

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Cengiz ÖNER

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
GELİŞEN ASEPTOMATİK KARDİAK
LEZYONLARIN NONİNVAZİV
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. N. Gülten Coşkan

ESKİŞEHİR — 1990

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖN SOZ	1
GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	6
YÖNTEM VE GEREÇLER	19
BULGULAR	23
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	40
ÖZET	42
KAYNAKLAR	44

Ö N S Ö Z

Ankilozan spondilitli hastalarda gelişen asemptomatik kardiyak lezyonları noninvaziv yöntemlerle değerlendirmek amacıyla planladığımız çalışmamızın, bu konuda yapılacak çalışmalara katkısı olabileceğini umuyoruz.

Tezimin hazırlanmasında ve tüm araştırma görevliliğim sırasında bana bilgilerini aktaran, her konuda yardımcı olan sayın hocam Prof.Dr.Cengiz ÖNER'e şükranlarımı burada belirtmek isterim.

Ayrıca, yine tezimin hazırlanmasında aktif katkılarını esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr.Bilgin TİMURALP'e ve kardioloji bölümü mensupları ile istatistik bölümü başkanı ve araştırma görevlilerine teşekkürü borç bilirim.

G İ R İ Ő V E A M A Ç

Ankilozan spondilit, genellikle sakroiliak eklemlerden başlayıp assenden seyrederek tüm omurgayı ve bazı periferik eklemleri tutan kronik, enflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalık başlıca patolojiyi eklemler ve ligamentlerin yapışma yerlerinde göstermekle birlikte, diğer bazı organ ve dokularda da yerleşimi söz konusudur. Bu ekstraartiküler tutulumlardan biri de kardiak tutulumdur ki nadir görülmekle birlikte ciddi sorunlar doğurması açısından büyük önem taşır. Nitekim bazı araştırmacıların belirttiği gibi ankilozan spondilitli hastaların yarısında ölüm sebebini kardiovasküler ve serebrovasküler nedenler oluşturmaktadır(1,2).

Ankilozan spondilitte kardiak tutulumla ilgili literatüre geçen ilk çalışma 1936'da Mallory tarafından yapılmıştır. Mallory³, hem omurgasında hemde periferik eklemlerinde artriti olan ve aynı zamanda aort regürjitasyonu bulunan iki erkek hastaya ait kardiak nekropsisi bulgularını yayınlamıştır. Bu çalışmayla birlikte ankilozan spondilitin kalp tutulumuna neden olduğu düşüncesi güncellik kazanmış ve birçok araştırmacı klinikte konuya daha fazla ağırlık vermeye başlamıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda ankilozan spondilitin kalpte, sadece valvüler lezyonlara değil aynı zamanda çeşitli iletim bozukluklarına da neden olduğu görülmüştür.

Ayrıca Graham⁴ ve Smyth⁴ ankilozan spondilitte kalp büyümesi ve yetmezliğine ait patolojilerin gelişebildiğini ileri sürmüşlerdir.

Genel olarak aort valvinin mitral valve göre daha sıklıkla tutulduğu gösterilmiştir. Mitral ve aort lezyonlarının bir arada görülmeleri ise oldukça nadirdir (5,6,7).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, aort kapak lezyonuna ait klinik bulgu veren ankilozan spondilitli hasta sayısı oldukça az olmakla beraber nekropsi çalışmalarında % 20-30 oranında rastlanabilmektedir. Nitekim Davitson⁸ yaptığı nekropsi çalışmasında, olguların % 20 sinde aort valv lezyonu saptadığı halde, Bernstein⁹ ve arkadaşları 352 olgunun ancak 10'unda (%2.8) klinik olarak kapak lezyonu saptadıklarını bildirmişlerdir.

Ekokardiografinin kullanım alanına girmesiyle birlikte asemptomatik olan valv tutulumlarının klinik olarak belirlenme oranı artmıştır. Nitekim Labresh¹⁰ (1983) hastalarının % 31 inde, rucker¹¹ (1982) olgularının % 17 sinde aort valv tutulumunun bulunduğunu göstermişlerdir. Görüldüğü gibi bu oranlar, otopsi çalışmaları ile elde edilen sonuçlara oldukça yakındır.

Diğer taraftan yapılan klinik çalışmalar ankilozan spondilitli hastaların % 5-23 ünde iletim bozukluğu olduğunu göstermektedir (9,12,23). Bu iletim bozukluklarının çoğu dal blokları ve 1. dereceden atrioventriküler bloklar olup, genellikle asemptomatiktirler (12). Bazı çalışmalarda, tam kalp bloğu mevcudiyeti de gösterilmiştir. Bergfeld ve arkadaşları¹⁶, pace-maker uygulanmış bir seri hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, olguların %6,7 sinde, ankilozan spondilit bulunduğunu bildirmişlerdir.

Ankilozan spondilitli hastalarda karşılaşılan diğ^{er} bir kardiak sorun da,myokardiumda görülen lezyonlar ve bunların neden olduğu fonksiyonel bozukluklardır(11,17,18,19).

Kapak lezyonları ve iletim defektleri ile ilgili bilgilerimiz oldukça fazla olmakla birlikte myokard kökenli olaylar hakkında halen yeterli bilgiye sahip değiliz.konuyla ilgili olarak Takkenen¹⁷,55 ankilozan spondilitli hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada hastaların 35'inde kardiomyopati saptamış,çeşitli tetkikler sonucunda 6 hastadaki kardiomyopatinin,mevcut koroner kalp hastalığından,1 hastadaki kardiomyopatinin de kalsifiye aort valvülünden kaynaklanmış olabileceğini ileri sürmüştür.Ancak geri kalan 28 hastada kardiomyopati oluşturabilecek herhangi bir neden bulunmadığı için,bunların doğrudan doğruya ankilozan spondilitten kaynaklandığı düşüncesine varmıştır.

Ribeiro ve arkadaşları¹¹ ise,yine ankilozan spondilitli 28 olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında,olgulardan 5'inde anormal sistolik zaman intervalli,zayıf sol ventrikül kontraksiyonu saptamışlar ve bunu ankilozan spondilitin neden olabileceği kardiomyopatiye bağlamışlardır.

Ribeiro'nun çalışmasından yola çıkan Brewerton ve arkadaşları¹⁸ belli bir kalp rahatsızlığı,yada kardiorespiratuar semptomu bulunmayan 30 ankilozan spondilitli olgu üzerinde yaptıkları çalışmada,olguların 16sında sol ventrikülün erken diyastolik abnormalaritelerini göstermişlerdir.

Khan ve arkadaşları¹⁴ ise kardiak disfonksiyon tanımlamayan 20 ankilozan spondilitli olgu üzerinde yaptıkları ekokardiografik çalışmada,sistolik fonksiyonları normal bulurken,sağ ve sol ventrikül diyastolik fonk

siyonlarında kontrol grubuna göre istatiksels olarak anlamlı şekilde bozukluk tespit etmişlerdir.

Yine sun ve arkadaşları¹⁹ Doppler ekokardiografi ile 21 anki lozan spondilitli ve 21 kontrol olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta grubunun sistolik fonksiyonlarını normal buldukları halde diyastolik fonksiyonlarının kontrol grubuna göre istatiksels olarak anlamlı bir bozukluk gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Brewerton ve arkadaşları²⁰, yaptıkları otopsi çalışmasında histolojik olarak myokartta fibröz doku artışı saptamışlar ve diyastolik fonksiyon bozukluklarını buna bağlamışlardır.

Sonuç olarak söyleyebilirizki, gerek ekokardiografik gerekse postmortem çalışmalar, anki lozan spondilitli hastalardaki asemptomatik çeşitli tip kardiopatilerin küçümsenmeyecek bir oranda bulunduğunu göstermektedir. Gelişecek olan bu kardiopatilerin, özellikle solunum sorununu bulunan anki lozan spondilitli hastaların günlük yaşamlarını büyük ölçüde zorlaştıracakı yadsınamaz. Dolayısıyla bunların erken dönemde saptanarak gerekli önlemlerin alınması, ilerde oluşması mümkün komplikasyonların önlenmesi yönünden önem taşır.

Bu görüşten yola çıkarak, noninvaziv bir yöntem olan ekokardiografi ve elektrokardiografi ile anki lozan spondilitli hastalardaki asemptomatik kardiyak tutulumun nicelik ve niteliklerini araştırmayı amaçladık.

G E N E L B İ L G İ L E R

ANKILOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit, genellikle sakroiliak eklemlerden bilateral başlayıp ascendan seyrederek tüm omurgayı tutan kronik, progressif, yangısal bir eklem hastalığıdır(21).

Tarihçe:İskelet kalıntıları üzerinde yapılan araştırmalar hastalığın M.Ö 3000 yıllarından beri var olduğunu, insanlardan başka timsah, maymun, at gibi diğer memeli türlerinde de bulunduğunu göstermiştir(22).

Hastalığın geniş bir biçimde tanımlanması ilk kez 1695 de Bernard Conner tarafından yapılmıştır. Hastalık rhomatoid spondilitis, Paker Back, Pelvo Spondylitis Ossificans, Bechterew hastalığı, Marie-Strumpell hastalığı, spondylitis Rhizomelica gibi terminolojik adlarla da anılmaktadır. Ancak dünya romatizma cemiyeti "Ankilozan Spondilit"deyimini benimsemiş ve tanı kriterlerini de bildirerek hastalığı ayrı bir antite olarak ilan etmiştir(22).

Etyoloji:Ankilozan spondilitin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Hastaların % 96-98'ında, bir histokompatibilite antijeni olan HLA B₂₇ nin pozitif olması, genetik bir geçişi düşündürmüştür. Bugün en geçerli görüş, hastalığın HLA B₂₇ genetik bozukluğu gösteren kişilerde çeşitli eksojen etkenlere bağlı olarak geliştiği varsayımdır. Hastalığın genel popülasyonda görülme sıklığı % 1-2 arasındadır(23).

Klinik:Ankilozan spondilit genellikle genç erkek

lerde görülen bir hastalıktır. kadın erkek oranı 1/9 dur. Başlangıç yaşı 15-35 yaş arasındır. Hastalık çoğu kez sinisi olarak başlar. İlk yakınmaları, özellikle sabahları yataktan kalkarken oluşan tutukluk ile bel ve kalça yöresindeki ağrılardır. Hastalar yataktan çıkıp biraz hareket ettikten sonra şikayetlerinin azaldığını belirtirler. Zaman zaman sağ, zaman zaman sol tarafa lateralize syatalji tarzındaki yakınmalar hastalık için oldukça tipiktir. Klasik tutuluşun yanısıra olguların % 20 sinde hastalığın kalça ve omuz gibi çevresel eklemlerden veya Achill tendinit'i şeklinde topuklardan başladığı bilinmektedir. Hatta hastalığın ilk önce gözde anteriör üveit ile başlayıp sonradan sakroiliak bulguların ortaya çıkması ile geliştiğine dair yayınlar da vardır(25). Klasik olarak sakroiliak eklemlerden başlayan olgularda sakroiliak eklemler palpasyonla hassastır. Eklemdeki akut sinovit'e bağlı olan bu hassasiyet sakroiliak eklem kompresyon denetleri ile desteklenebilir. Bazen hiçbir klinik bulgu bulunmadan alınan bir radyografide görülen sakroileitis hastalığın ilk göstergesi olabilir. Hastalık daha sonra omurgaya atlar. Bu durumda sabah tutukluğu gittikçe artar. Önce belde paravertebral kaslarda spazm görülür, belin lordozu azalarak zamanla plato görünümü ortaya çıkar. Başta ekstansiyon olmak üzere bel hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkar(24).

Hastalık dorsal vertebralara atlayınca dorsal kifoz artar ve buna bağlı olarak sırt ağrıları meydana gelir. Kostavertebral ve manibriosternal eklemler tutulduğu zaman göğüs ekspansiyonu, fonksiyonel rezidüel volüm ve vital kapasite azalır, zamanla göğüs solunumunun yerini diyafrağmatik solunum alır(24,25,26).

Servikal tutulum hastalığın ileri devre lezyonu olup baş anterior fleksiyonda fikse olur, boyun hareket

leri tümü ile sınırlanırlar. Gene servikal tutulum kol lara, omuzlara ve başa yayılan ağrılara yol açabilir(26).

Çevresel eklemler arasında en sık tutulan kalça ve omuz eklemleridir. Zamanla bu eklemlerde ileri derecede hareket kısıtlanması ile karakterize ankiloz gelişmesi ne, vertebral kolonda oluşan deformitelerin eklenmesi so nucunda ankilozan spondilit için oldukça tipik bir görü nüm ortaya çıkar(23,24,26).

Diz ve ayak bileği eklemleri daha az sıklıkla tutu lurken küçük distal eklemlerin tutulması nadirdir(24). Kısa süreli sabah tutukluklarına ilaveten eklemlerin şişlik ve ısı artması gibi bulguları romatoid artriti anımsatırsada, buradaki eklem tutulmalarının hemen dai ma asimetric olması karakteristiktir(27).

Ankilozan spondilitte hastalık eklem dışı bazı or ganlarda da yerleşim gösterme özelliğindedir. kalp, göz, böbrek ve akciğerler belli başlı ekstraartiküler tutu lum alanlarıdır(23,28,33).

Anatomopatoloji: Hastalığın başlangıç yeri sakroili ak eklemlerin 2/3 alt bölümü olup çoğukez bilateral ola rak gelişir(22,23,24,25,26). Daha sonra assendan bir gi dişle vertebral kolonda apofizyal ve kostovertebral ek lemler olaya katılırlar(26). Zamanla omur gövdeleri ara sında oluşan annulus ve ligament kalsifikasyonları (sin desmofitler) omurları birbirine kaynaştırır(24).

Omurga dışında bazen proksimal büyük eklemler, na dirende küçük periferik eklemler hastalığa tutulurlar(24).

Ankilozan spondilitte eklem dışı patolojilere sık lıkla göz, kalp, böbrekler ve akciğerlerde rastlanır(23, 28,33).

Ankilozan spondilitli hastaların %10-20 sinde tek

tarafli anterior uveit ortaya çikabilir. Tekrarlayan uveitler katarakt oluşumuna neden olabilirler(24).

Ankilozan spondilitte solunum sistemi olaya hem toraks hemde akciğer dokusu yönünden katılım gösterir. Akciğerlerin üst loblarında bilateral, irregüler üst lob fibrozu gelişmesi sonucunda meydana gelen kistik değişiklikler, öksürük ve hemoptiziye sebep olabilirler(23).

Amiloidoz, ankilozan spondilitin nadir bir komplikasyonu olup, rekürren enflamasyonlar sonucunda geliştiği ileri sürülmüştür(23,28).

Labaratuvar bulguları: Ankilozan spondilitte labaratuvar bulguları oldukça sınırlıdır. Kan tetkikleri non spesifiktir(29). Eritrosit sedimentasyon hızı hastaların % 80 inde yüksek olmakla birlikte normal de olabilir(22, 23). Rhomatoid faktör testleri genellikle negatif olmakla beraber, normal popülasyonda olduğu gibi(% 5-10) pozitif olabilir(23,26). Hafif bir hipokrom anemi bulunabilir(23). Akut ataklarda lökositoz görülebilir(26). Kas enzimleri, karaciğer fonksiyon testleri ve serum proteinleri normal olup bazen minimal gamma globulin yüksekliği görülebilir(29). Alkalin fosfataz, aktif kemiksel ankiloz sonucu hafif yükselebilir(34). Synovyal sıvı yangısal niteliktedir(26).

Ankilozan spondilit için en tipik labaratuvar bulgusu HLA B₂₇ pozitifliği olup, hastalarda görülme oranı % 96-98 dir.

Radyolojik bulgular: Ankilozan spondilitte sıklıkla rastlanan ilk radyolojik bulgu, iki tarafli sakroileit'tir. Sakroileit, kendini önce eklem aralığında yalancı genişleme, konturların silikleşmesi ve subkondral osteoporoz ile gösterir. Daha sonra yenikler ve paraartiküler skleroz meydana gelir. Bunları takiben önce fibröz

sonra osseoz ankiloz oluşur(21,29,30)..

Vertebralardaki ilk bulgular yan grafilerde görülen kareleşmedir.Longitudinal ligament kalsifikasyonunun ve annulus fibrozis kalsifikasyonunun bir göstergesi olan sindesmofitler ankilozan spondilit'te oldukça karakteristik bir görüntü verirler.Ancak ileri dönemde bu sindesmofitlerin kaynaşması ile oluşan bambu omurga ankilozan spondilit için gerçekten patognomonik bulgudur(23).

Apofizer eklemlerin başlangıçtaki radyolojik bulguları,erezyonlar ve osteoporozdur.Bunları skleroz ve ankiloz izler.Apofizer eklemlerin bilateral ossifikasyonu ile interspinöz ligament kalsifikasyonları,ön-arka radyografilerde "üçlü ray"görünümünü oluştururlar (26,27).

Radyolojik olarak,omuz ve kalça eklemlerinde zamanla erezyonlar ile diffüz daralma meydana gelip,ankiloza gidiş görülebilir(29).

Tanı kriterleri:Ankilozan spondilit için tanı kriterleri ilk kez 1961 yılında,Roma'da formüle edildi. 1966 yılında,Newyork'da yapılan bir sempozyumda bu kriterler modifiye edilerek bugünkü şeklini almıştır(31).

Ankilozan spondilit'te ARA kriterleri:

Klinik kriterler:

- 1-Omurganın anterior fleksiyonunun kısıtlılığı(Schober'e göre 4 cm den az)
- 2-Low back pain hikayesi veya mevcudiyeti
- 3-Göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha düşük olması

Radyografide sakroileitisin derecelendirilmesi:

- 0- Normal
- 1- Şüpheli değişiklikler
- 2- Kesin değişiklikler, erezyonlar, skleroz
- 3- Erezyonlar, skleroz, eklem genişliğindeki değişiklikler ve kısmi ankilozla karakterize mikst durum
- 4- Total ankiloz

kesin ankilozan spondilitis:

- Bilateral sakroileitis ve tipik spondilitis
- Bilateral grade 3-4 sakroileitis ve klinik kriterlerden biri
- Bilateral grade 2 veya unilateral grade 3 yada 4 sakroileitis ve 1.klinik kriter veya 2nci ve 3üncü klinik kriter beraberliği

Olası ankilozan spondilitis:

Herhangi bir klinik kriter olmaksızın, grade 3 yada 4 bilateral sakroileit

Tedavi: Ankilozan spondilitli hastaların tedavisine başlarken, kendilerine hastalık hakkında, mutlaka yeterli bilginin verilmesi gerekir. Yıllarca sürecekteden bıkması telkin edilerek, uygulanacak programın aksamadan sürdürülmesi gereği, nedenleri ile birlikte anlatılmalıdır(32).

Hastanın iş yeri ve yaşam koşulları duruma göre düzenlenmelidir. Devamlı oturarak veya ayakta durarak yapılması zorunlu işlerden kaçınması ve yeteri kadar dinlenmesi önerilir.

Ankilozan spondilit tedavisini 1-Akut başlangıç ve akut atakların tedavisi, 2-kronik ve subakut dönem tedavisi olarak iki bölüme ayırabiliriz.

Akut başlangıç ve akut atakların tedavisi:

Akut başlangıç ve ataklarda mutlak yatak istirahati ve lokal istirahat gerekir.Hastalar düzgün bir yatağa yatırılır.boyun yöresine ve bel altına ince bir yastık konur.Bu dönemde FTR ajanlarının ve terapatik egzersizlerin uygulanması doğru değildir.Hastaların şikayetlerini azaltmak amacı ile,hasta hekim ilişkisine göre seçilecek,steroid olmayan antienflamatuar ajanlar, ağrı kesiciler,myorelaksanlar ve enfeksiyon mevcudiyetinde antibiyotikler verilir.sistemik steroid uygulamasının ankilozan spondilit tedavisinde pek yeri olmamakla birlikte,organ tutulumu söz konusu olan olgularda (göz,kalp vs.)endikasyon kazanabilir.

Subakut ve kronik dönem tedavisi:

Akut dönem atlatıldıktan sonra,hastalar rahatlar rahatlamaz egzersiz programı ve fizik tedaviye başlanabilir.Bu dönemlerde tedavinin temeli aktif mobilizasyondur.Eklemler hareket açıklığı ile göğüs ekspansiyonunun arttırılması veya korunması ve düzgün bir postür sağlanması için,solunum,postür ve germe egzersizleri verilir.Hastaya bunları ev egzersiz programı halinde yaşam boyunca yapmasının gereği anlatılır.

kaplıca tedavisi ve su altı egzersizleri de hastaya büyük yarar sağlar.

Kas gerginliklerinin giderilmesi,hareket açıklığının korunması ve deformitelerin önlenmesinde fizik tedavi ajanları,masaj ve terapatik egzersizler büyük yarar sağlar.

Subakut ve kronik dönemde de hastalar,steroid olmayan antienflamatuarlar ve myorelaksanlara ihtiyaç duyabilirler.Hastalığın ileri dönemlerinde deformitelerin

düzeltilmesi amacı ile, gerektiğinde cerrahi tedaviye başvurulabilir.

Ankilozan spondilitte kalp: Kalp, vücudun en hareketli ve hareketi devamlılık gösteren organıdır. Bütün bir yaşam boyu emmebasma tulumu gibi çalışır. Bu görevini atrium ve ventriküllerin sistol ve diastolü sırasında myokarda oluşan kasılma ve gevşeme fonksiyonu ile sağlar. Bu sürekli hareketler kalp boşluklarının birbirine ve komşu buldukları organlara göre konumu bozulmadan devam eder. Bunu sağlayan iki anatomik yapı vardır. Bunlardan biri kalbi dıştan çevreleyip tutan ve onu göğüs içinde komşu organlara ve göğüs kafesine bağlayan perikard, diğeri de kalbin bağ dokusundan yapılmış, iç iskeletini oluşturan santral fibröz yapısıdır (34,35).

Kalbi dört odacığa ayıran, hemen hemen birbirine dik konumda olan iki düzlem mevcuttur. Bunlardan biri atriumları ventriküllerden ayıran, atrioventriküler kapakların üzerinde bulunduğu yapıdır. Diğeri de sağ atrium ve ventrikülü sol atrium ve ventrikülden ayıran yapıdır. Bu iki düzlemin birbiri ile kesiştiği bölge ve uzantıları oldukça yoğun bağ dokusu hücrelerinden yapılmıştır ve santral fibröz yapıyı oluşturur. Santral fibröz yapının fibroelastik uzantıları sağ kalbe doğru devam ederek triküspit annulus fibrozusunu ve triküspit yaprakçıklarını, sol kalbe uzanarak mitral annulus fibrozusunu ve mitral yaprakçıklarını meydana getirirler. Ventriküler septumun atrioventriküler kapaklara komşu üst bölümü olan membranöz septum da santral fibröz yapının uzantılarından oluşmuştur. Atrioventriküler düğümden ayrılan his demeti membranöz ventriküler septum içinde ilerliyerek iner ve müküler septuma ulaştığı yerde sağ ve sol dallara ayrılarak septumun iki

tarafında sağ ve sol ventriküle yayılır(34,35).Atrio - ventriküler kapaklar,aort kapağı ve interventriküler ileti sistemi santral fibröz yapı ile yakından ilişkili olduğundan santral fibröz yapıdaki patolojilerden etkilenirler(35).

Myokardium,içte uzunlamasına,orta katta sirküler, dışta oblik uzanan kas kolonları ile bu kolonların arasındaki aralıkları doldurmuş bağ dokusundan ibarettir. Bu bağ dokusu dışta subperikardial bağ dokusu,içte subendokardial bağ dokusu ile devam eder(34).

Özellikle bağ dokusu hastalığı olarak bilinen ankilozan spondilit,eklem tutulumu yanında yukarıda da belirtildiği gibi zengin bağ dokusu içeren kalpte de yerleşim gösteren bir hastalıktır.

Klasik bilgilere göre ankilozan spondilitte kardiyovasküler tutulum oranı,onbeş yıllık hastalık hikayesi olanlarda % 3,5 iken,otuz yıl ve daha fazla süredir şikayeti olanlarda % 10 a kadar yükselmektedir.Hastalığın şiddetli seyretmesi,sistemik belirtiler vermesi ve periferik eklem tutulumu ile beraber olması durumunda kalp ve kalp kapağı tutulma oranı da artmaktadır(23,36).

Aort yetmezliği,kardiomegali ve kardiyak iletim bozuklukları en sık rastlanan kardiyak komplikasyonlardır. Mitral regürjitasyonu ve perikardit daha nadir olarak görülür(23).

Ankilozan spondilitte aort duvarında meydana gelen enflamasyon,fibroblastik cevap içerisinde yoğun adventisyal skar ve intimal fibröz proliferasyon olaylarına sahne olur.Yoğun adventisyal skar dokusu aort kapak tabanının alt tarafına doğru uzanarak ankilozan spondilit için karakteristik olan subaortik fibröz halkayı oluşturur. Nitekim ankilozan spondilitli hastalarda gözlenen aort yetmezliği çoğunlukla bu patolojik olaylar sonucunda

meydana gelen aort kuspitlerindeki kısıalma, kalınlaşma ve yer değiştirmeden kaynaklanmaktadır(37).Diğer ta - raftan subaortik fibröz köprü mitral kapağın anterior yaprağının tabanına ilerler, burada meydana getirdiği değişikliklerle mitral regürjitasyona sebep olur. Mitral regürjitasyon, aort regürjitasyonuna göre nadir görülen bir olaydır ve daha hafif seyreder. Yine nadiren mitral ve aort regürjitasyonu birlikte görülebilir(23).

Oluşan fibröz skar dokusunun, ventriküler septuma ilerliyerek his demetlerini etkilemesi sonucunda, çeşitli tip ve derecelerde iletim bozuklukları meydana gele bilmektedir(36,37).

Ankilozan spondilitlilerde klinik olarak perikardit tanısına nadiren rastlanırsa da yapılan nekropsi çalışmalarında, perikard boşluğunda kronik fibröz obliterasyona oldukça sık rastlandığını göstermiştir(36).

Ankilozan spondilitte myokard lezyonları nonspesifik olup, perivasküler lenfositik infiltrasyon, fibrozis ve artmış müsinoz yapıdan ibarettir. Bu fibröz doku artışı ventriküler relaksasyon bozukluğuna yol açar(11, 17,36).

Ankilozan spondilitli hastalarda, herhangi bir nedenle açıklanamayan kalp büyümesi, sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu oldukça sık rastlanan patolojilerdendir(11,17).

Ekokardiografi ile sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi: Sol ventrikül performansının saptanabilmesi için kullanılan başlıca değerler fraksiyonel kısıalma(fractional shorteninig) ve ejeksiyon fraksiyonu(ejection fraction)dur(16,35). Ekokardiografi ile bu değerler kolaylıkla belirlenebilmektedir.

Fraksiyonel kısıalma, sol ventrikül minör aks boyu-

tunun sistol sırasında kısıalma yüzdesidir(36).

$$FK : \frac{D\check{C}-S\check{C}}{D\check{C}} \times 100$$

FK :Fraksiyonel kısıalma

DÇ :Diastol sonu çap

SÇ :Sistol sonu çap

Ejeksiyon fraksiyonu,sol ventrikül atım volümünün (kardiak output)diyastol sonu volümüne oranıdır(36).

$$EF : \frac{DV-SV}{DV} \times 100$$

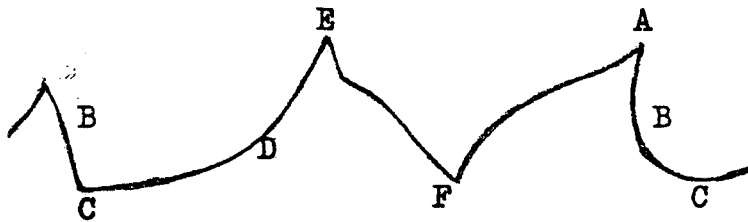
EF :Ejeksiyon fraksiyonu

DV :Diyastolik volüm

SV :Sistolik volüm

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, M Mode ekokardiografi ile E-F eğimi ölçülerek, Doppler ekokardiografi ile A/E oranı saptanarak değerlendirilebilir.

M Mode ekokardiografi ile saptanan mitral valv anterior yaprağının açılması,kapanması ve kanın valv içinden geçişi gibi fizyolojik olayları içeren normal hareketler A dan F e kadar harflerle adlandırılmıştır.Bu olaylar sırasında posterior mitral yaprak ise karşı tarafta,anterior yaprağın aynadaki imajı gibi hareket eder(35,45). (Şekil 2)



Şekil 2

Mitral kapağın ön yaprakçığı sol ventrikül diyastolünün başlangıcından(D noktası)hemen sonra hızla öne doğru açılır ve "E" noktasında maksimum açılış noktasına(göğüse en yakın nokta)vardıktan sonra yine oldukça hızlı bir şekilde "F" noktasında biten kısmi bir kapanış hareketi (göğüs duvarından geriye doğru uzaklaşma hareketi)çizer.Bunu takiben atrial kontraksiyon sırasında mitral ön yaprakçığı tekrar öne doğru bir açılış hareketi yaparak "A" noktasına ulaşır ve hemen geriye doğru uzaklaşarak "B" noktasına varır.Burada ventrikül sistolü başlar(35,38).

Mitral yaprakçıklarının sistol ve diyastoldeki hareketlerinin şekli,amplitüdü ve bilhassa diyastoldeki hareket hızı ölçülerek önemli teşhis kriterleri elde edilir.En çok kullanılan ölçüm "E-F"noktaları arasındaki hareket hızıdır.Normalde "E-F"eğiminin hızı ortalama 40-150 mm/sn dir(35).Mitral valve ait E-F eğiminde bir azalmanın saptanması,mitral valvin tutulmasını veya sol ventrikül kompliansındaki azalmayı gösterir.komplians (genişliyebilme yeteneği)fibrozis ve hipertrofi sonucu azalabilir(38).

Doppler ekokardiografi:kanın kalp içindeki turbulans ve hızını ortaya koyan bir yöntemdir.Hareket halindeki eritrositlere ulaşan ultrasaund dalgaları geri yansıırken bir frekans kayması oluşur.Bu frekans kayması ayrıca analiz edilerek grafik ve ses halinde yansıtılır (35,39).

A/E oranı diyastolik fonksiyonlarda bir değişkendir.

E peak gradient:mitral kapağın ilk açılması anında (erken diyastolde)atriumdan ventriküle dolankanın hızıdır.

A peak gradient:Atrial sistolde mitral kapaktan geçen kanın hızıdır.

Diyastolik komplians normalise A dalgası E den küçüktür. Diyastolik performans bozulupta, komplians azalırsa erken doluştaki E dalgası giderek küçülür, A dalgası ise büyür, böylece oran bir'e yaklaşır.

Bu göstergelerin ışığında A/E oranınının saptanması ventrikül komplians ve performansında önemli bilgilerin elde edilmesini sağlar.

Y Ö N T E M V E G E R E Ç L E R

Çalışmamız, 1/5/1989 - 15/1/1990 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve kesin ankilozan spondilit tanısı almış 30 hasta ile 25 sağlıklı kontrol olgusu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu tamamen erkek bireylerden oluşuyordu. Her iki gruptan elde edilen değerleri daha sağlıklı bir biçimde karşılaştırabilmek için yaş ortalamalarını birbirine yakın tutmaya çalıştık. Nitekim olguların yaşları, hasta grubunda 25-57 (ort. 37,7), kontrol grubunda ise 23-60 (ort. 37,2) idi.

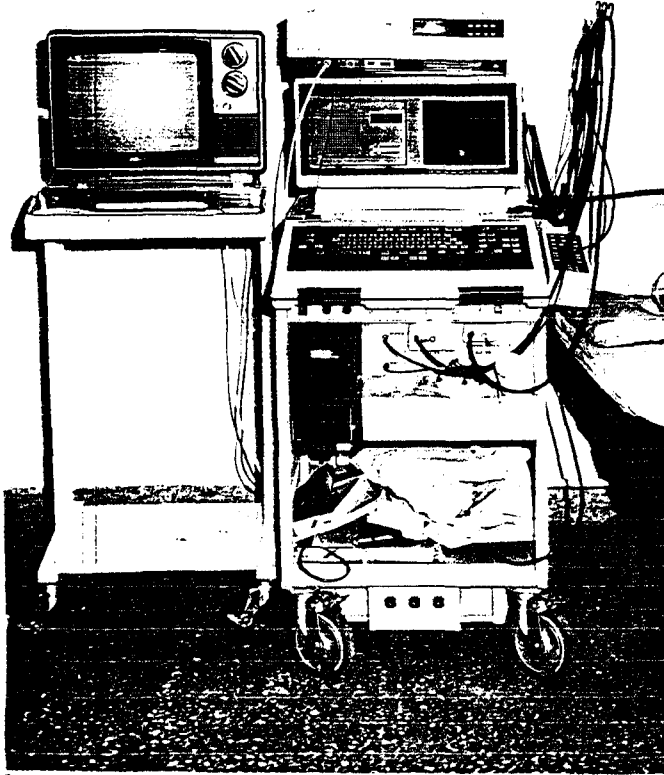
Araştırma için ele alınan tüm olgularda standart araştırma yöntemleri uygulandı. Tüm olguların detaylı anamnezi alındı, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapıldı. Buna göre hipertansiyon, diabet, anemi ve ankilozan spondilit dışında belli bir nedene bağlı kalp hastalığı saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Yine bu arada bazı teknik nedenlerle ekokardiografik görüntüsü net ve kesin elde edilemeyen 4 hasta çalışmaya alınmamıştır.

Laboratuvar tetkiki olarak olgularımızda hemoglobin, hematokrit, eritrosit, sedimantasyon hızı, açlık kan şekeri, CRP, total lipit, protein elektroforezi, Ig G, IgA, IgM seviyeleri ile idrar tetkikleri yapıldı. Stan

12 derivasyonlu elektrokardiogramları, telekardiogramları alındı ve ekokardiografik incelemeleri yapıldı.

Tüm olgularda kardiyotorasik oran hesaplandı. Bunun için telekardiogramda vertebraların ortasından geçen bir eksen tayin edildi. Bunun sağında ve solunda en geniş kalp ve akciğer gölgeleri saptanarak buralardan ek sene birer dikme inildi. Kalbe ait dikmelerin toplamının akciğerlere ait dikmelerin toplamına oranı alınarak 0,50 den daha küçük değerler normal kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiografik incelemelerinde Toshiba SSH 60 A model iki boyutlu Doppler'li ekokardiografi cihazı kullanıldı(Şekil 1).



Şekil 1

Ekokardiografi için olgular sol semilateral pozisyonunda yatırıldı. Transdüser ile deri arasına iletimin tam olabilmesi için ultrasonik jelli sürüldü. Kalp uzun eksen görüntüsü alındıktan sonra mitral kapak uçlarından geçen bir kesitle M Mode görüntü elde edilerek mitral kapağın anterior yaprağının E-F eğimi, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri cihaz tarafından otomatik olarak verildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiografi Derneğinin (ASE) kriterlerine uygun yapıldı.

Yine "Continous wave Doppler" transdüseri kullanılarak mitral kan akımının tam ve kesin maksimal velositede sınırları saptandı. Mitral kapaktan sol ventrikül doluş yoluna akan kanın Doppler kayıtlarında erken doluşta E peak, atrial sistol fazında ise A peak değerleri elde edildi. Peak velositeler ve gradientler cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü, bilahare kayıt edildi.

Tüm ölçümler sırasında hata doğurması olasılığını ortadan kaldırmak için mitral ve aort kapaklarında kaçak bulunup bulunmadığı özenle ve dikkatle araştırıldı.

Önce her iki gruptan elde edilen ekokardiografik bulgular istatistiksel karşılaştırılmaya tabi tutuldu. Daha sonra hasta grubuna ait ekokardiografik bulguların hastalık süresi ve hastaların yaşı ile ilişkisi bulunup bulunmadığı araştırıldı. Kontrol grubundan elde ettiğimiz en düşük E-F değerini alt sınır aldık ve hasta grubunda, bu sınırın altında saptadığımız E-F değerlerini patolojik kabul ettik. Bunları takiben hasta grubunu, E-F eğimlerinin patolojik olup olmasına göre iki guruba ayırarak bu iki grup arasında A/E oranını karşılaştırdık.

Ayrıca hastalarda herhangi bir enfeksiyon durumunun bulunup bulunmadığını değerlendirmek için lökosit

sayımı yaptırđık. Bu sayımlar sonucunda enfeksiyon gös tergesi olarak kabul ettiğimiz mm³de 10000 in üzerinde lökosit saptadığımız hastalarla 10000 in altında lökosit saptadığımız hastaları iki ayrı grupta topladığık. Olası bir enfeksiyon durumunun ekokardiografik değerler üzerinde etkisinin bulunup bulunmadığını istatistiksel olarak araştırmaya çalıştık.

İstatistiksel analizlerde korelasyon analizi ve t testi kullanıldı(38).

B U L G U L A R

Çalışmaya aldığımız 30 anki lozan spondilitli hasta grubunun hiçbirinde hipertansiyon, anemi, diabet, belirgin kalp hastalığı hikayesi yoktu. Yapılan tüm fizik ve laboratuvar tetkiki sonuçları da bu patolojilere ait herhangi bir bulgu ortaya koymadı. Hastalarımıza ait rutin laboratuvar bulguları tablo 1 de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu tamamen erkeklerden oluşuyordu. Olguların yaşları, hasta grubu için 25-57 (ort. 37,7), kontrol grubu için 23-60 (ort. 37,2) idi. Yaş ortalamaları istatistiksel olarak belirgin uyum içersindeydi.

Hasta grubunun yapılan elektrokardiografik tetkiklerinde, iki hastada iletim bozukluğu tespit edildi (%6,6). Bunlardan birinde sol anterior hemiblok ve $V_{1,2,3}$ de nonspesifik ST-T değişiklikleri, diğerinde ise sol dal bloğu, nadir ventriküler ekstrasistol, AVR, $V_{5,6}$ da nonspesifik ST-T değişikliği ile sınırdaki P pulmonale tespit edildi.

Bütün hastalarda kardiyotorasik oran 0,50 den küçük olarak bulunmuştur. Hiçbirinde telekardiograma ait kardiyak büyüme mevcut değildi.

Araştırmaya aldığımız 25 kontrol olgusunun hiçbirinde kardiyopatiye ait hikaye ve fizik bulgu yoktu. Elektrokardiogramlarında da patoloji tespit edilmedi.

Hasta grubuna ait bireylerin çeşitli parametrelerini içeren ekokardiografik bulguları tablo 2 de, kontrol

grubuna ait bireylerin ekokardiografik bulguları ise tablo 3 de gösterilmiştir.

Bağımsız iki gruptaki tüm bu verilerin ortalamaları istatikselsel olarak karşılıklı değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Bağımsız iki gruptaki ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin karşılaştırılmasında:

Grup	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
Hasta	30	0.66	0.09	0.02
Kontrol	25	0.66	0.09	0.03

Test ist(t):0.18 SD:53 P > 0.05 ns
İstatikselsel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bağımsız iki gruptaki fraksiyonel kısalma değerlerinin karşılaştırılmasında:

Grup	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
Hasta	30	0.37	0.06	0.01
Kontrol	25	0.38	0.07	0.01

Test ist.(t):-0.38 SD:53 P > 0.05 ns
İstatikselsel anlamlı fark bulunmamıştır.

Bağımsız iki gruptaki A/E değerlerinin karşılaştırılmasında:

Grup	n	Ortalama	s.Sapma	S.Hata
Hasta	30	0.73	0.55	0.09
Kontrol	25	0.56	0.21	0.04

Test ist.(t):1.65 SD:53 P > 0.05 ns
İstatikselsel anlamlı fark bulunmamıştır.

Bağımsız iki gruptaki E-F eğimi değerlerinin karşılaştırılmasında:

Grup	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
Hasta	30	100.20	31.27	5.71
Kontrol	25	121.56	23.02	4.60

Test ist.(t):-2.86 SD:53 P < 0.01
İstatiksel önemli farklılık mevcuttu.

Bağımsız iki gruptaki E peak gradient değerlerinin karşılaştırılmasında:

Grup	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
Hasta	30	2.13	0.77	0.14
Kontrol	25	2.44	0.82	0.16

Test ist.(t):-1.42 SD:53 P > 0.05 ns
İstatiksel önemli bir fark bulunmamıştır.

Bağımsız iki gruptaki A peak gradient değerlerinin karşılaştırılmasında:

Grup	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
Hasta	30	1.30	0.60	0.11
Kontrol	25	1.28	0.54	0.10

Test ist.(t):0.13 SD:53 P > 0.05 ns
İstatiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Görüldüğü gibi bağımsız iki grup arasında hastalık lehinde sadece mitral kapak anterior yaprağının E-F eğiminde istatiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır.

Hasta grubumuza ait ekokardiografik verilerle yaş arasında korelasyon analizi uyguladık.

A/E.....	r: 0.500 ^{xx}	P < 0.01
Ejeksiyon Fraksiyonu....	r: 0.050	P > 0.05
Fraksiyonel Kısalma.....	r: 0.170	P > 0.05
E-F Eğimi.....	r: -0.370 ^x	P < 0.05
E peak gradient.....	r: -0.112	P > 0.05
A peak gradient.....	r: 0.464 ^{xx}	P < 0.01

Yaptığımız bu korelasyon analizi sonucunda hastaların yaşının, A/E oranı ile A peak gradient üzerine çok önemli düzeyde, E-F eğimi üzerine ise daha az derecede önemli düzeyde etkili olduğu tespit edildi.

Hasta grubumuza ait ekokardiografik verilerle hastalık süresi arasında bir korelasyon analizi uyguladık.

A/E.....	r: 0.549 ^{xx}	P < 0.01
Ejeksiyon Fraksiyonu....	r: 0.171	P > 0.05
Fraksiyonel Kısalma.....	r: 0.183	P > 0.05
E-F Eğimi.....	r: -0.358 ^x	P < 0.05
E peak gradient.....	r: -0.094	P > 0.05
A peak gradient.....	r: 0.347	P > 0.05

Yaptığımız bu korelasyon analizi sonucunda hastaların hastalık süresinin, E-F eğimi ve A/E oranına önemli derecede etkili olduğu saptandı.

Kontrol grubumuza ait en düşük E-F eğimi değeri olan 90mm/sn'yi alt sınır olarak aldık. Hasta grubunda bu sınırın altında E-F eğimi değerine sahip olan 13 olgu tespit ettik (%43). Düşük E-F eğimine sahip 13 olgu ile diğer 17 olgunun A/E oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında:

n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
13	0.946	0.738	0.205
17	0.543	0.228	0.055
Test ist.(t): 2.33		SD: 28	P < 0.05

İstatiksel olarak anlamlı bir fark elde ettik.

Çalışmamız esnasında hastalarımızı BK miktarlarının 10000/mm³ ün üzerinde veya altında olmasına göre iki gruba ayırarak ,heriki gruptaki hastaların ejeksiyon fraksiyonları,fraksiyonel kısalmaları,E-F eğimleri,A peak gradientleri,E peak gradientleri A/E oranlarının ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiki öneme haiz bir fark tespit edilemedi(Tablo A).

Parametre	BK 10000 üzerinde n:9	BK 10000 altında n:21	P
Yaş	37.88	37.61	P > 0.05
Hastalık Süresi	9.66	11.33	P > 0.05
Ejeksiyon fraksiyonu	0.67	0.65	P > 0.05
Fraksiyonel kısalma	0.39	0.36	P > 0.05
E-F eğimi	107.56	93.14	P > 0.05
E peak gradient	2.22	2.04	P > 0.05
A peak gradient	1.22	1.33	P > 0.05
A/E oranı	0.52	0.82	P > 0.05

Tablo A

Hasta sıra no	Cinsi yet resi	Hasta lık sü resi (Yıl)	Yaş	Sedim. hızı (mm/h)	BK (mm ³ de)	Hb (gr/dl)	Htc (%)	AKŞ (mg/dl)	Albu min (%)	α_1 Globu lin (%)	α_2 Globu lin (%)
1	E	10	35	40	8600	13.6	42	62	54	4	12
2	E	10	41	60	8900	11.4	39	80	59	4	8
3	E	10	36	40	10300	15	44	79	57	3	10
4	E	18	51	8	7100	13.4	43	66	58	3	11
5	E	33	54	22	9900	15.3	44	93	57	5	9
6	E	11	34	30	11100	13.3	42	70	53	4	12
7	E	19	35	65	7000	12.9	38	75	51	3	12
8	E	13	36	60	8200	13.6	48	65	52	4	12
9	E	26	56	12	18600	15.6	46	100	62	3	5
10	E	4	27	50	2800	12.4	38	73	54	3	13
11	E	8	36	26	8300	14	43	70	51	3	11
12	E	4	28	80	9500	14.3	42	71	52	3	13
13	E	3	25	45	6500	11.5	39	72	55	2	10
14	E	18	40	10	6700	15.1	41	78	60	2	7
15	E	24	44	10	8500	15.9	44	100	61	2	10
16	E	5	31	10	10800	15.5	42	62	60	3	8
17	E	5	33	10	4300	14.2	41	72	52	5	10
18	E	3	32	30	9600	14	42	77	44	7	15
19	E	5	31	25	10200	16.8	44	88	48	6	16
20	E	2	36	16	6500	15.4	43	96	52	4	9
21	E	12	39	28	11100	13.2	39	76	53	5	12
22	E	30	57	50	9300	14	42	72	52	4	10
23	E	5	34	50	10400	13.3	40	85	55	3	9
24	E	16	38	82	10600	12.6	39	70	60	3	11
25	E	12	30	50	8700	14.1	42	100	56	5	11
26	E	12	30	62	6700	14	42	65	54	4	11
27	E	10	34	76	11000	11	34	49	55	5	11
28	E	15	40	40	8600	13	42	79	54	4	9
29	E	15	42	60	9000	13.4	41	80	49	4	12
30	E	5	38	84	7900	14.2	42	84	49	4	9

TABLO I

HASTA SIRA NO	FRAKSİYONEL KISALMA (%)	EJEKSİYON FRAKSİYONU (%)	B-F EĞİMİ (mm/sn)	B PEAK GRADİENT (mm/Hg)	A PEAK GRADİENT (mm/Hg)	A/B ORANI
1	40	70	43	1	1	1
2	36	66	96	2	2	1
3	40	58	162	2	1	0.5
4	35	70	90	2	1	0.5
5	42	69	48	1	3	3
6	43	74	111	2	1	0.5
7	31	57	73	3	2	0.66
8	36	66	88	2	1	0.5
9	50	81	88	3	2	0.66
10	33	61	104	2	1	0.5
11	32	60	85	1	1	1
12	34	64	84	2	1	0.5
13	32	60	142	1	1	1
14	39	69	81	2	1	0.5
15	39	69	110	2	1	0.5
16	42	72	91	2	1	0.5
17	38	69	102	1	1	1
18	33	62	110	4	1	0.25
19	38	69	102	1	1	1
20	29	50	110	3	2	0.66
21	29	56	116	2	1	0.5
22	27	52	75	1	2	2
23	30	58	88	2	1	0.5
24	41	72	68	3	2	0.66
25	41	92	155	2	1	0.5
26	36	66	85	3	2	0.66
27	36	65	142	3	1	0.33
28	33	61	95	2	1	0.5
29	35	66	105	2	1	0.5
30	50	81	85	3	2	0.66

TABLO II

Hasta sıra no	Fraksi- yonel kısalma (%)	Ekseki- yon fraksi- yonu(%)	E-F eğimi (mm/sn)	E peak gradi- ent (mm/Hg)	A peak gradi- ent (mm/Hg)	A/E
1	35	64	116	2	1	0,5
2	29	57	98	4	3	0,75
3	38	63	126	1	1	1
4	22	45	94	2	1	0,5
5	31	59	113	2	2	1
6	31	58	105	2	1	0,5
7	41	72	90	2	1	0,5
8	42	73	144	2	1	0,5
9	33	61	145	2	1	0,5
10	54	85	168	3	1	0,33
11	33	61	140	2	1	0,5
12	33	61	115	2	1	0,5
13	40	78	171	3	1	0,33
14	40	71	132	4	1	0,25
15	43	75	156	3	1	0,33
16	39	70	117	2	1	0,5
17	38	68	114	2	1	0,5
18	52	84	145	3	2	0,66
19	38	68	99	2	1	0,5
20	36	60	97	3	2	0,66
21	31	53	103	3	2	0,66
22	40	65	115	4	1	0,25
23	40	66	125	2	1	0,5
24	48	75	109	3	2	0,66
25	33	56	102	1	1	1

TABLO III

T A R T I Ő M A

Ankilozan spondilitli hastalarda, hastalığa bağlı olarak gelişen değişik şiddette kardiyak bozuklukların bulunduğuna değin çeşitli yayınlar mevcuttur. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmış olmasına karşın, özelikle herhangi bir kardiyak yakınması bulunmayan ankilozan spondilitli hastalarda noninvaziv bir yöntem olan ekokardiografi ile yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu çalışmaların verdiği sonuçlar ilginçtir. Klinikte bulgu vermemekle birlikte değişik şiddet ve tip te kardiyopatilerin olabileceği gösterilmiştir. Biz de konuya belli bir ölçüde katkıda bulunabilmek amacı ile planladığımız bu çalışmada, ankilozan spondilitli hastalarda saptayabildiğimiz ekokardiografik bulguları nitelik ve nicelik yönünden yorumlamaya ve değişik parametreler ışığında irdelemeye çalıştık.

Araştırmamızı 30 ankilozan spondilitli hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirdik. Hastalarımızın yaşları 25-57(ort.37.7), kontrol grubunun yaşları 23-60(ort.37.2) idi. Görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları birbirine oldukça yakındı. Bu anlamlı yakınlık iki gruptan elde edilen tüm bulguların karşılaştırılmasında yaş farkına bağlı olası etkilenmenin ekarte edilebilmesi amacıyla, bizim kontrol grubundaki sağlıklı kişileri seçerken yaş uyumunu sağlama düşüncemizden kaynaklanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu tamamen erkek bireylerden

oluşuyordu.Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde belirgin bir kalp hastalığı öyküsü olmadığı gibi hipertansiyon,anemi,diabet ve belli bir kalp hastalığına ait herhangi bir bulgu da mevcut değildi.Belli hastalık ve patolojilerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olmak üzere tablo I de belirtilen çeşitli labaratuvar tetkikleri yapılmış ancak bunların hiçbirinde belirgin bir patolojik değer saptanamamıştır.

Literatürde ankilozan spondilitli hastalarda iletim bozukluğu oluştuğuna dair yayınlar mevcuttur. Hastalarımızda böyle bir patolojinin bulunup bulunmadığına ortaya koymak amacı ile elektrokardiografik tetkikler yaptık.Bu tetkikler sonucunda,birinde sol anterior hemiblok,diğerinde sol dal bloğu ile karakterize olmak üzere sadece iki hastamızda iletim bozukluğu olduğunu gözledik(% 6.6).

Çalışmalarında bizim uyguladığımız metod çerçevesinde hipertansiyon,anemi,diabet ve belli bir kalp rahatsızlığı bulunan hastaları araştırmalarına katmadıklarını belirtmiş olan Khan ve arkadaşları¹⁴ 20 hastadan birinde(%5),Ribeiro ve arkadaşları¹¹ 28 hastadan birinde(%3.6) çeşitli tiplerde iletim bozukluğu bulunduğunu bildirmişlerdir.Yine Takkenen ve arkadaşları¹⁷ hastalarının % 9,10 unda,Labresh ve arkadaşları¹⁰ %13.8 inde,Tucker ve arkadaşları %16.6 sında iletim defekti saptadıklarını bildirmişlerdir.

Bergfeld'in¹²de belirttiği gibi ankilozan spondilitli hastalardaki iletim bozuklukları için genelde kabul edilen %5-23 lük görülme sıklığı sınırları içinde yer alan bu sonuçlar,bizim elde ettiğimiz sonuç ile belirgin bir uyum göstermektedir.

Buna karşın Bergfeld ve arkadaşları¹²1978-1981 yılları arasında yapmış oldukları bir çalışmada,anki

lozan spondilitli hastaların %33 ünde değişik tip ve şiddette iletim bozukluğu saptadıklarını bildirmişlerdir. Yine sun ve arkadaşları¹⁹ 21 hastadan 8 inde minimal interventriküler iletim gecikmesi saptadıklarını yayınlamışlardır. Görüldüğü gibi bu değerler bizim elde ettiğimiz değerlerden oldukça yüksektir. Ancak kendilerinin de belirttiği gibi bunlar çalışmaya başlarken ankilozan spondilit dışında değişik nedenlerle oluşması muhtemel, belli bir kardiopatiye sahip hastaları saptayıp araştırma dışı bırakmışlardır. Bunun yanında hastalarını uzun süre takip ettiklerini bildirmektedirler ki bu da, intervallerle seyrettiği bilinen bazı iletim bozukluklarının yakalanabilme olasılığını arttırmaktadır. Dolayısı ile bu araştırmacıların elde ettikleri yüksek oranların muhtemelen farklı metod uygulamasından kaynaklandığı kanısındayız.

Ribeiro ve arkadaşları¹¹ yaptıkları bir çalışmada 28 ankilozan spondilitli hastanın 2 sinde kardiyotorasik oranı %60 ın üzerinde bulduklarını ve ayrıca yine hastalarının %18 inde anormal sistolik zaman intervali gösteren zayıf kontraksiyonlu ve dilate sol ventrikül tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bunlara dayanarak, ankilozan spondilitli bazı hastalarda valv bozukluğu, ya da iletim defekti olmadığı halde sol ventrikül dilatasyonu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bu görüş çerçevesinde araştırmamızda elde edeceğimiz çeşitli ekokardiografik bulguların olası bir kalp büyümesinden etkilenme olasılığını düşünerek, hastalarımızda kardiyotorasik oran değerlendirmesi yapmayı uygun bulduk. Tüm hastalarımızda kardiyotorasik oran %50 nin altında idi. Bu durumda elde ettiğimiz ekokardiografik değerlerin böyle bir patolojiden etkilenme kuşkusunu ekarte etmiş olduğumuzu zannediyoruz.

Klinik olarak hiçbir bulgu söz konusu olmamakla birlikte hastalarımızda ekokardiografi ile saptanabilen herhangi bir kardiyopati bulunup bulunmadığını araştırmak üzere hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden elde ettiğimiz ekokardiografik verilerin ortalamalarını istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Ekokardiografik tetkiklerde başlıca E-F eğimleri, ejeksiyon fraksiyonları, fraksiyonel kısalma, A/E oranı, E peak gradienti ve A peak gradienti değerleri kaydedilmiştir. Bu değerlerin ortalamalarının iki grup arasında karşılaştırılması durumunda, E-F eğimlerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($P < 0.01$). Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, A peak gradient, E peak gradient ve A/E değerlerinin ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($P > 0.05$).

Hasta grubu E-F eğimi ortalaması (100.20 ± 31.27 mm/sn) ile kontrol grubu E-F eğimi ortalamasını (121.56 ± 23.02 mm/sn) karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak önemli bir fark ortaya çıkmıştır ($P < 0.01$). İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde E-F eğiminde azalmanın mevcudiyeti kontrol grubuna göre hasta grubumuzda diastolik komplians azalmasının bir göstergesidir. Çok hassas olmasa da bu sonuç, ankilozan spondilitte diastolik fonksiyon kusurunu hatırlatacak durumdadır.

Bu konuda ankilozan spondilitli hastalar üzerinde daha önce yapılmış olan çalışmalarda, değişik ekokardiografik parametreler gözönüne alınıp tartışılmışsa da E-F eğimini içeren bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda E-F eğiminin patolojik sınırlarını saptamada bir hayli zorluk çektik. Yukarıda da belirttiğimiz gibi bu konuda yapılan bir araştırmaya rastlayamadığımız için bu sınırı saptamada fikir birliğinden

kaynaklanmış standart bir değer ortaya koyamadık. Ancak aynı değerle ilgili olmak üzere, bu konuda romatoid artiritli hastalarda tartışılan fikirlerden yararlanmayı uygun gördük. Nitekim bu konuda hiçbir araştırmacı patolojik E-F eğimi sınırı verememektedir(40,41,42,43,44). Ancak pek çoğunun uyguladığı ve önerdiği bir yöntemi biz de burada uygulamayı uygun bulduk. Buna göre kontrol grubunda elde ettiğimiz en düşük E-F değerini alt sınır aldık ve hasta grubunda bu sınırın altında saptadığımız E-F değerlerini patolojik kabul ettik.

Nitekim kontrol grubundaki en düşük E-F eğimi değeri 90 mm/sn idi. Hasta grubunda bu değerin altında E-F eğimine sahip olan 13 hastamız vardı. Dolayısı ile hastalarımızda %43 lük bir oran karşımıza çıkmaktadır ki kanımıza göre bu değer hiç de küçümsenmeyecek bir düzey dedir. Bu konuda geniş yorum yapabilme durumunda olmadığımızı vurguluyarak, konu ile ilgili diğer araştırmacıların ileride gerçekleştirecekleri çalışmalarının çok yararlı olacağı kanaatimiz ve temennimizi bildirmek isteriz.

E-F eğimi değerleri ile hastalık süresi arasında yaptığımız korelasyon analizinde ikisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptadık($r: -0.358$ $P < 0.05$). Yine E-F eğiminin yaş ile ilişkisinin bulunup bulunmadığını araştırmak üzere yapmış olduğumuz korelasyon analizinde de anlamlı bir bağlantı ortaya çıkmıştır($r: -0.370$ $P < 0.05$).

Yine ankiroz an spondilitli hastalarda ekokardiografik tetkikler sırasında elde edilen E-F eğimlerinin hastalık süresi ve yaşla ilişkilerini araştıran bir çalışmaya rastlayamadığımız için karşılaştırılmalı bir yoruma girmemiz mümkün olmamıştır.

Ancak şunu söyleyebiliriz ki yukarıda da görüldüğü

gibi yaşla birlikte orantılı olarak uzayan hastalık süresinin E-F eğimini olumsuz yönde etkilediği aşikardır. Dolayısı ile hastalarımızda belli bir metoda göre saptadığımız % 43 lük oran, çok muhtemeldir ki, bu hasta grubunun hastalık süreleri, diğer bir ifade ile yaşları ilerlediğinde belli bir oranda artma gös-
terecektir. Kanımızca ankilozan spondilitli hastalar-
daki E-F eğimi patolojisi, hastalığın başlamasından belli bir süre sonra ortaya çıkmakta ve zamanla bu oran artmaktadır. Bu konuda belirli bir oran ileri sürmenin doğru olmayacağını zannediyoruz.

Diyastolik fonksiyonların diğer bir göstergesi de Doppler ölçümleri ile elde edilen A/E oranıdır. Diyastolik komplians normale A dalgası E den çok küçüktür. Diyastolik performans bozulupta komplians azaldığında erken doluştaki E dalgası giderek küçülür, A dalgası ise büyür, böylece oran bir'e yaklaşır.

Yapmış olduğumuz literatür taramasında, ankilozan spondilitli hastalardaki diyastolik fonksiyonların Doppler yöntemi ile incelenmesi konusunda çok az sayıda çalışmaya rastlayabildik.

Sun ve arkadaşları¹⁹ 21 ankilozan spondilitli hasta ve 21 kontrol olgusunda bizim uyguladığımız A/E oranı yerine E/A oranı uygulayarak yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmişlerdir. Yine aynı şekilde Khan ve arkadaşları da¹⁴ 20 hasta ve 25 kontrolden oluşan araştırma serilerinde iki grup arasındaki E/A oranında anlamlı bir fark saptamışlardır.

Brewerton ve arkadaşları¹⁸ 30 erkek hasta ve 30 kontrol olgusunda M Mode ve iki boyutlu ekokardiografi ile yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada hasta grubunda diyastolik fonksiyon bozukluğunu düşündüre-

cek önemli derecede fark elde etmişlerdir. Ayrıca Brewerton bu çalışmasında 30 yaşın üstündeki hastaların myokard biopsisinde, kendilerinde klinik olarak kardiyak anormallik olmadığı halde interstisyel bağ dokularında diffüz bir artma olduğunu saptamıştır. Bu histopatolojik değişiklikler ekokardiografik tetkikle ortaya konmuş olan diyastolik fonksiyon bozukluğunu destekler niteliktedir.

Görüldüğü gibi bu üç araştırmacı hastalarında kontrol gruplarına göre belirgin bir diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğunu belirtmektedirler.

Halbuki biz araştırmamızda hasta grubu ile kontrol grubu A/E oranları arasında, hasta grubunda diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu gösterecek anlamlı bir fark bulmadık ($P > 0.05$). Ancak bunun yanında hasta grubundaki A/E oranlarının, hastaların yaşları ile olan ilişkisini araştırdığımızda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir sonuç ortaya çıkmıştır ($r: 0.500$, $P < 0.01$). Bu sonuç bize halihazır durumda ortalama değerler açısından hasta grubunda A/E oranında belirgin bir bozulma olmamakla birlikte bunun yaş ilerlemesi ile bozulabileceğini düşündürmektedir. Nitekim A/E oranında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermeyen hastalarımızın yaş ortalamaları 37.7 ± 8.2 iken, hastalarının E/A oranında kontrollerine göre önemli farklılık bulunmuş olan Sun ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasında yaş ortalamaları 44.8 ± 11.9 , Brewerton ve arkadaşlarının¹⁸ çalışmasında ise daha yüksek idi. Bu durumun hastalarda A/E oranındaki artmanın yaş faktörü ile yakından ilişkili olabileceğini vurguladığı kanısındayız.

Diğer taraftan A/E oranı ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulduk

($P < 0.01$). Bu durum, hastalığın süresi uzadıkça hastalardaki A/E oranının bozulma olasılığının arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki ankilozan spondilitte hastalığın ileriki dönemlerinde A/E oranında belli bir derecede bozulma meydana gelmesi kaçınılmaz olacaktır.

E-F eğiminde azalma tespit ettiğimiz 13 hastanın A/E oranı ortalaması (0.946 ± 0.738) ile diğer 17 hastanın A/E oranı ortalamasını (0.563 ± 0.228) karşılaştırdığımızda diyastolik fonksiyon bozukluğunu düşündürecek tarzda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit ettik ($P < 0.05$). Elde ettiğimiz bu sonuç, E-F eğiminin azalmasına bağlı olarak düşündüğümüz diyastolik komplians bozukluğunu destekler mahiyettedir.

kalp performansının tipik göstergesi olan sol ventrikül sistolik faz indekslerinden fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$). Bu durum hastalarımızda, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozuk olduğunu göstermektedir. Sun¹⁹, Khan¹⁴ ve Brewerton¹⁸'da yaptıkları çalışmalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

Hastalardaki herhangi bir enfeksiyon durumunun ekokardiografik değerler üzerine etkisinin bulunup bulunmadığını araştırmak için hastaları lökosit miktarlarına göre iki gruba ayırdık. Bu iki grubun ekokardiografik değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik ($P > 0.05$). Bu sonuç, olası enfeksiyonların ekokardiografik değerler üzerine et

kisinin bulunmadığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

S O N U Ç L A R

Noninvaziv yöntemler olan, ekokardiografi ve elektrokardiografi ile ankilozan spondilitli hastalardaki asemptomatik kardiyak tutulumun nicelik ve niteliklerini araştırmak amacı ile planladığımız bu çalışmada , kesin ankilozan spondilit tanısı almış 30 hasta ve 25 sağlıklı kontrol olgusu araştırılmıştır.Yapılan tetkiklerle aşağıdaki sonuçları elde ettik.

Hastalardan birinde sol anterior hemiblok, diğerinde sol dal bloğu ile karakterize olmak üzere iki hastamızda (%6.6) iletim bozukluğu gözledik.Bu değer literatürde bildirilenlerle uyum içersindedir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için M Mode ekokardiografi ile elde ettiğimiz E-F eğimi değerlerini ve Doppler ekokardiografi ile elde ettiğimiz A/E oranlarını karşılaştırmamız sonucunda, hasta grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklar elde ettik.

Kalp performansının tipik göstergesi olan sol ventrikül sistolik faz indekslerinden ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememesi,hastaların sis

tolik fonksiyonlarında belirgin bir bozukluk bulunmadığını göstermektedir.

Hasta grubumuzda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını normal bulurken, diastolik fonksiyonları, kontrol grubuna göre nispeten bozulmuş olarak saptadık. Bu sonuç çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyum göstermektedir.

Ayrıca olası enfeksiyonların bu parametreler üzerine olumsuz bir etki göstermediğini gözledik.

Ö Z E T

Ankilozan spondilit genellikle sakroiliak eklemlerden başlayıp assenden seyrederek tüm omurgayı ve bazı periferik eklemleri tutan kronik, enflamatuar bir hastalıktır.

Hastalık başlıca patolojiyi eklemler ve ligamentlerin yapışma yerlerinde göstermekle birlikte, diğer bazı organ ve dokularda da yerleşimi söz konusudur. Bu ekstremitiküler tutulumlardan biri olan kardiyak tutulum ile ilgili, literatüre geçen ilk çalışma 1936'da Mallory tarafından yapılmıştır. Bu çalışmayla birlikte ankilozan spondilitin kalp tutulumuna neden olduğu düşüncesi güncellik kazanarak birçok araştırmacı tarafından çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Gerek ekokardiografik, gerek postmortem çalışmalar ankilozan spondilitli hastalarda asemptomatik çeşitli tip kardiyopatilerin küçümsenmeyecek bir oranda bulunduğunu göstermektedir. Gelişecek olan bu kardiyopatiler, özellikle solunum sorunu bulunan ankilozan spondilitli hastaların günlük yaşamlarını büyük ölçüde zorlaştıracaktır. Olası kardiyopatilerin erken dönemde saptanarak gerekli tedbirlerin alınması, ileride oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi açısından önem taşır.

Bu görüşlerden yola çıkarak noninvaziv bir yöntem olan ekokardiografi ve elektrokardiografi ile ankilozan spondilitli hastalardaki asemptomatik kardiyak tutulumun nicelik ve niteliklerini araştırmak amacı ile bu çalış-

mayı planladık.

Çalışmamız 1-5-1989 ile 15-1-1990 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, kesin ankilozan spondilit tanısı almış 30 hasta ve 25 sağlıklı kontrol olgusu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde belirgin bir kalp hastalığı öyküsü ile hipertansiyon, anemi, diabet ve belli bir kalp hastalığına ait herhangi bir bulgu mevcut değildi.

Elektrokardiografik tetkikler sonucunda, birinde sol anterior hemiblok, diğerinde sol dal bloğu ile karakterize olmak üzere iki hastada iletim bozukluğu bulunduğunu gözledik (%6.6). Tüm hastalarda kardiyotorasik oran %50 nin altında idi.

Elde ettiğimiz ekokardiografik değerleri hasta ve kontrol grupları arasında, karşılaştırmamız sonucunda ise; hastalarımızın sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını normal olarak bulurken, diyastolik fonksiyonlarının kontrollere oranla anlamlı düzeyde bozulmuş olduğunu saptadık.

Görüldüğü gibi klinik olarak saptanamamakla birlikte elektrokardiografik ve ekokardiografik yöntemlerle ortaya çıkarılabilen çeşitli tip kardiyopatilerin bulunabileceği ortaya konmuştur ki bu sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Konunun önemi göz önüne alındığında ankilozan spondilit tanısı almış olan tüm hastaların rutin bir uygulama olarak bu yöntemlerle belli aralıklarda kardiyopati yönünden araştırılmalarının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

K A Y N A K L A R

- 1 - Khan A., Khan K., Kushner I.: Survival among Patients with Ankylosing spondylitis: a Life - Table Analysis. The Journal of Rheumatology, 8:1 86-90 1983
- 2 - Radford E.P., Doll R., Smith P.E.: Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X ray therapy. The New Engl. J. Med., 297:572-76, 1977
- 3 - Mallory T.B.: Case records of the Massachusetts General hospital. The New Engl. J. Med., 214:619, 1936
- 4 - Graham O.C., Smythe H.A.: The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. Bull. Rheum. Dis., 9:171-74, 1958
- 5 - Stephen R.S., M.D., et al.: Acute fulminant aortic and mitral insufficiency in ankylosing spondylitis. The New Engl. J. Med., vol. 299: No: 26, Dec. 28, 1978
- 6 - Shah M.D.: Echocardiographic Features of Mitral Regurgitation Due to Ankylosing Spondylitis. The American J. of Med., 82:353-56, 1987
- 7 - Roberts W.C., Hollingsworth J.F., et al.: Combined mitral and aortic regurgitation in ankylosing spondylitis: angiographic and anatomic features. The American J. of Med., 56:237-43, 1974

- 8 - Clark W.S., Kulka J.P., Bauer W.: Rheumatoid aortitis with aortic regurgitation. An usual manifestation of rheumatoid arthritis (including spondylitis). *The American J. of Med.*, 22:580, 1957
- 9 - Bernstein L. and Broch O.J.: Cardiac complications in spondylarthritis ankylopoietica. *Acta Med. scand.*, 135:185-194, 1949
- 10 - Labresh A.K., Lally V.E., et al: Two-Dimensional Echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *The American J. of Med.*, 78:908-12, 1985
- 11 - Ribeiro P., Morley K.D., et al: Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiters's disease. *European Heart Journal*, 5:419-422, 1984
- 12 - Bergfeldt L., Edhag O. and Vallin H.: Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. *Acta Med. scand.*, 212:217-223, 1982
- 13 - Julkunen H. and Luomanmaki K.: Complete heart block in rheumatoid (ankylosing) spondylitis. *Acta Med. scand.*, Vol:176, fasc:4, 401-405, 1964
- 14 - Khan A.M., Sun P.S., Balher C.R.: Echocardiographic evidence of altered cardiac diastolic function in ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 1501, June 27, 1987
- 15 - Bergfeldt L., M.D.: HLA B₂₇ -associated Rheumatic Diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. *The American J. of Med.*, 75:210-215, 1982
- 16 - Bergfeldt L., Edhag O., et al: Ankylosing spondylitis: An important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. *The American J. of Med.*, 73:187-191, 1982
- 17 - Takkinen J., Vuopala U., Isomaki H.: Cardiomyopathy

- in ankylosing spondylitis. Annals of Clinical Research, 2:106-112, 1970
- 18 - Brewerton D.A., Gibson D.G., et al.: The myocardium in ankylosing spondylitis. The Lancet, 995-998 May, 1987
- 19 - Sun J.P., Khan M.A., Bahler R.C.: Impairment of cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis, as evaluated by Doppler echocardiography. Br. J. Rheumatol, 26(suppl.1). 71 abstr. 102, 1987
- 20 - Rewel P.A., Jones T.S., Brewerton D.A.: Myocardial fibrosis in ankylosing spondylitis, Br. J. Rheumatol 26(suppl.1) 71. abstr, 104, 1987
- 21 - Braunwald E., Isselbacher K.J., et al.: Harrison's principles of internal medicine. Eleventh edition, volume two, 1434-1436, Copyright 1987.
- 22 - Mason R.M.: ankylosing spondylitis. Textbook of the Rheumatic Diseases, Copeman W.S.C (Ed.) E.S. Livingstone. London 344-365. 1970
- 23 - Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B.: Textbook of rheumatology. W.B. Saunders Co., 1022-1037, 1989
- 24 - Önel Dilek: Romatizmal hastalıklar. Muayene, teşhis Medikal ve Fizik Tedaviler. 296-347, 1987
- 25 - Kapıcıoğlu M., Öztop F., Ustün E., Cüreklibatür F.: Ankilozan Spondilartrit. F. Cüreklibatür (Ed.), Ayın kitabı, 33, Ege ün. Matbaası Mayıs 1981
- 26 - Kalaycıoğlu F., Karakaya M.: Romatizmal hastalıklar. Necdet Tuna (Ed.). Ayyıldız Matbaası, Ankara. 377-392, 1982,
- 27 - Andreol E.T., Carpenter C.J., et al.: Cecial essentials of medicine Türkçesi. Ayhan Yalçın (Ed.) Yüce yayınları, 890-891, 1989

- 28 - Jayson M.I.V., Salmoni P.R., Harrison W.: Amiloid osis in Ankylosing spondylitis. Rheum.phys.Med., 11:78-82, 1971
- 29 - Howard C.F.: Current Therapy W.B.Saunders Co., 790-793, 1983
- 30 - Hettenkofer H.J.: Romatoloji. Diagnostik-klinik terapi. M.İ.Arman(Çeviren), Sermet matbaası, Vize, 80-93, 1986
- 31 - Gofton J.P., Bennett P.H., Bremmer J.M., et all: Report from the subcommitee on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Excerpta Medica Foundation., 314-316, 1968
- 32 - Currey H.L.F.: Klinik Romatoloji. T.Akoğlu, S.Akoğlu(çevirenler). 87-97, 1986
- 33 - Gümüşdiş G., Üstün E., Doğanavşargil E.: Seronegatif Spondartritler. Ayın kitabı., 28. Ege Un. Matbaası., 14-46, 1980
- 34 - Ulutaş İ.: Anatomi ders kitabı. Ege Un. Matbaası, Bornova-İzmir, 57-60, 1977
- 35 - Berkmen K., Büyüköztürk K.: kalp hastalıkları. Remzi Özcan(ed.). sanal Matbaacılık-İstanbul, 3-5, 185-194, 1983..
- 36 - Braunwald K.: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. W.B.Saunders co, 1717-1718, 1988
- 37 - Bernadine H., Bulkley M.D. et all: Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necrosy patients. Circulation, Volume XLVIII November, 1014-1027, 1973
- 38 - Özdamar Kazım, Dinçer Setenay: Bilgisayarla İstatistik Değerlendirme ve Veri Analizi. Bilim Teknik Yayınevi, 1987

- 39 - Shah M.P., Vijayarac H.C., Singham K.I.: Doppler Echocardiography a practical manual. 3-42, 1981
- 40 - Şendağ A., Öner C.: Romatoid artritte gelişen bazı kardiak lezyonların değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, 1988
- 41 - Prakash R., Atassi A., et all: Prevalance of peri kardial effusion and mitral-valve involvement in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. The New J. of Med., 289:12, 597-805, 1973
- 42 - Lopez E.H., Chahine R.A., et all: Echocardiographic study of the cardiac involvement in rheumatoid arthritis. Chest, 72:1, 52-55, July 1977
- 43 - Nomeir A.M., Turner R., et all: Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rhev., 22:6, 561-564, June 1979
- 44 - Mac Donald W.J., Crawford M.H., et all: Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. The American J. of Med., 63:890-895, 1977
- 45 - Timuralp B., Çiftçi H.: Ekokardiografi yaz okulu. T.C. Anadolu Üniversitesi yayınları, No:288 7-12, 1988.