)	0.90 (0.20)	1.00 (0.20)	0.054
Arka duvar kalınlığı	0.88 (0.10)	0.90 (0.20)	0.90 (0.10)	0.001*
Sol atrium kalınlığı	3.40± 0.35	3.44± 0.55	3.52± 0.49	0.483

HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes Mellitus; KAH, Koroner Arter Hastalığı; BMI, Body Mass Index; HR, Heart Rate; LSm, Lateral Sistolik miyokardiyal hız; LEm, Lateral erken diastolik miyokardiyal hız; Lam, Lateral geç diastolik miyokardiyal hız; LMPI (Lateral miyokardiyal performans indeksi); IVSSm,

İnterventriküler septum sistolik miyokardiyal hız; IVSEm, İnterventriküler septum erken diyastolik miyokardiyal hız; IVSAm, İnterventriküler septum geç diyastolik miyokardiyal hız; IVSMPI, İnterventriküler septum miyokardiyal performans indeksi; ASm (Anterior sistolik miyokardiyal hız; AEm, Anterior erken diyastolik miyokardiyal hız; AAm, Anterior geç diyastolik miyokardiyal hız; AMPI, Anterior miyokardiyal performans indeksi; Ism, İnteriyor sistolik miyokardiyal hız; IEm, İnteriyor geç diyastolik miyokardiyal hız; IAm, İnteriyor geç diyastolik miyokardiyal hız; IMPI, İnteriyor miyokardiyal performans indeksi; SSm, Sağ ventrikül sistolik miyokardiyal hız; SEM, Sağ ventrikül erken diyastolik miyokardiyal hız; Sam, Sağ ventrikül geç diyastolik miyokardiyal hız; SMPI, Sistolik miyokardiyal performans indeksi; LAMAXV, Left Atrium Maximum Volume; PAB, Pulmoner Arter Basıncı; EF, Ejeksiyon fraksiyonu

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

AS hastaları, RA hastaları ve Kontrol grubu doku doppler verileri açısından karşılaştırıldığında;

İnterventriküler septum sistolik miyokardiyal hız (IVSSm) interventriküler septum erken diyastolik miyokardiyal hız (IVSEm) Anterior sistolik miyokardiyal hız (ASm) Anterior erken diyastolik miyokardiyal hız (AEm) Anterior miyokardiyal performans indeksi (AMPI) inferior sistolik miyokardiyal hız (Ism) inferior miyokardiyal performans indeksi (IMPI) değerleri kontrol grubunda, RA ve AS hastalarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. (sırasıyla p= <0.001 p= 0.032 p= 0.006 p= 0.007 p= 0.041 p= 0.012 p= 0.022)

İnteriyor erken diyastolik miyokardiyal hız (IEm) değeri AS hastalarında, RA hastaları ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (p= 0.041)

AS hastaları, RA hastaları ve Kontrol grubu bazal ekokardiyografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında;

Kontrol grubunda PAB değeri ve arka duvar kalınlığı AS ve RA hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük, EF değeri ise anlamlı olarak yüksek olarak tespit edildi. (sırasıyla p= 0.007, p= 0.001, p= <0.001)

AS hastalarında sistol sonu çapı, Kontrol grubu ve RA hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p= 0.025)

7.6. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarında Miyokard Performans İndeksi Değerlerinin Bazal Klinik, Biyokimyasal ve Ekokardiyografik Özelliklerle Korelasyonu

Ankilozan spondilit (AS) hasta grubunda lateral, septal, anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin; bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerle korelasyonu Tablo 6'da gösterilmektedir. AS hastalarında lateral duvar MPI değerleri ile BASFI (r=0.343, p=0.026) ve BASDAI skorları (r=0.317, p=0.041) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine AS hastalarında septal duvar MPI değerleri ile BASFI skoru (r=0.330, p=0.033); inferior duvar MPI değerleriyle de BASDAI skoru (r=0.389, p=0.012) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Anterior duvar MPI değerleri ile bazal özellikler arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Romatoid artrit hasta grubunda lateral, septal, anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin; bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerle korelasyonu Tablo 7’de gösterilmektedir. RA hastalarında anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin hastaların yaşı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla $r=0.314$, $p=0.032$; $r=0.300$, $p=0.038$). Lateral ve septal duvar MPI değerleri ile bazal özellikler arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır. RA hastalarında hastalık skorları ile MPI değerleri arasında da anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 6. AS hastalarında MPI değerlerinin bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerle korelasyonu.

Değişken	Lateral MPI		Septal MPI		Anterior MPI		Inferior MPI	
	r	P	r	P	R	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.023	0.885	-0.182	0.248	-0.202	0.205	-0.118	0.461
Hastalık Süresi (yıl)	0.057	0.724	0.060	0.708	0.170	0.295	0.046	0.780
VKİ (kg/m ²)	0.166	0.292	0.090	0.571	0.039	0.811	0.175	0.275
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ /μL)	-0.140	0.376	-0.178	0.259	-0.131	0.414	-0.038	0.814
ESR (mm/saat)	0.065	0.680	-0.004	0.982	-0.091	0.573	0.037	0.818
CRP (mg/dL)	0.096	0.547	-0.010	0.948	0.148	0.357	0.216	0.176
Kreatinin (mg/dL)	0.077	0.629	0.039	0.805	0.053	0.744	0.078	0.630
LDL (mg/dL)	-0.133	0.402	-0.024	0.881	-0.006	0.969	-0.086	0.593
HDL (mg/dL)	-0.172	0.275	0.032	0.838	-0.104	0.516	-0.069	0.667
Trigliserit (mg/dL)	-0.136	0.391	-0.093	0.559	-0.131	0.414	-0.054	0.739
Açlık Kan Şekeri	0.094	0.553	-0.037	0.816	-0.180	0.260	0.215	0.177
LVEF (%)	0.160	0.311	0.021	0.895	0.163	0.309	-0.091	0.570
Sol Atriyum Çapı (cm)	0.187	0.247	-0.008	0.962	0.023	0.892	0.142	0.389
BASFI	0.343	0.026*	0.330	0.033*	0.286	0.070	0.305	0.053
BASDAI	0.317	0.041*	0.280	0.073	0.307	0.051	0.389	0.012*

BASDAI, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivitesi indeksi; BASFI, Bath ankilozan spondilit fonksiyonite indeksi; CRP, C reaktif protein; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MPI, miyokard performans indeksi; VKİ, vücut kitle indeksi

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Tablo 7. RA hastalarında MPI değerlerinin bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerle korelasyonu.

Değişken	Lateral MPI		Septal MPI		Anterior MPI		Inferior MPI	
	r	P	r	P	R	p	r	p
Yaş (yıl)	0.114	0.433	0.229	0.106	0.314	0.032*	0.300	0.038*
Hastalık Süresi (yıl)	0.214	0.135	0.033	0.816	0.147	0.325	-0.099	0.505
VKİ (kg/m ²)	0.157	0.277	0.100	0.484	0.158	0.289	-0.185	0.208
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ /μL)	-0.264	0.064	-0.162	0.256	-0.229	0.116	-0.217	0.138
ESR (mm/saat)	-0.005	0.974	-0.071	0.621	-0.029	0.845	0.144	0.328
CRP (mg/dL)	-0.088	0.545	0.107	0.455	0.075	0.615	-0.031	0.836
Kreatinin (mg/dL)	0.090	0.535	0.105	0.462	0.103	0.490	0.014	0.925
LDL (mg/dL)	0.018	0.900	-0.023	0.875	-0.175	0.238	-0.001	0.996
HDL (mg/dL)	-0.93	0.522	-0.172	0.227	-0.243	0.100	-0.028	0.851
Trigliserit (mg/dL)	0.190	0.185	-0.011	0.941	0.107	0.475	0.031	0.837
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	0.024	0.870	0.004	0.977	-0.037	0.808	-0.017	0.937
LVEF (%)	-0.072	0.620	0.058	0.685	0.067	0.652	-0.068	0.644
Sol Atriyum Çapı (cm)	-0.048	0.740	-0.141	0.325	-0.015	0.921	-0.079	0.594
DAS28	0.039	0.789	0.018	0.900	0.042	0.782	-0.066	0.630
HAQ	0.141	0.329	-0.085	0.553	0.209	0.159	-0.040	0.785

CRP, C reaktif protein; DAS28, hastalık aktivite skoru 28; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; HAQ, sağlık değerlendirme anketi; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MPI, miyokard performans indeksi; VKİ, vücut kitle indeksi

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

7.7. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarında Bazal Klinik, Biyokimyasal ve Ekokardiyografik Özelliklerin TNF- α Blokörü Kullanımı ile İlişkisi

Ankilozan spondilit (AS) hastalarında TNF- α blokörü kullanan ve kullanmayan hastaların bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmektedir. AS hasta grubunda TNF- α blokörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında; hastalık süresi ve hemogloblin düzeyleri dışında kalan bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grup arasında MPI değerleri açısından da bir farklılık gözlenmemiştir.

Romatoid artrit (RA) hastalarında TNF- α blokörü kullanan ve kullanmayan hastaların bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmektedir. RA hasta grubunda TNF- α blokörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında; hastalık süresi dışında kalan bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grup arasında MPI değerleri açısından da bir farklılık gözlenmemiştir.



Tablo 8. AS hastalarında bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerin TNF- α blokörü kullanımı ile ilişkisi.

Parametreler	TNF- α Blokörü – (n= 24)	TNF- α Blokörü + (n= 21)	p değeri
Yaş, yıl	43.75 \pm 11.64	42.33 \pm 11.65	0.686
Cinsiyet: erkek, %	15 (62,5)	17 (80.9)	0.151
Hastalık Süresi (yıl)	3.00 (5.50)	14.00 (20.00)	0.014*
Hipertansiyon n (%)	5 (20.8)	2 (9.5)	0.267
Diabetes Mellitus n (%)	3 (12.5)	3 (14.2)	0.600
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.10 (6.08)	28.50 (6.66)	0.873
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110 (10)	120 (10)	0.559
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (10)	70 (5)	0.286
İstirahat Kalp Hızı (/dk)	73.00 (19.50)	78.00 (10.00)	0.531
Hemoglobin (gr/dL)	12.88 \pm 1.93	14.40 \pm 1.70	0.008*
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ / μ L)	7.38 \pm 2.19	8.02 \pm 2.63	0.378
Platelet Sayısı (x10 ³ / μ L)	277.00 (113.00)	251.00 (54.00)	0.139
ESR (mm/saat)	15.00 (20.50)	6.00 (23.00)	0.425
CRP (mg/dL)	8.31 (18.81)	4.70 (20.55)	0.600
Üre (mg/dL)	31.20 \pm 10.12	28.99 \pm 8.61	0.438
Kreatinin (mg/dL)	0.70 \pm 0.12	0.78 \pm 0.16	0.090
Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk)	120.18 \pm 23.29	114.92 \pm 22.94	0.451
LDL (mg/dL)	109.03 \pm 33.87	120.31 \pm 24.87	0.215
HDL (mg/dL)	41.18 \pm 10.99	43.43 \pm 10.41	0.484
Trigliserit (mg/dL)	121.00 (112.00)	146.00 (64.00)	0.488
Total Kolesterol (mg/dL)	176.41 \pm 39.95	193.71 \pm 33.33	0.125
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	97.70 \pm 32.94	94,90 \pm 27.75	0.764
BASFI	4.36 \pm 1.52	4.36 \pm 1.87	1.000
BASDAI	4.93 \pm 1.89	4.37 \pm 1.77	0.312
Lateral MPI	0.54 (0.18)	0.46 (0.22)	0.930
Septal MPI	0.51 (0.13)	0.50 (0.25)	0.397
Anterior MPI	0.51 (0.17)	0.55 (0.20)	0.189
Inferior MPI	0.51 (0.17)	0.52 (0.12)	0.528
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	28.00 (9.50)	30.00 (8.00)	0.503
LV Diyastol Sonu Çapı (cm)	4.61 \pm 0.48	4.44 \pm 0.38	0.202
LV Sistol Sonu Çapı (cm)	2.80 (0.70)	2.60 (1.10)	0.392
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	60.00 (1.00)	60 (0)	0.754
İnterventriküler Septum Kalınlığı (cm)	0.90 (0.20)	0.90 (0.20)	0.513
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.48 \pm 0.51	3.45 \pm 0.51	0.816

BASDAI, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivitesi indeksi; BASFI, Bath ankilozan spondilit fonksiyonite indeksi; CRP, C reaktif protein; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LV, sol ventrikül.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Tablo 9. RA hastalarında bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özelliklerin TNF- α blokörü kullanımı ile ilişkisi.

Parametreler	TNF- α Blokörü – (n= 46)	TNF- α Blokörü + (n= 9)	P değeri
Yaş, yıl	55.60± 10.76	55.22± 11.22	0.923
Cinsiyet: erkek, %	7 (15.2)	2 (22.2)	0.457
Hastalık Süresi (yıl)	6.00 (12.00)	30.00 (29.00)	0.004*
Hipertansiyon n (%)	13 (28.2)	5 (55.6)	0.115
Diabetes Mellitus n (%)	4 (8.7)	1 (11.1)	0.606
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	32.00 (6.17)	28.30 (7.80)	0.955
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (20)	120 (10)	0.972
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (10)	80 (0)	0.239
İstirahat Kalp Hızı (/dk)	77.00 (15.50)	81.00 (15.00)	0.972
Hemoglobin (gr/dL)	12.44± 1.69	13.37± 2.71	0.259
Beyaz Küre Sayısı (x10 ³ / μ L)	7.33± 2.77	7.66± 2.47	0.738
Platelet Sayısı (x10 ³ / μ L)	281.00 (102.50)	266.00 (72.00)	0.439
ESR (mm/saat)	22.50 (30.75)	20.00 (17.00)	0.546
CRP (mg/dL)	10.57 (15.26)	7.59 (17.35)	0.682
Üre (mg/dL)	31.15± 11.77	28.33± 6.44	0.319
Kreatinin (mg/dL)	0.71± 0.18	0.79± 0.27	0.351
Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk)	100.82± 23.58	96.19±20.85	0.586
LDL (mg/dL)	114.53± 30.47	118.54± 41.16	0.735
HDL (mg/dL)	49.49± 11.28	43.37± 8.76	0.131
Trigliserit (mg/dL)	108.50 (61.75)	150.00 (65.00)	0.136
Total Kolesterol (mg/dL)	190.84± 37.65	191.66± 48.29	0.955
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	101.63± 39.57	96,11± 15.30	0.481
DAS28	3.94 (1.92)	2.33 (1.32)	0.144
HAQ	0.75 (0.50)	0.55 (0.80)	0.881
Lateral MPI	0.50 (0.26)	0.60 (0.30)	0.331
Septal MPI	0.51 (0.17)	0.52 (0.13)	0.601
Anterior MPI	0.53 (0.20)	0.51 (0.27)	0.879
Inferior MPI	0.53 (0.19)	0.50 (0.10)	0.404
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	27.50 (7.50)	29.00 (11.00)	0.550
LV Diyastol Sonu Çapı (cm)	4.53± 0.43	4.57± 0.47	0.790
LV Sistol Sonu Çapı (cm)	2.50 (0.52)	2.50 (0.70)	0.819
LV Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	60.00 (0.00)	60.00 (0.00)	0.062
İnterventriküler Septum Kalınlığı (cm)	1.00 (0.20)	1.00 (0.10)	0.051
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.52± 0.46	3.55± 0.45	0.843

CRP, C reaktif protein; DAS28, hastalık aktivite skoru 28; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; HAQ, sağlık değerlendirme anketi; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LV, sol ventrikül; MPI, miyokard performans indeksi.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

8.TARTIŞMA

Kardiyovasküler problemler, romatizmal hastalıkların en önemli eklem dışı bulgularındandır ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Al-Mohaissen , 2016). Romatolojik hastalıklardaki kalp tutulumu; immün sistem fonksiyonlarındaki bozulma, artmış inflamatuvar aktivite, küçük damar hastalığı, ateroskleroz ve artmış koagülabilité gibi birçok nedene bağılı olarak ortaya çıkabilir (Hollan,2013). Romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler hastalık başlangıcını öngörmede ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi sıkça kullanılmaktadır (Aslam,2013, Heslinga , 2014). Bu çalışmada da romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları farklı duvarlarda miyokard performans indeksi (MPI) ölçülerek değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler, RA ve AS hastalarında lateral, septal, anterior ve inferior duvar MPI ölçümleri ile değerlendirilen sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının sağlıklı bireylere kıyasla daha kötü olmadığını ortaya koymuştur. Hasta gruplarında TNF- α blokajı yapan ilaç kullanımının da MPI değerlerini ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkilemediği görülmüştür. Bunlara ek olarak; AS hastalarında lateral, septal ve inferior MPI değerlerinin hastalık şiddetini gösteren skorlama sistemleri ile pozitif korele olduğu; RA hastalarında ise anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin sadece hastaların yaşı ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Romatoid artrit en sık görülen inflamatuvar artrittir ve RA hastalarının yaklaşık olarak %60'ında kardiyovasküler sistem tutulumu bulunmaktadır (Sen, 2014). Bu hastalardaki kardiyovasküler tutulum sıklıkla akselere ateroskleroz, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma ve konsantrik sol ventrikül yeniden şekillenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (Al-Mohaissen , 2016). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu; azalmış ventrikül distansibilités ve anormal relaksasyon sonucu sol ventrikül diyastolik doluşunun bozulması ile karakterize mekanik bir problemdir (Fukuta , 2007). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarından bağımsız olmakla birlikte; ileri yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve obezite gibi durumlar ile ilişkisi gösterilmiştir ve kalp yetmezliğinin öncül bulgusu olarak değerlendirilmektedir (Kane, 2011). RA hastalarında kalp yetmezliği ve aterosklerozun sık görülüyor olması bu hastalarda diyastolik disfonksiyona yönelik ekokardiyografik değerlendirmeyi önemli hale getirmiş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.

Romatoid artrit hastalarında diyastolik fonksiyonların belirlenmesi amacıyla yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar göze çarpmaktadır (Aslam,2013). RA hastalarında diyastolik fonksiyonların belirlenmesi amacıyla sıklıkla kullanılan ekokardiyografik parametrelerin başında E/A oranı, izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve deselerasyon zamanı (DT) gelmektedir. Bu parametrelere ek olarak, diyastolik disfonksiyonun indirekt göstergeleri olan sol atriyum çapı ve pulmoner arter basıncı da çalışmaların çoğunda değerlendirilmiştir.

RA hastalarında diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılmış çalışmaların çoğunda RA hastalarında diyastolik disfonksiyon görülmé sıklığının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Crowson ve arkadaşlarının 231 RA hastasını dahil ettikleri çalışmada RA hastalarında diyastolik disfonksiyon oranı %26.5, kontrol grubunda ise %21.7 olarak hesaplanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Crowson , 2011). Liang ve arkadaşlarının 244 RA hastasını inceledikleri çalışmalarında da RA hastalarında diyastolik disfonksiyon oranı %31, kontrol grubunda ise %26 olarak hesaplanmış ve RA hastalarında hastalık süresi ve serum interlökin-6

düzelelerinin diyastolik disfonksiyon varlığı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Liang ,2010). Liang ve arkadaşları aynı çalışmada, RA hastalarında diyastolik disfonksiyon sıklığına ek olarak pulmoner arter basıncının ve sol atriyum hacim indeksinin de kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Liang ,2010). Benzer şekilde birçok çalışmada RA hastalarında diyastolik disfonksiyon sıklığının sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu ve bu hastalarda en sık karşılaşılan ekokardiyografik bulguların E/A oranının azalması ve IVRT'nin uzaması olduğu bildirilmiştir (Aslam, 2013). Bunların aksine; Abdul Muizz ve arkadaşları 53 RA hastasını inceledikleri çalışmalarında, RA hastaları ve kontrol grubu arasında E/A oranı, IVRT ve sol atriyum çapları açısından anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmiştir (Abdul Muizz , 2011).

Bizim çalışmamızda RA hastalarında diyastolik fonksiyonların belirlenmesi amacıyla kalbin 4 farklı duvarında (lateral, septal, anterior ve inferior) MPI değerleri ve E/A oranları ölçülmüştür. Lateral, anterior ve inferior duvarlarda ölçülen E/A oranları RA hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ve bulgu mevcut literatür ile uyumludur. Buna karşın; septal, anterior ve inferior duvarlarda ölçülen MPI değerleri ise kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Literatürde RA hastalarında MPI ölçümlerini değerlendiren iki çalışma bulunmaktadır ve her iki çalışmada da RA hastalarında E/A oranları kontrol grubuna göre daha düşük; MPI değerleri ise daha yüksek olarak bulunmuştur (Levendoglu , 2004, . Alpaslan, 2003). Bu durumun muhtemel nedeni olarak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının anlamlı şekilde farklı olması ve MPI değerlerinin sistolik fonksiyonlardan da etkilenebilmesi akla gelmektedir.

Çalışmamızda yine literatürle uyumlu olarak; diyastolik disfonksiyonun indirekt göstergelerinden birisi olan pulmoner arter basıncının RA hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmaların bazılarında RA hastalarında diyastolik disfonksiyonun hastalık süresi ve serumdaki bir takım inflamatuvar biyobelirteçler ile ilişkili olduğu gösterildiyse de; bizim çalışmamızda MPI değerlerinin sadece hasta yaşı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler patolojilerin ortaya çıkmasında artmış inflamatuvar aktivitenin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu inflamatuvar aktivite artışında rol oynayan aracı moleküllerin başında TNF- α gelmektedir (Lazúrová I, 2016).

Buna karşın TNF- α blokörlerinin RA hastalarında kullanılmasının kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda TNF- α blokörlerinin kardiyak fonksiyonları bozabileceği ya da mevcut kardiyak disfonksiyonu arttırabileceği bildirilmişken; bazı çalışmalarda kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığı ve hatta pozitif yönde etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (Lazúrová I, 2016, Tomáš ,2013, Al-Aly , 2011). Bizim çalışmamızda RA hastalarında TNF- α blokörü kullanımı ile kardiyak fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ankilozan spondilit hastalarında kardiyovasküler sorunlara bağlı ölüm riski normal topluma oranla 2 kat daha yüksektir ve bu ölümlerin büyük bölümüne kalp yetmezliği neden olmaktadır (Szabo ,2011). Kalp yetmezliği gelişiminde kalbin sistolik ya da diyastolik fonksiyonlarının bozulması rol oynamaktadır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinin öncül bulgusu olarak kabul edilmektedir ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış

sistemik inflamatuvar aktivitenin kardiyomiyosit hasarına yol açarak kalpte kollajen depolanmasına ve sonuçta diyastolik disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir (Paulus, 2013) Bu noktada AS hastalarında subklinik kardiyak tutulumun belirlenmesine yönelik olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları birçok çalışmada incelenmiştir (Al-Mohaisen , 2016).

Ankilozan spondilit hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesi amacıyla kullanılan parametrelerin başında E/A oranı, IVRT, DT ve MPI gelmektedir. Bu parametrelere ek olarak, diyastolik disfonksiyonun indirekt göstergeleri olan sol atriyum çapı ve pulmoner arter basıncı da çalışmaların çoğunda değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda AS hastalarında diyastolik disfonksiyon oranının %9-45 arasında olduğu ve bu hastaların büyük çoğunluğunun evre 1 diyastolik disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir (Heslinga , 2014). Okan ve arkadaşları 49 AS hastasını inceledikleri çalışmada, AS hastalarında diyastolik disfonksiyon görülme sıklığının kontrol grubuna kıyasla 3.7 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Okan, 2008). Moyssakis ve arkadaşları ise 57 AS hastasını inceledikleri çalışmada, AS hastalarında MPI değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu ve MPI değerleri ile BASDAI skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (Moyssakis, 2009). Benzer şekilde Kuloğlu ve arkadaşları da 30 AS hastasını inceledikleri çalışmada, AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla E/A oranının daha düşük, IVRT ve MPI ölçümlerinin ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda AS hastalarında diyastolik fonksiyonların belirlenmesi amacıyla kalbin 4 farklı duvarında (lateral, septal, anterior ve inferior) MPI değerleri ve E/A oranları ölçülmüştür. Çalışmamızda ölçülen E/A oranları ve MPI değerleri AS hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgunun en önemli nedeni olarak; kontrol grubunun yaş ortalamasının ve kontrol grubundaki kadın katılımcı oranının AS hastalarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek olması düşünülmüştür. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ilerleyen yaş ile birlikte kötüleşmekte ve kadınlarda bu değişim daha belirgin olmaktadır (Aslam, 2013, Keller 2016). Kontrol grubunun daha ileri yaşta ve çoğunlukla kadınlardan oluşması, AS hastaları ile kontrol grubu arasında diyastolik fonksiyonlar açısından farklılık oluşmasını engelleyebilecek bir durum olarak düşünülebilir. Buna karşın sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun indirekt bir bulgusu olan pulmoner arter basıncı AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, Moyssakis ve arkadaşlarının bulgularına uyumlu şekilde AS hasta grubunda MPI değerleri ile BASDAI ve BASFI skorları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Ankilozan spondilit hastalarında da kardiyovasküler patolojilerin ve özellikle diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkmasında artmış inflamatuvar aktivitenin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu inflamatuvar aktivite artışında rol oynayan aracı moleküllerin başında TNF- α gelmektedir (El Maghraoui, 2011). Buna karşın TNF- α blokörlerinin AS hastalarında kullanılmasının kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisine ilişkin az sayıda veri bulunmaktadır. van Eijk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AS hastalarında TNF- α blokörlerinin mikrovasküler fonksiyonları düzelttiğini öne sürmüşlerdir (Van Eijk,2009). Bizim çalışmamızda AS hastalarında TNF- α blokörü kullanımı ile kardiyak fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kardiyovasküler problemler, RA ve AS gibi romatizmal hastalıklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleridir (Al-Mohaisen , 2016). Bu hastalıklarda kardiyovasküler tutulumun erken dönemde, düşük maliyetli ve girişimsel olmayan yöntemlerle tanınarak uygun önlemlerin alınması hastaların prognozu açısından son derece önemlidir. Buna yönelik uygulamaların başında transtorasik

ekokardiyografi ile subklinik dönemde miyokard disfonksiyonunun belirlenmesi gelmektedir (Al-Mohaisen , 2016). Çalışmamızda transtorasik ekokardiyografi ile E/A oranı ve MPI ölçümleri yapılarak, AS ve RA hastalarında diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiş; kontrol grubuna kıyasla hasta gruplarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, AS ve RA hastalarında diyastolik fonksiyon parametrelerinin değerini net şekilde ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız kesitsel olduğundan, tespit edilen ilişkilerin nedenselliği ortaya konamamıştır. Çalışma topluluğunda birey sayısının göreceli az olması, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmasını engellemiş olabilir. Çalışmamızda, çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi bazal özellikler arasında anlamlı farklılıkların bulunması çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

SONUÇLAR

1. RA hastalarında lateral, anterior ve inferior duvar E/A oranları kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olarak bulunmuştur
2. RA hastalarında septal, anterior ve inferior duvar MPI değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olarak bulunmuştur.
3. RA hastalarında anterior ve inferior duvar MPI değerlerinin hastaların yaşı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
4. RA hasta grubunda TNF- α blokörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında; hastalık süresi dışında kalan bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
5. AS hastaları ve kontrol grubu arasında MPI değerleri ve E/A oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
6. AS hastalarında lateral duvar MPI değerleri ile BASFI ve BASDAI skorları; septal duvar MPI değerleri ile BASFI skoru; inferior duvar MPI değerleriyle de BASDAI skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
7. AS hasta grubunda TNF- α blokörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında; hastalık süresi ve hemoglobin düzeyleri dışında kalan bazal klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

10.KAYNAKLAR

Ahern M, Le ver JV, Cosk J. Comp le te heart block in rheumat id art hri tis. Ann Rhe um Dis 1983;42(4):389-97

Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis

Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005; 4: 130-6

Altan L, Bingöl U, Karakoç Y, Aydın S, Yurtkuran M, Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 2001;30(5);255-9

American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. Arthritis & Rheumatism 2002;46(2):328-346

American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. Arthritis & Rheumatism 2002;46(2):328-346

American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. Arthritis & Rheumatism 2002;46(2):328-346

American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. Arthritis & Rheumatism 2002;46(2):328-346

American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. Arthritis & Rheumatism 2002;46(2):328-346

Analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum 2003;48(1):54-8.

Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D (2012) Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. Am J Hypertens 25(6):644–650, Angel K, Provan SA, Hammer HB, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D (2011) Changes in arterial stiffness during continued infliximab treatment in patients with inflammatory arthropathies. Fundam Clin Pharmacol 25(4):511–517

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1988;31(3):315-24

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31(3):315-24

Ashikyan O, Tehranzadeh J. The role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. Top Magn Reson Imaging 2007;18(3):169-76

Assumptions. J Rheumatol 1989;16(5):613-6

Astry B, Harberts E, Moudgit KD. A cytokinecentric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis. J Interferon Cytokine Res 2011;31(12):927-40.)

Avo u ac J, Gos sec L, Do u ga dos M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein anti bodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2006;65(7):845-51

Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanık B. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin (BASDAİ) Türkçe Versiyonunun Geçerlilik Ve Güvenilirlik çalışması Romatizma, Cilt: 19, Sayı: 3, 2004

Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelinesfor musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Annals of the Rheumatic Diseases 2001;60(7):641-649

Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in Ankylosing Spondylitis: an analysis of the pretesting

Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? Immunogenetics 2011; 63(8):459-66

Bellamy N, Park W, Rooney PJ. What do we know about the sacroiliac joint? Semin Arthritis

Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in RA. Acta Morphol Hun 1992; 40:149-186.

Benton N, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, mcqueen FM. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63(5):555-61

Beyazova, M., & Gökçe Kutsal, Y. (2011). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi

Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in

Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of

Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. J Rheumatol 24:1101-1105, 1997.

Braun J. Sieper J. Bollow M. Imaging of sacroiliitis. Clin Rheumatol 2000;19(1):51-7

Braun J., Baraliakos X., Imaging in Ankylosing Spondylitis. Ankylosing Spondylitis And The

Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. P. 206-231

Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. P. 206-231

Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. P. 206-231

Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. P. 206-231

Caliskan M et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):306–12

Cantaert T, Brouard S, Thurling RM, Pallier A, Salinas GF, Braud C, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1944-56

Cattley P, Winyard J, Trevaskis J, Eaton S, Validity And Reliability Of Clinical Tests For The

Charcot J. Clinical lectures on senile and chronic disease. *New Sydenham Soc* 1888;95:172-175

Chen CH, Yan Yu DT, Chou CT. Biomarkers in Spondyloarthropathies. *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies*. Landes Bioscience and Springer Science 2009 p:122-132

Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-624

Coles LS, Fries JF, Kranies RG, Roth SH. From experiment to experience: side effects of

Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(3):233-40

Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(3):233-40

De Clari F, Salani I, Safwan E, Giannacco A (2002) Sudden death in a patient without heart failure after a single infusion of 200 mg infliximab: does TNF- α have protective effects on the failing heart, or does infliximab have direct harmful cardiovascular effects? *Circulation* 105:183

Defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index. J

Defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index. J

Del Rincón I, Haas RW, Pogolian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):425-32

Deodhar A, Braun J, Inman R D, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum* 2010 62(9):1266-71

Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2004 Jan 17

Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, gökçekutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-1576.)

Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 1976;35(4):357-60

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to

Gastroenterology *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):635-43

Gladman D. Clinical aspects of the spondyloarthropathies (Review). *Am J Med Sci* 1998; 316(4):234-238.

Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1973;54(4):445-52

Graham B, van Peteghem PK: Fractures of the spine in ankylosing spondylitis: diagnosis,

Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1153-9)

Haavardsholm EA, Østergaard M, Hammer HB, Bøyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-tnfalpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68(10):1572-9

Hammer HB, Haavardsholm EA. Advances in imaging. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(3):299-305

Hanauner SB, Sandborn W. The Practice Parameters Committee Of The American College Of

Hara KS, Ballard DJ, Illstrup DM et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine(Baltimore)* 1990; 69:81-91

Hara KS, Ballard DJ, Illstrup DM et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine(Baltimore)* 1990; 69:81-91

Hara KS, Ballard DJ, Illstrup DM et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine(Baltimore)* 1990; 69:81-91

Hara KS, Ballard DJ, Illstrup DM et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:81-91

Hart FD, Robinson KC. Ankylosing spondylitis in women. *Ann. Rheum. Dis.* 18:15- 23, 1959. Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology* 144:91-94, 1982)

Hart FD, Robinson KC. Ankylosing spondylitis in women. *Ann. Rheum. Dis.* 18:15- 23, 1959. Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology* 144:91-94, 1982

Heijde VD D, Landewe R, Einstein S, et al: Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept, *Arthritis Rheum* 58:1324–1331, 2008.

Heslinga SC et al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis—a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):14–9

Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, et.al. *Romatoloji, Dördüncü Baskı, Rota Tıp Kitapevi*, 2011, 752-915

Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, et.al. *Romatoloji, Dördüncü Baskı, Rota Tıp Kitapevi*, 2011, 1099-1165

Hoovestol RA, Mikuls TR. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(5):431-9

Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52(11): 3433-8

II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68:777–783, 2009.

Imboden JW. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:417-34

Imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eightyseven subjects, *Arthritis Rheum* 62:3048–3058, 2010

In Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) *Ann Rheum Dis.* 2009 May; 68(5): 702–709.

Jae K. OH, Seward James B, Tajik A Jamil, *The Echo Manual 3. Basım (Çev.)* In: Kozan M, eds. *İzmir: Güven Kitabevi*, 2009

Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol* 2003;30(4):774-8

Kayaalp S. O: Glukokortikoidler. *Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, sf: 2577-2606, Ankara 1992. 35. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-146. 36. Da Silva JA, Bijlsma Jw: Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 859-880. 37. Laan RJM, Lansen TL Th A, van Riel PLCM: Glucocorticoids in the management of

rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999;103: 137-142. 38. Akkoç N: Romatoid Artritte Steroid Kullanımı. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 95-101, Ankara 2002

Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier 2013 s:1195

Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373(9664):659-72

Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):38-46

Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* 2009;36(9):1873-5

Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, Smeets TJ, mcinnes JB, Tak PP. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DCLAMP- dendritic cells with distinct cytokine profiles. *Am J Pathol* 2008;172(4):940-50

Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285):903-11

Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *J Rheumatol* 1999;26(6):1239-41

Leibowitz WB, .The heart in rheumatoid arthritis.A clinical and pathological study of 62 cases.*Ann Intern Med* 1963;58:102-123

Linden S V.D. Baeten D. Maksymowych W. Ankylosing Spondylitis Kelley's Textbook Of

Linden S V.D. Baeten D. Maksymowych W. Ankylosing Spondylitis Kelley's Textbook Of

Linden S Van der , Khan MA, Rentsch HU, et al: Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 15:836–839, 1988.

Linden S Jef M. Van Der, Heijde D. V.D. Maksymowych W.P. Ankylosing Spondylitis, Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier 2009 s:1169

Linden S Jef M. Van Der, Heijde D. V.D. Maksymowych W.P. Ankylosing Spondylitis, Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier 2009 s:1175-6

Lipsky PE, Heijde VD, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in Rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med* 2000;343:1594-1602

Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: mcgraw-Hill; 2005. P. 1968-1977, Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. *Basic & Clinical Pharmacology* newyork: mcgraw Hill; 2004. P.576-603

Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: mcgraw-Hill; 2005. P. 1968-1977

M.C. Crawford, J.P. Dimarco. Crawford Kardiyoloji. Romatolojik hastalıklar ve kalp. Carlos A Roldan. 1. Baskı, 3. Cilt ;2004

Macgregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):30-7

Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29(11):2278-87

Mandi Y, Hogue M, Talha L et al (2000) Cytokine production and antibodies against heat shock protein 60 in cardiomyopathies of different origins. *Pathobiology* 68:150–158 Sanders DB, Larson DF, Hunter K et al (2001) Comparison of tumor necrosis factor- α effect on the expression of iNOS in macrophages and cardiac myocytes. *Perfusion* 16:67–74

McInnes IB, O' Dell JR State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):1898-906.)

McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429-42

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365(23):2205-19

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365(23):2205-19.

Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Bosch F Van den, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness

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.

Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuveiler C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the

Nishiura K, Sugiyama D, Koga Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinized peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007; 146(11):797-808

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs *Am J Med* 1983;74(5):820-8

Orozco G, Pascual-Salcedo D, Lopez-Navot MA, Cobos T, Cabezon A, Martin-Mola E, et al. Autoantibodies, HLA and PTPN22: susceptibility markers for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(2):138-41

Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8(4):287-99

Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, Mc-Queen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACTRA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30(6):1385-6

Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemelä RK, Karjalainen A, et al. Boneoedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA--a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1542-8

Pang Shirley W. , Davis John C. Romatoloji El Kitabı. Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler. Veri Medikal Yayıncılık 2008: 145-213

Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med* 1971;75(2):199-205

Park SH et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. *J Cardiovasc Ultraso.* 2012;20(1):30–6

Poorenberg 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, *Jrheumatol* 1999;26:980–984

Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(12):2329-33

Rap hic Hol ter mo ni to ring in pa ti ents with rhe u ma to id art hri tis ac cor ding to Ste in brocker's cri te ri a, func ti o nal in dex, va lu e of wa aler-ro se tit re and du ra ti on of di se a se. *Cli Rhe u ma tol* 1998;17(5):369-77

Rheum. 1983;12:282–313

Rheum. 1995 Apr;38(4):499-505.

Rheumatol 1994 ;21:2286-91.

Rheumatol 1994 ;21:2286-91.

Rheumatol 26:19–23, 1997.

Rheumatology, Ninth Edition Saunders Elsevier 2013 s:1207-17

Rheumatology, Ninth Edition Saunders Elsevier 2013 s:1207-17

Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfosalasine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995;50:137-156

Roldan CA et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1397– 404.Park SH et al. Early cardiac valvular changes in

ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. *J Cardiovasc Ultrasono.* 2012;20(1):30–6

Roldan CA et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1397– 404. Park SH et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. *J Cardiovasc Ultrasono.* 2012;20(1):30–6

Roldan CA et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1397– 404

Rudawaleit M. New Approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral

Rudawaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of

Sacroiliac Joint A Review of Literature *Australas Chiropr Osteopathy.* 2002; 10(2): 73–

Sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis*

Sade E. Yeni Ekokardiyografi Teknikleri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2006;6(2), 137-146

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, mainirn, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Schur PH, Matteson EL, Turesson C, mainirn, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* 2012

Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S20-7.)

Shi ma ya K, Ku ri has hi A, Ma sa gor, Ka snukih. Rhe u ma to id art hri tis and si mul ta ne o us aor tic, mit ral, and tri cus pid val ve in compe tence. *Int J Car di ol* 1999;71(2):181-3

Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91(5):528-34

Shmerling RH. Rheumatoid factor: choosing the most useful diagnostic tests. *Geriatrics* 1996;51(11):22-6, 29-30, 32

Sieper J. Management of ankylosing spondylitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, *Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007. P1143-64

Slack JD, Waller B. Acute congestive heart failure due to the arteritis of rheumatoid arthritis: early diagnosis by endomyocardial biopsy: a case report. *Angiology* 1986

Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and Spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1994 Jul;37(7):1039-45.

Spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2728-2736.

Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part

Spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(4):375-80

Spondyloarthropathies Mosby, Elsevier 2006;187

Svealy BG et al. Prevalence of diastolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(2):111-7. Ustun N et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):607-11

Şenel K, Baykal T. Ankilozan Spondilitte Biyolojik Olmayan Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4(1):55-7

Tan YK, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(4):569-84

Thadani U, Iveson JM, Wright V. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:261-270

Thould AK. Constrictive pericarditis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:89-94

Thould AK. Constrictive pericarditis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:89-94

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, *Pharmacol Ther* 117:244-279, 2008.

Treatment, and complications, *Spine* 14:803-807, 1989.

Turiel M, Sisti S, Atzeni F, Tomasini L, Gianfrancesco L, Guffrida M, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(6):414-8

Turiel M, Sisti S, Atzeni F, Tomasini L, Gianfrancesco L, Guffrida M, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(6):414-8

Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson L, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):59-64

Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):722-7

Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2776-83

Type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18(10):1542-51

Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2015;3(4):51

Ursini F, Succurro E, Grembiale A, Rudi S, Grembiale RD, Arturi F (2010) Sudden progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes after discontinuation of administration of antitumor necrosis factor-alpha antibody infliximab. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23(3):961–963 49. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, Bizaki A, Kritikos H, Boumpas DT (2006) Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 33(12):2440–2446

Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002;4:87-93)

Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, Van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanism involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277-292

Venables PJW, Maini RN, O' Dell JR, Romainol. Clinical features of rheumatoid arthritis. *uptodate*, 2012

Venables PJW, Maini RN, O'Dell JR, Romain PL. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Uptodate*, 2012

Venables PJW, Maini RN, O'Dell JR, Romain PL. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Uptodate*, 2012

Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, et al: Renal abnormalities in ankylosing spondylitis, *Scand J*

Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. *Basic & Clinical Pharmacology* newyork: mcgraw Hill; 2004. P.576-603

Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diseasemodifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. Basic & Clinical Pharmacology newyork: mcgraw Hill; 2004. P.576-603

Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diseasemodifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. Basic & Clinical Pharmacology newyork: mcgraw Hill; 2004. P.576-603

Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diseasemodifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. Basic & Clinical Pharmacology newyork: mcgraw Hill; 2004. P.576-603

Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diseasemodifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. Basic & Clinical Pharmacology newyork: mcgraw Hill; 2004. P.576-603

Weber U, Lambert RGW, Ostergaard M, et al: The diagnostic utility of magnetic resonance

Weyand CM, Hickok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in RA. Ann Intern Med 1992;117:801-806

Wi land P, Woj ta la R, Go o dac re J, Szec hins kij. The pre va len ce of subc li ni cal amy lo i do sis in Po lish pa ti ents with rhe u ma to id art hri tis. Clin Rhe u ma tol 2004;23(3):193-8

Wis lows ka M, Sypu la S, Ko wa lik I. Ec ho cardi og rap hic fin dings, 24-ho ur elec tro car di og -

Wisłowska M, Sypuła S, Kowaliki. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler- Rose titre and duration of disease Clin Rheumatol 1998;17:369-377

Yılmaz R, Baykam M, Erdöl C. Pulsed Wave Doppler Ekokardiyografi. Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3(1):354-359

Yu D, Lories R, Inman R.D. Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and Reactive Arthritis

Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A. Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis & Rheum 2004;51:14-19

Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis. Defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum 2005; 52:2625-36

Al-Mohaisen MA et al. Echocardiography in the Assessment of Patients with Rheumatologic Diseases. Curr Cardiol Rep. 2016;18(8):72.

Hollan I et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2013;12(10):1004–15.

Aslam F et al. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(4):534-43.

Heslinga SC et al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis--a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):14-9.

Sen D et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):27-49.

Fukuta H et al. Diagnosis of diastolic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:224-8.

Kane GC et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* 2011;306:856-63.

Crowson CS et al. Use of B-type natriuretic peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:729-34.

Liang KP et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1665-70.

Abdul Muizz AM et al. A cross-sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity. *Int J Rheum Dis* 2011;14:18-30.

Levendoglu F et al. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-6.

Alpaslan M et al. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:84-8.

Lazúrová I, et al. Cardiac Impairment in Rheumatoid Arthritis and Influence of Anti-TNF α Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Jun 25. [Epub ahead of print]

Tomáš L et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2013;32(1):61-66.

Al-Aly Z et al. Tumor necrosis factor- α blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res* 2011;157:10-16.

Szabo SM et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3294-304.

Paulus WJ et al. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.

Okan T et al. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography* 2008;25:47-56.

Moyssakis I et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with Ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:216–21.

Kuloglu O et al. Assessment of left ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rep* 2012;4:e6.

Keller KM et al. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1065-73.

El Maghraoui A et al. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):554-60.

van Eijk IC et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60: 1324–30.



10.EKLER

10.EKLER

10.1 Ek 1: VAS



10.2 Ek 2: BASDAI

BASDAI

Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yere işareti koyun.

Örnek:
Yok ————— x ————— Çok şiddetli

1. Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok ————— Çok şiddetli

2. **Ankilozan Spondilite** bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok ————— Çok şiddetli

3. Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok ————— Çok şiddetli

4. Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok ————— Çok şiddetli

5. Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok ————— Çok şiddetli

6. Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?
Yok ————— 2 Saat veya daha fazla

0 Yarım Saat 1 Saat 1,5 Saat 2 Saat

BASDAI Skoru

BASFI

Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yere işareti koyun.

Örnek:

Kolay _____ ✕ _____ İmkânsız

Son bir hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri yapmak sizin için ne kadar zordu?

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

Kolay _____ İmkânsız

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

Kolay _____ İmkânsız

3. **Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak**

Kolay _____ İmkânsız

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

Kolay _____ İmkânsız

5. **Sirt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak**

Kolay _____ İmkânsız

6. **Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak**

Kolay _____ İmkânsız

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

Kolay _____ İmkânsız

8. **Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak**

Kolay _____ İmkânsız

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

Kolay _____ İmkânsız

10. **Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak**

Kolay _____ İmkânsız

**BASFI
Skoru**

10.4 Ek-4: HAQ

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3

GİYİNME/ GENEL BAKIM

1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek

2-Saç yıkamak

OTURUP/ KALKMA

3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma

4-Yatağa yatıp kalkmak

YEMEK YEME

5-Bıçakla et kesmek

6-Dolu bir bardağı ağza götürmek

7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak

YÜRÜYÜŞ

8-Düz yolda yürümek

9-Beş basamak çıkıp, inmek

HİJYEN

10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?

11-Banyo yapabiliyor mu?

12-Tuvalete gidebiliyor mu?

UZANMA

13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?

14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?

KAVRAMA

15-Araba kapılarını açabiliyor mu?

16-daha önce açılmamış bir kavanoz

Kapağını açabiliyor mu?

17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?

DİĞER AKTİVİTELER

18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?

19-Arabaya binip, inebiliyor mu?

20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?

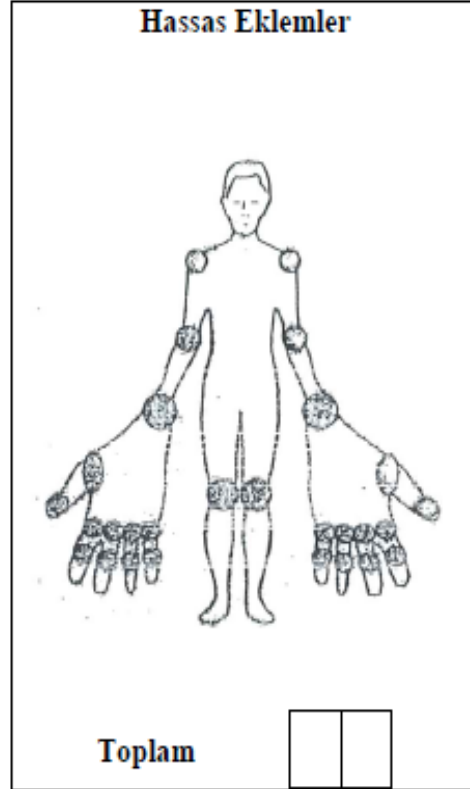
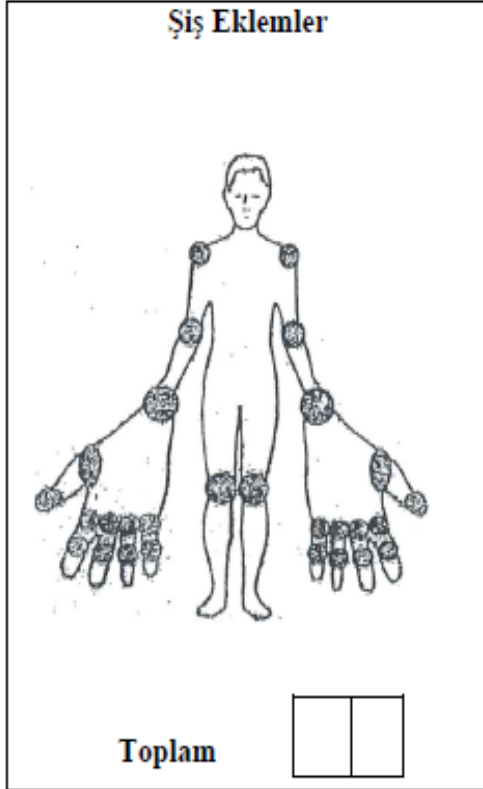
Ufak tefek bahçe işleri gibi işler yapabiliyor mu?

TOTAL=

TOTAL/20=

AĞRI

Ağrısı Yok Şiddetli Ağrı



SEDİM:

CRP:

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlendirmesi (HASTA)=

Aktif Değil Çok Aktif

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlenmesi (DOKTOR)(1-5)=

- 1= Asemptomatik
- 2= Hafif
- 3= Orta
- 4= İleri derece aktif
- 5= Çok ileri derece aktif