

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM IL-17 VE IL-
23 DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYONEL
DURUM VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. ALİEKBER TAYFUN

**TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MÜNEVVER SERDAROĞLU
BEYAZAL**

UZMANLIK TEZİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

RİZE 2017

**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM IL-17 VE IL-
23 DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYONEL
DURUM VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. ALİEKBER TAYFUN

**TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MÜNEVVER SERDAROĞLU
BEYAZAL**

**UZMANLIK TEZİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

RİZE 2017

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM IL-17 VE IL-23 DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYONEL DURUM VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Yrd. Doç. Dr. Münevver SERDAROĞLU BEYAZAL danışmanlığında, Dr. Aliekber TAYFUN tarafından hazırlanan bu araştırma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 06.04.2016 tarihinde Fiziksel Tıpve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Şaban ŞİMŞEK

Tıp Fakültesi Dekanı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sıkça yararlandığım eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Gül DEVRİMSEL, Yrd. Doç. Dr. Münevver SERDAROĞLU BEYAZAL ve Yrd. Doç. Dr. Murat YILDIRIM' a,

Tezimin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (proje kodu TTU-2016-549),

Tezimin planlanması ve biyokimyasal değerlendirme aşamalarında emeği geçen Biyokimya Ana Bilim Dalından Uzm. Dr. Medeni ARPA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm uzman ve asistan doktor, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin verilerini toplama aşamasında ve verileri düzenlememde yardımını esirgemeyen çok değerli dostum Subhan MAMMADOV'a,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili anneme, babama, abilerime ve ablalarıma,

Varlığıyla gönlüme huzur veren, tüm iyi ve kötü zamanlarımda daima yanımda olan biricik hayati arkadaşım Rümeysa TAYFUN'a

Teşekkür ederim...

Dr. Aliekber TAYFUN

ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM IL-17 VE IL-23 DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYONEL DURUM VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Aliekber TAYFUN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Münevver SERDAROĞLU BEYAZAL

Amaç: Bu çalışmada Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-17 ve IL-23 düzeylerini ve bu sitokinlerin hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya Rize ilinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR kliniğine 01/04/2016-01/10/2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacı ile başvuran ve sorumlu araştırmacı tarafından Modifiye New York kriterleri ve ASAS kriterlerine göre AS tanısı alan 86 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastanemize rutin kontrol amaçlı başvuran sağlıklı bireylerden yaş ve cinsiyet göz önünde bulundurularak toplam 70 birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda boy, kilo, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek gibi demografik verileri kaydedildi. Hastaların muayenesi ile birlikte hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi, entezit indeksi ve genel ağrı durumları değerlendirildi. Serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri enzyme-linked immüno sorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya 86 AS hastası (56 erkek, 30 kadın) ve 70 sağlıklı bireyler (17 erkek, 53 kadın) olmak üzere toplam 156 birey alındı. Hasta ve sağlıklı bireylerin ortalama yaşı sırasıyla $40 \pm 12,05$ ve $41 \pm 11,77$ yıl idi ve yaş değişkeni açısından gruplar

benzerdi. AS hastalarında serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri sağlıklı bireylerden daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Hastaları BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif gruplara ayırdığımızda serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaları tedavi bakımından anti-TNF alanlar ve SOAİ alanlar şeklinde iki gruba ayırdığımızda, serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri bakımından iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). AS hastalarında serum IL-17 seviyesi ile ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak düşük düzey korelasyon (sırasıyla $p = 0,024$, $r = 0,244$; $p = 0,017$, $r = 0,258$) saptanmasına rağmen Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi (ASQoL) ve entezit indeksi (SPARCC) ile korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). AS hastalarında serum IL-23 seviyesi ile aşıl VAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p = 0,015$, $r = 0,262$) saptanmasına rağmen diğer klinik parametreler ile korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: AS hastalarının serum IL-17 ve IL-23 seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri ile hastalık aktivitesini yansıtan ASDAS arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. IL-17 ve IL-23'ün AS patogenezinde önemli rol oynayan sitokinler olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, IL-17, IL-23, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

RELATIONSHIP OF SERUM IL-17 AND IL-23 LEVELS WITH DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS

Dr. Aliekber TAYFUN

**Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Specialization Thesis**

Supervisor of Thesis: Yrd. Doç. Dr. Münevver SERDAROĞLU BEYAZAL

Introduction: In this study, we aimed to determine serum IL-17 and IL-23 levels in patients with Ankylosing Spondylitis (AS) compared to healthy controls and to determine the association of these cytokines with disease activity, functional status and quality of life.

Materials and methods: This study was carried out between the dates of 01/04 / 2016-01 / 10/2016 in Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine Training and Research Hospital FTR clinic in Rize. 86 patients who received AS diagnosis according to Modifiye New York criteria and ASAS criteria were included by the responsible investigator. For the control group, 70 healthy individuals who attended the hospital for routine checks were included according to their age and gender. Demographic data such as height, weight, age, sex, education status and profession were recorded in the patient and control group. Disease activity, functional status, quality of life, enthesitis index and general pain status were evaluated with the patient's examination. Serum IL-17 and IL-23 levels were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: 156 individuals who consisted of 86 AS patients (56 male, 30 female) and 70 healthy individuals (17 male, 53 female) were included in the study. Patients and healthy individuals had an average age of $40 \pm 12,05$ and $41 \pm 11,77$, respectively. Groups were similar in age variability. Serum IL-17 and IL-23 levels were higher in AS patients than in healthy subjects and the difference was statistically significant ($p < 0,001$). When the patients were divided into active and inactive groups according to BASDAI score, serum IL-17 levels were not statistically different between the two groups ($p > 0,05$). However, serum IL-23 levels were significantly higher in AS patients than that in controls. There was no difference between the two groups in terms of serum IL-17 and IL-23 levels when we divided the patients into two groups as anti-TNF and SOAI sites for treatment ($p > 0,05$). Although there was statistically significant but low level correlation between serum IL-17 level and ASDAS-ESH and ASDAS-CRP in AS patients ($p = 0,024$, $r = 0,244$; $p = 0,017$, $r = 0,258$ respectively), there was no correlation with Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Index (ASQoL) and enthesitis index (SPARCC). Although there was a statistically significant correlation ($p = 0,015$, $r = 0,262$) between serum IL-23 level and Achilles VAS score in AS patients, there was no correlation with other clinical parameters ($p > 0,05$).

Conclusion: Serum IL-17 and IL-23 levels of AS patients were found to be higher. There was a significant positive correlation between serum levels of IL-17 and IL-23 and ASDAS reflecting disease activity. IL-17 and IL-23 are thought to be cytokines that play an important role in the pathogenesis of AS.

Key words: Ankylosing spondilitis, IL-17, IL-23, disease activity

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.IL-23/IL17 yolağı**30**

Şekil 2. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-17 Düzeyinin Dağılımı**35**

Şekil 3. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-23 Düzeyinin Dağılımı**36**

Şekil 4. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında CRP Düzeyinin Dağılımı**36**

Şekil 5. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında ESH Düzeyinin Dağılımı**37**

Şekil 6. Aktif ve İnaktif AS Hastaları Arasında Serum IL-23 Düzeyinin Dağılımı**40**

Şekil 7. Aktif ve İnaktif AS Hastaları Arasında Serum IL-17 Düzeyinin Dağılımı**40**

Şekil 8. Biyolojik Tedavi Alan AS Hastaları ile SOAİİ Tedavisi Alan AS hastaları Arasında Serum IL-17 Düzeyinin Dağılımı**42**

Şekil 9. Biyolojik Tedavi Alan AS Hastaları ile SOAİİ Tedavisi Alan AS hastaları Arasında Serum IL-23 Düzeyinin Dağılımı**42**

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Roma Tanı Kriterleri**9**

Tablo 2. New York Tanı Kriterleri**10**

Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri**11**

Tablo 4. Amor Kriterleri**12**

Tablo 5. ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)**13**

Tablo 6. Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri**14**

Tablo 7. İBA kriterleri**15**

Tablo 8. Sakroileit New-York Evrelemesi**21**

Tablo 9. AS Hastaları ve Kontrol Grubunda serum IL-17, IL-23, ESH ve CRP Düzeyleri**37**

Tablo 10. AS Hastaları Arasında Demografik ve Klinik Verilerin Dağılımı**38**

Tablo 11. BASDAI Aktif ve İnaktif AS Hastalarının Klinik ve Labaratuar Parametrelerle İlişkisi**39**

Tablo 12. SOAİİ Tedavi ve Anti-TNF Tedavi Alan AS Hastalarının Klinik ve Labaratuar Parametrelerle İlişkisi**41**

Tablo 13. AS Hastalarında IL-17 ve IL-23 Seviyelerinin Demografik, Klinik ve Labaratuar Parametrelerle Korelasyonu**44**

KISALTMALAR

SpA	Spondiloartropati
İBA	İnflamatuvar Bel Ağrısı
AS	Ankilozan Spondilit
ReA	Reaktif Artrit
PsA	Psöriyatik Artrit
JİA	Jüvenil İdiyopatik Artrit
HLA	Human Lökosit Antigen
ASDAS	Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
ASQoL	Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi
VAS	Görsel Analog Ölçeği
SPARCC	Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyomu Entezit İndeksi
CRP	C-reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
SOAİİ	Steroid Olmayan Anti-inflamatuvar İlaç
SLZ	Sulfasalazin
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
İL	İnterlökin
IFN	İnterferon
TGF- β	Transforming Growth Faktör-Beta

Ig	İmmünglobulin
Ag	Antijen
RF	Romatoid Factor
ANA	Anti-nükleer Antikor
MHC	Major Histocompatibility Complex
MICA	MHC Sınıf I Molekülleri ile İlişkili A Geni
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ESSG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
HRCT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
DMARD	Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
EPZ	El Parmak Zemin
STIR	Kısa Tau İnversiyon Geri Elde Etme
DISH	Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteozis
DFI	Dougados Fonksiyonel İndeksinden
BAS-G	Bath Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru
SASSS	Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru
M-SASSS	Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
ELISA	Enzyme-Linked Immüno Sorbent Assay
ERAP1	Endoplasmik Retikulum Aminopeptidaz 1

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR II

ÖZET III

ABSTRACT V

ŞEKİLLER DİZİNİ VII

TABLolar DİZİN VIII

KISALTMALAR IX

İÇİNDEKİLER XI

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER3

2.1. Ankilozan Spondilit3

2.1.1. Tanım3

2.1.2. Tarihçe3

2.1.3. Epidemiyoloji3

2.1.4. Genetik ve Etiyoloji4

2.1.5. Patoloji5

2.1.6. Patogenezi6

2.1.7. Tanı Kriterleri7

2.1.8. Klinik Özellikler15

2.1.8.1. Kas İskelet Sistem Tutulumu15

2.1.8.2. Eklem Dışı Tutulum16

2.1.8.2.a. Göz Tutulumu 16

2.1.8.2.b. Kardiyovasküler Tutulum17

2.1.8.2.c. Pulmoner Tutulum17

2.1.8.2.d. Renal Tutulum17

2.1.8.2.e. Bağırsak Tutulumu17

2.1.8.2.f. Nörolojik Tutulum18

2.1.9. Fizik Muayene Bulguları 18

2.1.10. Laboratuvar Bulguları20

2.1.11. Görüntüleme Bulguları 21

2.1.12. Ayırıcı Tanı23

2.1.13. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme 24

2.1.14. Ankilozan Spondilitte Tedavi26

2.1.14.1. Farmakolojik Tedaviler26

2.1.14.1.a. Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar 26

2.1.14.1.b. Analjezikler 26

2.1.14.1.c. Kortikosteroidler 26

2.1.14.1.d. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar27

2.1.14.1.e. Biyolojik Tedaviler 27

2.1.14.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler28

2.1.14.2.a. Egzersiz, Fizyoterapi ve Eğitim28

2.1.14.2.b. Yaşam Tarzı Değişiklikleri 28

2.1.14.2.c. Cerrahi Tedavi29

2.1.15. Ankilozan Spondilitte IL-23/IL-17 Yolağı29

3. GEREÇ VE YÖNTEM31

3.1. Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Seçimi31

3.2. Hastanın Değerlendirilmesi32

3.3. Numunelerin Toplanması34

3.4. İstatistiksel Analizler34

4. BULGULAR35

5. TARTIŞMA 45

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50

7. KAYNAKLAR51

8. EKLER56

9. ÖZGEÇMİŞ62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartropati(SpA) inflamatuvar bel ağrısı(İBA), periferik artrit ve entezit ile karakterize bir kronik artritlik hastalık ailesidir[1]. SpA'lar tutulum bölgelerine göre aksiyel ve periferik olarak ayrılan, Ankilozan Spondilit(AS), Reaktif artrit (ReA), Psöriyatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalıklarıyla ilişkili artritler (enteropatik artritler), Jüvenil idiyopatik artrit(JIA) ve sınıflandırılmayan spondiloartritleri içeren büyük ve heterojen bir hastalık grubudur.

AS SpA ailesinin prototipidir. Her ne kadar AS patogenezinin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da Human leukocyte antigen(HLA)-B27 varlığının AS gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. AS omurga, sakroiliak eklemler ve periferik eklemlerin tutulduğu, eklem çevresi yapıların da katılımı nedeniyle özellikle aksiyal eklemlerde hareket kısıtlılığı gelişen kronik, sistemik ve enflamatuvar bir hastalıktır.

Günümüzde AS tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Mevcut farmakolojik tedaviler steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) ve tümör nekroz faktör (TNF) blokerleridir[2]. Periferik tutulumlu AS tedavisinde hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlardan (disease modifying anti-rheumatic drugs-DMARD) sulfasalazin (SLZ) kullanılmaktadır. Son yıllarda, interlökin (IL) -23 / IL-17 yolağının AS patogenezinde önemli olduğu ve bu yolu hedef alan tedavi yöntemlerinin çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir[2].

IL-23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir ve IL-12 ile ortak p40 alt birimine ek olarak aynı zamanda kendisine özgü bir p19 alt birimine sahiptir[3]. Aktive olan miyeloid hücreler, endotel ve epitel hücreleri tarafından üretilir ve IL-12 reseptörü ile ortak olan bir IL-12Rb1 alt ünitesi ve kendine özgü bir IL-23R alt-biriminden oluşan heterodimerik IL-23 reseptör kompleksi aracılığıyla sinyalleşmeyi sağlar[4].

Th17 hücreleri, IL-6, IL-22, IL-26, interferon (IFN) ve TNF-a gibi diğer proinflamatuvarsitokinler ile birlikte IL-17 üreten Th1 ve Th2 hücrelerinden gelişimsel açıdan farklı olan Yardımcı hücrelerinin bir alt kümesidir[5]. Bunlardan IL17 alt grupları A/F ve IL-26, Th17 yanıtınaen özgül olarak kabul edilir[6]. IL-17'nin, T hücre

aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuarmediatörleri (IL-1, IL-6, TNF-a ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir.

Th17 yanıtının tetiklenmesi ve sürdürülmesinde IL-23'ün rolü olduğu ve IL-23'ün, aktive edilmiş fare ve insan monositlerinden, makrofajlarından, dendritik hücrelerinden, T ve B hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılandığı, Oppmann ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir[7].

Tüm bu bilgiler ışığında AS patogenezinde önemli yere sahip olan IL-23/IL-17 yolağı, AS'nin yeni tedavi stratejilerinde önemli hedef olarak görülmektedir ve yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla AS hastalarında serum IL-17 ve IL-23 düzeylerini ve AS'li hastalarda serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1. Tanım

AS ağırlıklı olarak omurgayı ve sakroiliak eklemleri tutan, ekstraartiküler tutulum yapabilen, insan lökosit antijeni(HLA)-B27 ile ilişkili, sistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır[8]. AS, SpA ailesinin prototipidir. AS'nin damgası olabilecek bulgusu, radyografik sakroileit ve bazen spondilit ile birlikte görülen bel ağrısıdır[9].

2.1.2. Tarihçe

AS'nin kabul edilen ilk klinik tanımlaması 1691 yılında Fransız mezarlığında bir iskeletteki değişikliklere göre İrlanda'lı Dr. Bernard Connor tarafından tanımlanmıştır[10, 11]. 1841 yılında Brodie tarafından "ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşındaki erkek hasta" yayınlanmıştır[12]. Bunu 1893 yılında Von Bechterew'in, 1897 yılında Strümpell'in, 1898 yılında Marie'nin AS'li olguları tanımlamaları izlemiştir[11]. Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930'larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroileit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır[10]. 1960 ve 1970'li yıllarda Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından seronegatif SpA kavramı ortaya atılmıştır. 1961'de Roma, 1966'da New York, 1984 Modifiye New York kriterleri ve son dönemde kronik sırt-bel ağrısı olan genç ve orta yaştaki erişkinlerde(<50 yaş) İBA için yeni kriterler geliştirilmiştir[11, 12]. 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 ile hastalık ilişkisini göstermişlerdir[13].

2.1.3. Epidemiyoloji

Daha çok beyaz ırkta yapılan çalışmalara göre AS prevalansı %0,1-%1,4 arasında bulunmuştur[10]. Prevalans değerlerinin bölgeden bölgeye değişmesi HLA-B27 sıklığı ile paralellik göstermektedir[9]. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2-3/1 olarak tahmin edilmektedir[9]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda AS prevalansı %0,49 olarak saptanmıştır[14, 15]. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda AS insidansı 100.000 kişide 0,5-14 arasındadır[9]. Bu farklılık hedef popülasyona, izlem kriterlerine ve etnik köken-HLA-B27 dağılımına bağlıdır[9, 12]. AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %90'ın

üzerindeyken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı yaklaşık % 2'dir[16]. HLA-B27 pozitif AS'li hastaların HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında hastalık %10-30 oranında görülmektedir[16, 17]. Hastalık 16 yaş öncesinde ve 45 yaş sonrasında nadir olarak görülür. Hastalık başlangıç yaşı 16-35 yaş arasında değişmektedir[10].

2.1.4. Genetik ve Etiyoloji

AS'nin kesin etiyolojisi halen bilinmemektedir. Ancak, hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir. AS'li hastaların büyük bölümünde bağırsak inflamasyonunun olması ve hastaların SLZ'den yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir[10, 18]. Yine HLA-B27 transfer edilmiş sıçanlarda, normal koşullarda aksiyal ve periferik artrit ile bağırsak inflamasyonu gelişirken, bakterilerden arınmış ortamlarda hastalığın gelişmemesi bu hipotezi desteklemektedir[11]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AS'li hastaların %12'sinde klebsiella pnömonia veya escherichia coli'ye karşı yüksek immünglobulin (Ig)A seviyeleri saptanmıştır[19]. Yine AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri, yüksek düzeylerde TNF- α ve transforming growth faktör-beta(TGF- β) bulunması mikroorganizmaların rolünü düşündürmektedir[10].

AS ile bağlantılı olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Sonuçlar itibari ile özellikle HLA-B27 üzerinde durulmuştur. AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği %90'ın üzerindeyken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı yaklaşık % 2'dir[16]. HLA-B27 pozitif AS'li hastaların HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında hastalık %10-30 oranında görülmektedir[16, 17]. Bunların yanı sıra AS prevalansının HLA-B27 pozitifliği ile korelasyon göstermesi AS'de günümüze kadar tespit edilmiş en önemli genetik faktörün HLA-B27 olduğunu göstermektedir.

İkizlerde yapılan çalışmalar HLA-B27'nin total genetik riskin sadece %20-30'una katkı yaptığını, tüm major histocompatibility complex (MHC)'nin ise %40-50 katkı yaptığını düşündürmektedir[10, 12]. HLA-B27 pozitif monozigotik ikiz eşleri için uyum oranı %63, dizigotik ikiz eşleri için %23'tür[12]. Birinci derece akrabalarında AS olan HLA-B27 pozitif bireylerde hastalık gelişme riski, aile öyküsü olmayan HLA-B27

pozitif bireylere oranla altı ile on altı kat daha fazladır[10, 12]. Bütün bu veriler hastalık gelişme riskinde HLA-B27 dışı ailesel faktörlerinde güçlü etkisinin olduğunu düşündürmektedir[10, 12].

Non-B27 HLA genlerinin de AS gelişiminde katkısı gösterilmiştir. HLA-B60 ve B61, B-27 negatif Çinli AS'lilerde görülmektedir. B-39 ile bağlantılı risk artışı, B-27 prevalansının düşük olduğu yerlerdeki Japonlarda gözlemlenmiştir. İngiltere'deki beyazlarda yapılan geniş olgu-kontrollü bir çalışmada HLA-DRB1*01 ve HLA-DRB1*08 alellerinin B-27'den bağımsız, belirgin şekilde risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[20].MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni (MICA) ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Sardinya'daki B27(-) AS'li olgularda MICA-A4 sıklığı artmıştır[9].

Endoplasmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) gen polimorfizmlerinin, HLA-B27 pozitifliği olan bireylerde AS gelişim riskini etkilediğini, antijenik peptidlerin anormal işlenmesine neden olarak hastalık patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir [2, 21].

IL-23/IL-17 yolağı ile ilişkili olan IL-23R genindeki çeşitli polimorfizmlerin de AS ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [2, 22].

Non-HLA genler içinde sitokromP450-CYP246 genindekipolimorfizm dışındaki genler ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. 22. kromozomun uzun kolu üzerinde yer alan sitokrom P450-CYP246 gendeki polimorfizmle ilişkiyi tanımlayan Beyaz ve Tayvan popülasyonlarından elde edilen raporların dışındaki non-HLA belirteçleri ile ilgili veriler çelişkilidir[23, 24].

2.1.5. Patoloji

AS histopatolojik olarak sakroiliak eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemikliliğinin inflamasyonu ile karakterizedir[25]. Direkt radyografide şüpheli sakroileit bulguları olan erken olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile subkondral ödem saptanabilmektedir[26]. Subkondral granülasyon dokusu, kırıkdağı kalsifiye bölgesinden itibaren erozyona uğratarak eklem boşluğuna ilerler.

AS tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar[27]. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (ör. aşil tendonu) daha sık tutulur[25].Kemik iliğindeki antijen (Ag) sunan hücreler ile fibrokıkırdak Ag'leri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdakta etkiler. Yapılan bir çalışmada insan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşılansarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücresele bağışıklık oluşturulması ile deneysel SpA modelleri elde edilmiştir[28].

Entezis noktalarında başlayan inflamasyonu,kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler[10]. Annulus fibrozus ve onu çevreleyen bağların yapışma noktalarında kemiksi çıkıntılar oluşmaktadır. Bu çıkıntılar 'sindesmofit' olarak adlandırılır[10].'Sakroileit' AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişiklikler iliak taraftadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik veriler pek fazla görülmez, ancak ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erezyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüleri izlenir[10, 29]. İleri dönemlerde inflamasyon bulgusu genelde görülmez.Zaman içinde sakroiliak eklemde tam ankiloz gelişir.

2.1.6. Patogeneze

SpA'ların en önemli örneğini oluşturan AS'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörlerin çeşitli çevresel faktörlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkan inflamasyonun sinovyal membran, kemik, entezis bölgeleri ve göz ve gastrointestinal mukoza gibi eklem dışı dokularda hasara neden olduğu düşünülmektedir[30].

En iyi bilinen genetik yatkınlık faktörü, HLA-B27'nin patogenezeledeki rolü tam olarak bilinmemekle beraber, hastalığa özgü artritöjenik bir peptidin immün sisteme sunulması, ağır zincir homodimerlerinin immün sistemin diğer reseptörleri ile etkileşmesi ya da ağır zincirin hatalı katlanması sonucu endoplasmik retikulum stresinin uyarılması yoluyla olabilir. Bu varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı

artritogenik peptidlerin B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle “oto-immunite”dir[25]. Ek olarak, B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin B27’den kaynaklanan bölümünün antijenik olması olasıdır[31]. Başka bir varsayım da B27 molekülünün Ag sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden olmasıdır. B27’nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir[32, 33]. Bu genlerin en çok bilineni ERAP1 genidir. ERAP1 gen polimorfizmlerinin, HLA-B27 pozitifliği olan bireylerde AS gelişim riskini etkilediğini, antijenik peptidlerin anormal işlenmesine neden olarak hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir [2].

Patogenezinde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde durulmaktadır[25]. AS’li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60’ında intestinal inflamasyon saptanmıştır[18]. Ek olarak, SpA’lı olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir[27]. İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve B27’ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca B27’nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır[25]. Oluşan inflamatuvar yanıt özellikle fibrokartilajenöz eklemlerde hasara neden olmakta ve doku hasarının encondral kemik oluşumu ve ankiloz ile iyileşmesinin inflamasyondan bağımsız bir süreç olarak patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir[30].

2.1.7. Tanı Kriterleri

Etiolojinin belli olmadığı tüm hastalıklar gibi AS tanısı da klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerine göre konur. Eşlik eden başka hastalık yoksa “primer” veya “idiyopatik”, psöriasis veya inflamatuvar barsak hastalığı eşlik ediyorsa “sekonder” olarak tanımlanır[10].

AS için geliştirilmiş ilk tanı kriteri Roma Kriterleri’dir[34]. Roma Kriterleri’ne göre AS tanısı koymak için radyografik sakroileit şart değildir (Tablo-1). Daha sonra 1966 yılında New York Kriterleri geliştirildi (Tablo 2). New York Kriterleri ise AS

tanısı için radyografik sakroileitin varlığı gerekli görülmüştür. Ancak her iki tanı kriterinin de özgüllüğü ve duyarlılığı düşük bulunduğu için 1984 yılında Modifiye New York Kriterleri geliştirilmiştir(Tablo-3) [35]. Bu kriterler içinde bulunan ‘lomber omurgada kısıtlılık ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık’ maddesi yerleşik ve uzun süreli AS hastalarında görülmektedir. Bu nedenle Modifiye New York Kriterleri erken AS tanısı koymak için yeterli değildir[36].

SpA’ların ortak özellikleri göz önüne alınarak sınıflama kriterleride tanımlanmıştır. İlk olarak özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek olan Amor Kriterleri tanımlanmıştır (Tablo-4)[37]. Daha sonra daha kısa olan ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanımı kolay olan European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri tanımlandı (Tablo-5)[38].Her iki sınıflama kriteri de görüntüleme olarak konvansiyonel radyografiyi kullandığı için preradyografik SpA tanısı için uygun değildir.

Hastalığın erken tanınması deformateler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kılacaktır.Hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) bu kriter setlerini geliştirilirken inflamatuvar bel ağrısı sınıflama kriterleri ve sakroiliak eklem ve omurganın manyetik rezonans görüntülemesinde metodları da bildirmiştir[39]. Sonuç olarak ASAS aksiyal SpA yeni sınıflama kriterleri öncelikli olarak aksiyal iskelet tutulumuyla birlikte periferik tutulumu olan veya olmayan hastalara odaklanmış kriterlerdir (Tablo-6) [39]. Şüphesiz bu kriterlerin yaygın şekilde kullanılmasıyla preradyografik dönemde sakroiliiti tanımlama ve ileride klasik AS geliştirebilecek birçok hastanın erkenden fark edilmesi sağlanacaktır.

Tablo 1. Roma Tanı Kriterleri

<p>Klinik kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dinlenme ile azalmayan 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve tutukluğu2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma5. İritis veya sekellerine ait öykü veya bulgu
<p>Radyolojik kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">6. AS'ye özgü bilateral sakroiliak değişiklikleri gösteren röntgen bulguları (bu bilateralsakroiliakeklem osteoartritini dışlayacaktır)
<p>Kesin AS:</p> <ol style="list-style-type: none">1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroileit2. En az dört klinik kriter varsa konulur.

Tablo 2. New York Tanı Kriterleri

<p>Klinik kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Lomber omurgada her üç düzlemde hareket kısıtlılığı: öne fleksiyon, yana fleksiyon ve ekstansiyon2. Dorsolomber bileşkede ya da lomber omurgada ağrı3. Dördüncü interkostal aralık düzeyinden ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm ya da daha az olacak biçimde kısıtlanması
<p>Radyograflerin derecelenmesi</p> <p>Normal, 0; şüpheli, 1; minimal sakroileit, 2; orta şiddette sakroileit, 3; ankiloz, 4</p>
<p>Kesin AS:</p> <ol style="list-style-type: none">1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroileit2. Klinik kriter 1 veya klinik kriter 2 ve 3'ün her ikisi birlikte unilateral 3 ya da 4. derecesakroileit veya bilateral 2. derece sakroileit varsa konur. <p>Olası AS:</p> <p>Klinik kriter olmadan bilateral 3. veya 4. derece sakroileit varsa konur.</p>

Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri

<p>Klinik Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzeliip istirahatle düzelmeyen bel ağrısı2. Lomber omurganın sagital ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
<p>Radyolojik Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">4. 2-4. derece bilateral sakroileit5. 3-4. derece unilateral sakroileit
<p>Kesin AS:</p> <p>Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral 3-4. derece veya bilateral 2-4. derecesakroileit</p>

Tablo 4. Amor Kriterleri

Klinik semptomlar veya öykü	Skor
Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı (yer değiştiren)	1
El veya ayak parmaklarında daktilit	2
Topuk ağrısı veya entezopati	2
İrit	2
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit	1
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare	1
Psöriyazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
Radyoloji	
Sakroiliit (evre ≥ 2 çift taraflı veya evre ≥ 3 tek taraflı)	3
Genetik zemin	
HLA-B27 pozitifliği veya AS, Reiter sendromu, üveit, psöriasis veya inflamatuvar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
Tedaviye yanıt	
SOAİ'a 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde relaps	2

Tablo 5. ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)

İnflamatuvar Spinal Ağrı veya Sinovit	Asimetrik veya Ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde
Ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası	
Pozitif aile öyküsü	
Psöriyazis	
İnflamatuvar barsak hastalığı	
Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde üretrit/servisit veya akut diyare	
Sağ ve sol gluteal bölgelerde yer değiştiren ağrı	
Entezopati	
Sakroileit	

Tablo 6. Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda	
Görüntüleme sakroileit + ≥ 1 SpA bulgusu	veya HLA-B27 + ≥ 2 SpA bulgusu
SpA bulgusu	Görüntüleme Sakroileit
İnflamatuvar bel ağrısı	MRG’de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroileit için oldukça anlamlı
Artrit	
Entezit (topuk)	
Üveit	
Daktilit	
Psöriazis	Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit
Crohn/Kolit	
SOAİ’lere iyi yanıt	
SpA için aile öyküsü	
HLA-B27	
C- reaktif protein (CRP) yüksekliği	

2.1.8. Klinik Özellikler

2.1.8.1. Kas İskelet Sistem Tutulumu

AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk yakınma bel ağrısı ve bel tutukluğudur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle veya hareketle azalmasıdır[10]. AS hastalarında gördüğümüz bu bel ağrısını 'İBA' olarak tanımlıyoruz. Ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede ve tek taraflı iken zamanla çift taraflı hale gelebilir. İBA kriterleri Calin ve ark.[40], Rudwaleit ve ark.[41], ASAS uzman kriterleri[42] olarak tanımlanmıştır (Tablo-7).

Tablo 7. İBA kriterleri

Calin Kriterleri	Rudwaleit Kriterleri	ASAS Kriterleri
Başlangıç yaşı < 40	Sabah tutukluğu >30 dakika	Başlangıç yaşı < 40
Bel ağrısı süresi > 3 ay	Egzersizle düzelme, istirahat ile düzelmeme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Ağrı nedeni ile gecenin 2. yarısında uyanma	Egzersizle düzelme
Sabah tutukluğu	Gezici gluteal ağrı	İstirahat ile düzelmeme
Egzersiz ile düzelme		Gece ağrısı
İBA: 4/5 kriter mevcut ise	İBA: 2/4 kriter mevcut ise	İBA: 4/5 kriter mevcut ise

Spinal sertleşme ve spinal mobilitenin kaybı spinal inflamasyonla, yapısal yıkımla veya her ikisi ile birlikte izah edilebilir. Spinal inflamasyon spondilit, spondilodiskit veya spondiloartritten kaynaklanır. Yapısal değişiklikler osteodestruksiyondan çok osteoproliferasyondan kaynaklanır[12]. Sabah tutukluğu 3 saate kadar uzayabilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ile bel tutukluğunu ayırtedemeyebilir[10].

Tendonların kemiğe yapışma bölgesinin inflamasyonu olan entesitis, kostasternalbileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, tibialtüberküller, topuklar, aşil tendonu, plantar fasia gibi eklem dışı kemik yapılarında hassasiyete yol açar[10]. Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entesitis ve oligoartrit olabilir[10]. Sindesmofitler ve ankiloz bu hastalığın önemli özellikleridir ve konvansiyonel radyografide aylar ile yıllar arasında değişen bir süreçte görülür hale gelirler[12].

Kostovertebral eklemler dahil olmak üzere torakal omurga tutulumu ve entezit nedeni ile öksürükle artan bazen plöritik tarzda sırt ve göğüs ağrısı olabilir.

Periferik artrit, genellikle alt ekstremitiyi tutan asimetrik oligo-artiküler tarzdadır[10]. Omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu hastaların %35'de görülür, hastaların %15'de ilk bulgu olabilir[12]. Özellikle kalça tutulumu ciddi bir sakatlık nedenidir. Sıklıkla diz ekleminde tekrarlayan efüzyon, %10 oranında temporomandibular eklem tutulumu görülebilir[10].

2.1.8.2. Eklem Dışı Tutulum

Özellikle hastalığın başlangıç döneminde kronik yorgunluk, ağrı ve tutukluk nedeni ile uyku bozukluğu, hafif iştahsızlık ve kilo kaybı, subfebril ateş gibi bulgular ve semptomlar görülebilir[10].AS'de kas iskelet sistem dışında; göz, kardiyovasküler sistem, böbrekler, akciğer, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum olabilir.

2.1.8.2.a. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit AS'nin %25-30 oranla en sık görülen eklem dışı bulgusudur.Bazen hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. HLA-B27 pozitif hastalarda daha sık görülür[43].Genellikle tek taraflı tutulum söz konusudur.Ataklar sıklaştıkça

diğer gözde tutulabilir. Gözde ağrı, sulanma, fotofobi ve bulanık görme gibi semptomlar olur.

2.1.8.2.b. Kardiyovasküler Tutulum

Kardiak tutulum nadir görülmekle birlikte hastalığın süresi ve hastanın yaşı ile orantılıdır. Tutulum çoğu zaman HLA-B27 pozitifliği ile birlikte. 15 yıllık AS hastalarında aort yetmezliği %3,5, iletim bozukluğu %2,7 görülürken, 30 yıllık AS hastalarında %10 ve %8,5 oranında görülmektedir[11, 12]. Kardiyak tutulum; asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, iletim defektleri, miyokardiyal disfonksiyon ve perikardit olabilir[10].

2.1.8.2.c. Pulmoner Tutulum

Hastaların %1'inde, çoğunlukla hastalık başlangıcından 20 yıl sonra, yavaş ilerleyici, bilateral apikal fibrozis olabilir[10]. Olguların üçte birinde kavitasyon gelişebilir ve kavitasyonlarda aspergillus kolonize olabilir[11, 44]. Kostovertebral tutulum nedeni ile göğüs ekspansiyonu azalsa bile artmış diyafragmatik solunum nedeni ile hastaların ventilasyon sorunu olmaz. Akciğerlerde restriktif tipte bir kısıtlanma görülür ancak diffüzyon kapasitesi etkilenmez[45]. Solunum belirtileri bulunan ancak, göğüs radyografileri normal olan hastalarda apikal fibrozisi saptamak için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (High Resolution Computed Tomography: HRCT)'den yararlanılabilir.

2.1.8.2.d. Renal Tutulum

Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, spondiloartropatili hastaların %1- 3'de görülür. Ayrıca artmış Ig A düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği Ig A nefropatisi[46], DMARD ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) kullanımına bağlı nefropati görülebilir[10].

2.1.8.2.e. Bağırsak Tutulumu

AS'li hastaların % 60'ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir[10, 47].

2.1.8.2.f. Nörolojik Tutulum

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir[10]. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve quadriplejiye neden olabilir. Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların % 2'de görülür, spinal kord basısı ile veya bası bulgusu olmaksızın oksipital ağrı olabilir[48]. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur. Lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesi ile duyu kaybı, üriner ve fekal inkontinans ortaya çıkabilir, bazen hafif motor kayıp da tabloya eşlik edebilir[49].

2.1.9. Fizik Muayene Bulguları

AS'nin erken tanısı için özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönemde tipik AS bulgularını saptamak zordur. Ancak omurga ve sakroiliak eklemdaki inflamasyona bağlı ağrı ve buna bağlı hareket kısıtlılığını saptamak olasıdır.

Sakroiliak eklem muayenesinde sakroiliak kompresyon, Gaenslen, Mennel, Faber ve Fadır testleri yapılır. Bu testlerden 2 ve daha fazlasının pozitif saptanması aktif sakroileiti düşündürür.

Sakroiliak kompresyon testi: Hasta sırtüstü yatarken spina iliaka anterior superiorlar üzerine basınç uygulanır. Sakroiliak eklem yerleşiminde ağrı olması sakroileit lehinedir. Bu test hasta yanyatarken krista iliaka üzerine basınç uygulanarak ya da yüz üstü yatarken sakrumabasıncı uygulanarak da yapılabilir.

Gaenslen testi: Hasta sedyenin kenarına yakın şekilde yatırılır. Yatağın kenarındaki bacak aşağı doğru sarkıtılırken diğer taraftaki bacak diz ve kalçadan fleksiyona getirilerek karna çekilir. Muayene eden kişi her iki dizden aşağı doğru

kuvvet uygular. Ağrı oluşması test edilen tarafta sakroiliak eklem patolojisini düşündürür.

Mennel testi: Hasta yan pozisyonda yatarken altta kalan bacağını karnına doğru çekmesi istenir. Hekim hastanın arkasında ve hastanın üstte kalan bacağı tam ekstansiyonda iken hekimin bir eli hastanın dizinde diğer eli omuzunda iken hastayı kalçadan ekstansiyona zorlar. Ağrı oluşması test edilen tarafta sakroiliak eklem patolojisini düşündürür.

Faber Testi: Hasta sırtüstü yatarken test edilen tarafta kalçaya fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon ve dize fleksiyon yaptırılır. Bir elle karşı taraf pelvis stabilize edilirken diğer elle test edilen tarafta kalça ekstansiyona zorlanır. Gluteal bölgede ağrı sakroiliak eklem patolojisini düşündürür.

Fadır testi: Sırtüstü yatarken pasif olarak kalça fleksiyon, adduksiyon, internal rotasyona getirilir. Gluteal bölgede ağrı sakroiliak eklem patolojisini düşündürür.

Lomber öne fleksiyonu değerlendirmek için 'el parmak zemin'(EPZ) mesafesi ölçümü, Schober testi ve Modifiye Schober testi kullanılır. EPZ mesafesi ölçülürken dizler ekstansiyonda lomber öne fleksiyon yapılır ve EPZ mesafesi ölçülür. Erkeklerde 10 cm'ye kadar normal kabul edilirken kadınlarda 0 cm olması beklenir. Schober testi yapılırken hasta ayakta dik pozisyonda iken 5. lomber spinöz proses ve 10 cm üzeri işaretlenir, dizler ekstansiyonda iken hastanın öne fleksiyon yapıp el parmak uçlarını yere değdirmeğe çalışması istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafeler arasındaki ölçüm 14 cm ve altında ise (4cm ve daha az fark) bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir[10]. Modifiye Schober testinde ise Venüs gamzelerini birleştiren çizginin 5 cm altı ile 10 cm üzeri işaretlenir. Schober testinde olduğu gibi hareket yapılır. 19 cm ve altındaki (4 cm ve altındaki fark) ölçüm bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir[10, 50].

Hastalığın erken dönemlerinden itibaren göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma saptanabilir. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında 4. interkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte bu farkın 4 cm ve altında

olması göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma olduğunu gösterir.[50]. AS tanısı için 2,5 cm ve altında olması daha anlamlıdır.

Kostasternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller, aşil tendonu, plantar fasianın topukta yapışmayeri gibi entezis noktalarında palpasyonla hassasiyet olabilir[12].

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Boyunda fleksiyon, sırtta kifozda artış nedeni ile anterofleksiyon postürü oluşur. Bu durum kişi duvara yaslandığında ‘oksiput duvar’ ve ‘tragus-duvar’ mesafelerinin ölçümü ile objektif olarak saptanabilir ve her iki ölçümde AS’li hastaların izleminde kullanılan parametrelerdir[50].

Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve ‘futbol topu karnı’ görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemi tutulumu ile kalçadaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır, hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur[10].

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

Hastaların %75’inde özellikle aktivasyon evrelerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP artmış bulunmaktadır. AS’de akut faz reaktanları ile hastalık aktivitesi arasında zayıf bir ilişki vardır[10].Serum Ig A düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut fazreaktanları ile korelasyon gösterir[10, 51].Kompleman düzeyleri normal veyaartmıştır.Romatoid faktör (RF) ve diğer antinükleer antikor (ANA) pozitiflikleri sağlıklı populasyondan farklı değildir.İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom-normositer anemi görülebilir[10]. Bazı hastalarda alkelen fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir ancak önemi bilinmemektedir[11]. Periferik eklem tutulumunda sinoviyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer inflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez.Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir.

HLA-B27 hastaların %90 veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir[11, 12]. HLA-B27 erken AS için önemli bir faktördür. Beyaz ırkta HLA-B27 subtiplerine bakmaya gerek yoktur ancak Çinli hastalarda subtiplerin bakılması gerekir, çünkü bu ırkta HLA-B2706 gibi bazı subtipler hastalıkla ilişkili değildir[12]. HLA-B27 rutin istenen tanısal bir test olarak kabul edilmemektedir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıya yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabilir[52].

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir[45].

2.1.11. Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme AS'nin sınıflandırılması ve tanısı için çok önemlidir. Sakroiliak eklemlerinde yapısal değişiklikler olan hastaların %95'ten fazlasında konvansiyonel radyografiler tanı koymak için yeterince duyarlıdır. Sakroileit genellikle çift taraflıdır ve erken bulgulardan birisidir[53]. Erken dönemde kıkırdak, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Bu görüntüyü, önce kıkırdağın daha ince olduğu eklem iliak tarafında, daha sonra sakral tarafında gelişen erozyonlar izler. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. Sakroiliak eklemlerde tam kemik ankilozu oluşabilir[53]. Radyografik olarak sakroileit New-York evrelemesi mevcut (Tablo 8).

Tablo 8. Sakroileit New-York Evrelemesi

Evre:0	Normal
Evre:1	Şüpheli değişiklikler, eklem kenarları düzensiz

Evre:2	Eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında genişleme
Evre:3	Eklem kenarında skleroz, kenar düzensizliği, erozyonlar, eklem aralığında daralma, yer yer köprüleşmeler
Evre:4	Eklemde tam ankiloz

Sakroileit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi sakroiliak eklem tam olarak görüntülenmesini engelleyebileceği için her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemlerle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafileri değerlendirilmelidir [10, 11]. Erken hastalık evrelerinde radyografik değişiklikler oluşmayabilir. Yapılan çalışmalarda ve klinik uygulamalarda MRG'nin erken sakroileit ve spondiliti belirlemede yararlı olduğu ispatlanmıştır [12].

Entesitis bulgusu olarak ligaman ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları veya saçaklanma gözlenir [53].

AS'de omurlardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Omurların normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz omurların kareleşmesine yol açar [54]. Direkt grafide omur köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünümü 'Romanus lezyonları' olarak adlandırılır [54]. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile omur cisimleri arasında sindesmofit olarak adlandırılan köprüler oluşur. AS'de görülen sindesmofitler enteropatik spondilitte olduğu gibi bilateral ve simetrik olup birbirini izleyen omur cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır (marjinal sindesmofitler) [55]. Sakroiliak eklemlerdeki inflamasyondan ankiloza ulaşan değişiklikler apofizer eklemlerde de oluşur ve radyografik olarak eklem aralığında düzensizlik, skleroz ve ankiloz saptanabilir. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin ankilozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm 'bambu kamışı' görünümü, apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise 'üçlü ray belirtisi' olarak

adlandırılır[53]. Nadiren RA`dakine benzer radyolojik bulgular veren atlantoaksiyel subluksasyon gelişebilir[11, 12].

Kalça ve omuz tutulumunun olması durumunda eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyinin dış kenarlarında osteofit oluşumu ve bazen eklem ankilozu görülebilir[56].

Özellikle uzun süreli AS`de spinal osteoporoz sıklıkla görülür. Osteoporoz sıklıkla immobilitate ve/veya lokal sitokin salınımından kaynaklanmaktadır[57, 58].

Klinik durumu iyi olan bir hastada ani gelişen bir ağrının ortaya çıkması spinal kırığı düşündürmelidir. Direkt grafide bir bulgu saptanamazsa kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı bu tanıyı destekleyebilir[10]. Yeni ortaya çıkan şiddetli, lokalize edilebilen omurga ağrısında 'Anderson lezyonu' olarak adlandırılan steril spondilodiskit de düşünülmelidir. Grafide disk aralığında azalma ve düzensiz dansite artışı, komşu omurlardan birinde destrüktif lezyon beklenen bulgulardır. Sintigrafide lokal aktivite artışı saptanırken MRG ile diskit tanısı konabilir. Ancak mutlaka infeksiyöz diskit veya osteomyelit ayırıcı tanısı yapılmalıdır[59].

AS'nin erken dönemlerinde konvansiyonel radyografi ile her zaman osteoproliferatif değişiklikler gözlenmeyebilir ve osteoproliferasyon oluşmadan önceki inflamatuvar değişiklikler görülmez. Bu nedenle aktif sakroileiti erken saptamak için MRG'den faydalanılmaktadır. MRG yapılırken gadolinyum-dietilenetriamine pentaasetik asit gibi kontrast maddeler kullanılmaktadır. Kısa tau inversiyon geri elde etme (short tau inversion recovery-STIR) sekanslarla yapılan görüntülemelerde kontrast madde gereksinimi yoktur.

2.1.12. Ayırıcı Tanı

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konur. Adölesan dönemle orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olduğu zaman AS akla gelmelidir. Ailede benzer hastalık olması da AS tanısına yaklaştırır. Kesin tanı klinik kriterlerin yanı sıra radyolojik olarak sakroileitin saptanması ile konur[10]. Ayırıcı tanıda özellikle AS'de görülen sakroileit, entezit ve İBA yapan diğer nedenler akla

getirilmelidir. Bunlar SpA'nın diğer üyeleri olduğu gibi enfeksiyonlar, mekanik ve metabolik nedenler olabilir.

Klinik olarak AS düşünülen ancak radyolojik kanıtı olmayan hastalarda HLA-B27 tanıda yol gösterici olabilir. Yapılan bir çalışmada klinik olarak AS düşünülen hastaların %27'sinde 5 yıl içinde radyografik sakroileit geliştiği gösterilmiştir[60]. Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteozis (DISH) AS ile karışabilir. AS'den farklı olarak daha ileri yaşta gözükmesi, daha büyük ve asimetrik sindesmotitlerin varlığı ve sakroileitin olmaması ile ayırt edilir[61].

2.1.13. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme

AS, uzun dönemde önemli ölçüde fonksiyonel yetersizliğe yol açan ilerleyici romatizmal hastalıklardan biridir. Hastalık sürecinin etkilerini ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları değişik ortamlarda nesnel ve standart bir biçimde yapmak kuşkusuz araştırmacılar için olduğu kadar hekimler ve hastalar için de önemlidir. İnflamasyon bulguları olan ESH ve CRP tanıda ve izlemde değerli olabilir, ancak omurga ve bazende periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır. Bu nedenle eskiden beri kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur[25].

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analogölçeği (VAS) en etkili yöntemdir. Bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde açılma ölçer, spondilometre, inklinometre, artrospinometre gibi gereçlerden yararlanılabilir. Ancak bu gereçlerin uygulamave standardizasyon güçlüğü nedeniyle klinikte en sık başvurulan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, EPZ mesafesi ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir. Göğüs ekspansiyonunda 2,5 cm'nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılsada, bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında belirgin bir

çakışma olduğu unutulmamalıdır. Yirmifarklı klinikdeğerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinden yüksek geçerlilik, güvenilirlik,tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'iseçilerek Bath AS Metroloji İndeksi(BASMI) geliştirilmiştir.BASMI ile radyolojik değerlendirmearasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir[62]. Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte geçerlilik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada modifiye Schober, EPZ mesafesi ve servikal rotasyonun hastalık ile ilişkili değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu saptanmıştır[63].

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır[64]. Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir[65]. İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır[66]. Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir[14, 67, 68]. Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesi ve işlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır[69].

Entezopati durumunu değerlendirmek için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyomu Entezit İndeksi (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada(SPARCC) Enthesitis Index) kullanılmaktadır[70].

Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath AS Radyoloji indeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından

karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu saptanmıştır[71-73].

AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire-ASQoL) hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir[74].

Bu hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFI ve ASQoL en güçlü ölçüm yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır[75].

2.1.14. Ankilozan Spondilitte Tedavi

AS değişik hastalık belirtileri olan ve uzman bir hekimin koordine ettiği multidisipliner tedaviye gerek duyulan bir hastalıktır. Tedavideki esas amaç semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engellemek ve sağlıklı ilişkili hayat kalitesini uzun dönemde en üst seviyede tutmaktır[76]. AS tedavisi farmakolojik ve non farmakolojik tedavi yaklaşımlarını içermelidir.

2.1.14.1. Farmakolojik Tedaviler

2.1.14.1.a. Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar

Ağrı ve sabah tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk sırada kullanılacak ilaçlardır. Ağrı giderme ve anti-inflamatuar etkileriyle beraber yan etkileri de görülmektedir. Yan etkiler genellikle gastrointestinal sistemde rahatsızlık (gastrit, ülser), hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu ve nadiren kemik iliği süpresyonu şeklindedir[77].

2.1.14.1.b. Analjezikler

Daha önceden uygulanan tedavilere yanıt alınamadıysa, tedaviler tolere edilemediyse veya kontrendikasyon varsa parasetamol veya opioid grubu ilaçlar ağrı kontrolü için kullanılabilir[77].

2.1.14.1.c. Kortikosteroidler

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların aksine, sistemik steroid tedavisi AS'li hastaların tedavisinde önemli rol oynamaz[78]. Gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi SOAİİ kullanımının kontrendike olduğu durumlarda sistemik steroid kullanılabileceğini öneren uzman görüşü vardır[79]. Periferik eklemler ve entezitler için lokal steroid enjeksiyonları yapılabilir. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen veya tedavilerin kontrendike olduğu aktif sakroileitli hastalarda sakroiliak ekleme steroid enjeksiyonunun etkin olduğu gösterilmiştir[80].

2.1.14.1.d. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

AS'li hastaların aksiyel belirtilerinde etkin değilken periferik belirtilerde yararlı olabilirler.SLZ, sulfonamid türevi olan sülfapiridin ve antiinflamatuvar olan salisilat türevi 5-aminosalisilatın bir azo bağıyla kimyasal bağlanması sonucu oluşan sentetik bir ilaçtır. Özellikle AS'de HLA-B27 pozitif artropatilerde etkinliği kabul edilmiştir[76]. Erken hastalık evresinde olan, ESH yüksek, periferik artriti olan hastalarda ve anterior üveiti önlemek için kullanılabilirler[77].

2.1.14.1.e. Biyolojik Tedaviler

Aksiyel tutulumu olan AS'li hastalar, ilk basamak tedavi olarak kullanılan SOAİ ve periferik tutulumu olan hastalar ek olarak SLZ gibi bir DMARD kullanılmasına rağmen halen aktif ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak anti-TNF- α ilaçlar kullanılmaktadır[81].

Anti-TNF- α tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte AS tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.Türkiye'de şu anda infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab AS'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır.Anti-TNF- α tedaviler hastaların büyük bir oranında semptom ve bulguların düzelmesine yardımcı olmaktadır.Sakroiliak ve omurganınMRG'sinde gösterilen akut inflamasyonu azaltmaktadırlar. Genel olarak anti-TNF- α hastalık süresinin kısa olması CRP'nin artmış olması ve hastalık yaşının genç olması daha iyi yanıt almamıza yardımcı

olmaktadır[82]. AS'de TNF bloke edici ajanlar dışında diğer biyolojik ajanların kullanımını önerecek kanıt mevcut değildir[83].

Anti-TNF- α tedavilerin enfeksiyon, malignite, hematolojik bozukluklar, demiyelinize edici bozukluklar, otoantikor/otoimmünite gelişimi, konjestif kalp yetmezliği ve aşırı duyarlık reaksiyonları gibi birçok yan etkisi bildirilmiştir Ayrıca hamile ya da emziren hastalarda, aktif enfeksiyonu olan hastalarda, lupus ve multipl skleroz hastalarında ve malignite durumlarında kontrendikedir[76].

Aksiyal SpA için SpA Değerlendirme (ASAS) kriterleri 2010 kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler şunlardır:

- a. Dört haftadan uzun süren, BASDAI skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.
- b. Hastalar en az iki SOAİİ'ı en az dört hafta boyunca kullanmış olmalıdır.
- c. Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna ve SLZ kullanımına yanıt vermemiş olmalıdır.
- d. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.
- e. Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.

AS tedavisinde kullanılan beş anti-TNF blokeri mevcuttur. Tüm anti-TNF ajanlarının BASDAI %50 düzelme kriteri ve ASAS 40 düzelme kriterleri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır[84-87].

2.1.14.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

2.1.14.2.a. Egzersiz, Fizyoterapi ve Eğitim

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli kısmı hasta eğitimi ve düzenli egzersizlerdir. Ev egzersizleri etkindir. Su içinde veya su dışında bir terapistin gözetimi altında yapılan kişisel veya grup egzersizleri ev egzersizlerinden daha etkilidir[83]. Fizyoterapi de AS'li hastaların tedavisinin en önemli parçalarından biridir. AS'li hastaların tedavisinde fizyoterapi anti-inflamatuar tedaviye ek olarak kullanılmalıdır. Fizyoterapide amaç; hareket kısıtlılığı gelişmesini engellemek/geciktirmek, semptomları iyileştirmektir. Fizyoterapi hastaya tanı konduktan sonra başlanmalı ve

multidisipliner devam etmelidir. Asıl istenen fleksiyon deformitesini engellemek olduğundan omurga egzersizlerinde ekstansiyon hareketleri, sırt ve bel güçlendirme hareketleri yapılmalıdır. Bununla birlikte akciğer kapasitesini artırmak için solunum egzersizleri yapılmalıdır. Bu egzersizler yaşam tarzına dönüştürülüp sürekli uygulanmalıdır[88].

2.1.14.2.b. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Osteoporoz gelişim riski nedeniyle D vitamini ve kalsiyumdan zengin beslenilmelidir. Ayrıca bir vaka çalışması da karbonhidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir[81].

2.1.14.2.c. Cerrahi Tedavi

Hastalarda kalça eklemine tutulması ciddi özür lülüğe neden olabilir ve bu durumda total kalça protezi uygulanır. Vertebranın osteotomisi şiddetli spinal deformiteyi düzeltmek için uygulanmaktadır, fakat risklidir. Ayrıca genel anestezi gerektiren herhangi bir cerrahi girişimde servikal vertebranın frajilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık nedeniyle entübasyon da dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır[76].

2.1.15. Ankilozan Spondilitte IL-23/IL-17 Yolağı

Son yıllarda, interlökin (IL)-23/IL-17 yolağının AS patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiş ve bu yolu hedef alan tedavi yöntemlerinin çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir[2]

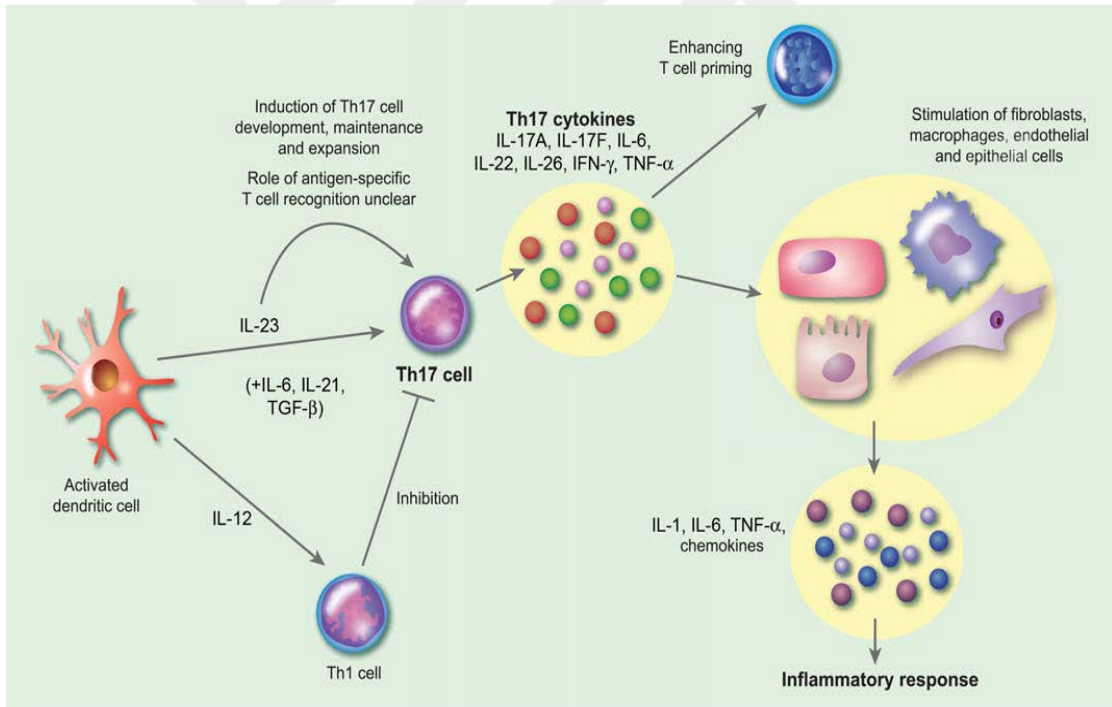
IL-23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir ve IL-12 ile ortak p40 alt birimine ek olarak aynı zamanda kendisine özgü bir p19 alt birimine sahiptir[3]. Aktive olan miyeloid hücreler, endotel ve epitel hücreleri tarafından üretilir ve IL-12 reseptörü ile ortak olan bir IL-12Rb1 alt ünitesi ve kendine özgü bir IL-23R alt-biriminden oluşan heterodimerik IL-23 reseptör kompleksi aracılığıyla sinyalleşmeyi sağlar[4].

Th-17 hücreleri, IL-6, IL-22, IL-26, interferon (IFN) ve TNF-a gibi diğer proinflamatuvar sitokinler ile birlikte IL-17 üreten Th1 ve Th2 hücrelerinden gelişimsel

açından farklı olan Tyardımcı hücrelerinin bir alt kümesidir[5]. Bunlardan IL-17 alt grupları A/F ve IL-26, Th-17 yanıtınaen özgül olarak kabul edilir[6]. IL-17'nin, T hücre aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuarmediatörleri (IL-1, IL-6, TNF-a ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri,makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir.

Th-17 yanıtının tetiklenmesi ve sürdürülmesinde IL-23'ün rolü olduğu ve IL-23'ün, aktiveedilmiş fare ve insan monositlerinden, makrofajlarından, dendritik hücrelerinden, T ve B hücrelerinden veendotel hücrelerinden eksprese edildiği, Oppmann ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir[7].

Aggarwal ve arkadaşları, IL-23 varlığında T hücrelerinin aktivasyonunun Th-17 hücrelerinin ekspansiyonuna yol açtığını ve böylece IL-17 seviyelerinde bir artışa neden olduğunu bulmuştur[3].



Şekil 1. IL-23/IL17 yolağı

Cua ve arkadaşları, IL-23'ün p19 alt biriminden yoksun olan fareleri kullanarak bir araştırma yapmışlar ve bu farelerin bağışıklık kazandıklarında normal Th-17 yanıtları geliştirdiklerini, ancak IL-17 üreten hücrelerin üretiminde yetersiz olduklarını saptadılar. Daha sonra bu farelere IL-23'ün ekzojen uygulamasının, Th17 hücre

miktarında amplifikasyona neden olmasıyla IL-12'den ziyade, IL-23'ün Th-17 hücrelerinin gelişimine neden olduğunu teyit ettiler[89].

Cortes ve arkadaşları AS'li hastalarda yaptıkları gen çalışmasında AS ile ilişkili Th-17 yolağında yer alan genlerin aşırı temsil edildiğini saptadılar ve özellikle IL-23'ün önemli bir role sahip olduğunu tespit ettiler[90]. Gen çalışmalarına ek olarak AS'li hastalarda subkondral kemik iliğindeki IL-23-pozitif hücrelerin görülme sıklığı, kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş, ek olarak serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinde artış ve sinovyal sıvıdaki artmış IL-23 konsantrasyonları gösterilmiştir[91].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Sağlıklı Bireylerin Seçimi

Bu çalışmaya Rize ilinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR kliniğine 01/04/2016-01/10/2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacı ile başvuran ve sorumlu araştırmacı tarafından Modifiye New York kriterleri ve ASAS kriterlerine göre AS tanısı alan 86 hastada dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastanemize rutin kontrol amaçlı başvuran sağlıklı bireylerden yaş ve cinsiyet göz önünde bulundurularak toplam 70 birey dahil edildi. Kontrol grubunda özellikle başvuru anında ya da özgeçmişinde İBA, yaygın kas iskelet sistem ağrısı ve artrit hikayesi olmayan bireyler seçildi. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu. Hasta ve kontrol grubunda boy, kilo, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek gibi demografik verileri kaydedildi. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 13.05.2016 tarihinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı alındı. Ayrıca üniversitemizin Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (Proje kodu: TTU-2016-549).

Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Modifiye New York kriterleri ve ASAS kriterlerine göre AS tanısı olan hastalar.
- 2- Özgeçmişinde İBA, yaygın kas iskelet sistem ağrısı ve artrit hikayesi olmayan sağlıklı bireyler.

Dışlama Kriterleri:

- 1- İnflamatuvar romatizmal hastalık varlığı
- 2- Aktif veya kronik enfeksiyon varlığı
- 3- İleri evre kalp ve böbrek yetmezliği
- 4- Demiyelinizan hastalık varlığı
- 5- Malignite varlığı
- 6- Psikotik bozukluk varlığı
- 7- Gebelik varlığı
- 8- Çocuk hastalar

3.2. Hastanın Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen her hastaya standart, hastaların demografik özelliklerinin de bulunduğu, hastanın fonksiyonelliğini, mobilitesini, hastalık aktivitesini, yaşam kalitesini, entezit indeksini ve global değerlendirimini belirleyebileceğimiz, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış formlar doldurtuldu.

İBA'nın Değerlendirilmesi

Hastaların bel ağrılarının inflamatuvar olup olmadığını değerlendirmek için ASAS inflamatuvar bel ağrısı kriterleri kullanıldı (Tablo-7). Bu 5 kriterin 4 tanesi pozitif olan hastanın bel ağrısı İBA olarak kabul edildi.

Hastanın Global Değerlendirmesi

Tüm hastalarda ağrı VAS ile değerlendirildi. Hastaların şu soruya cevap vermesi istendi: "hastalığınız geçen hafta içinde ne kadar aktifti?". Bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretledi. 0 ile hastanın işaretlediği nokta arasındaki mesafe ölçülerek hastanın global değerlendirimi belirlendi.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların klinik olarak hastalık aktivitelerini değerlendirmek için ASDAS ve BASDAI Skorları kullanıldı.

ASDAS klinik olarak bel ağrısı, sabah tutukluğu, periferik eklem ağrı/şişlik ve hastanın global değerlendirimi ile birlikte, laboratuvar olarak ESH ve CRP değerlerinin kullanıldığı bir hastalık aktivite indeksidir.Klinik parametreler VAS kullanılarak skorlanır. ESH veya CRP değerlerinden kullanılan parametreye göre isimlendirilir. ESH kullanılırsa ASDAS-ESH, CRP kullanılırsa ASDAS-CRP olarak isimlendirilir. ASDAS sonucuna göre inaktif hastalık(<1,3), orta hastalık aktivitesi(1,3-2,1), yüksek hastalık aktivitesi(2,1-3,5) ve çok yüksek hastalık aktivitesi(>3,5) olarak sınıflandırılır(Bkz. Ek-1).

BASDAI6 sorudan oluşmaktadır (Bkz. Ek-2). Sorular yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğunu değerlendirmektedir. Hastaların geçen hafta içindeki durumlarını düşünerek soruları değerlendirmeleri ve çizgi üzerinde kendilerine en uygun noktayı işaretlemeleri istendi. İlk beş soruda 0'dan 10'a kadar işaretlenmiş 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde kendilerine uygun dereceyi işaretlemeleri istendi. Sabah tutukluluğunu sorgulayan sorunun 5 cm'lik kısmına denk gelen süre 1 saat ve 10 cm'lik kısmına denk gelen süre 2 saat olarak işaretlenmiştir.Çizgi üzerinde kendilerine uyan süreyi işaretlemeleri istendi.Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor elde edildi. Böylece her bir semptomun eşit derecede ortalamaya etki etmesi sağlanmış oldu.Toplam skor 0–50 arası değişkenlik gösterirken, ortalaması alınarak 0-10 arasında BASDAI skoru elde edildi.BASDAI \geq 4 olan durumlar aktif hastalık olarak değerlendirildi.

Hastanın Fonksiyonel Değerlendirimi

Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri BASFI kullanılarak yapıldı (Bkz. Ek-3). Bu indeks günlük aktiviteleri değerlendiren toplam10 sorudan oluşmaktadır. Her soru 10 cm'lik VAS ölçeği kullanılarak ve son 1 hafta içindeki durum göz önüne alınarak cevaplandı. Toplam 10 sorunun ortalaması alınarak (0 - 10) BASFI skoru elde edildi.

Fonksiyonelliği etkileşen önemli bir parametre de spinal mobilitedir. Bu çalışmada hastaların spinal mobilitelerini BASMI kullanarak değerlendirildi (Bkz. Ek-4). Tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, servikal rotasyon, lomber lateral fleksiyon ve intermalleolar mesafe olmak üzere toplam 5 parametre mevcuttur. Her parametre

kısıtlılık derecesine göre hafif (0), orta (1) ve şiddetli (2) kısıtlılık olarak 3 kategoriye ayrılır. Toplam 5 parametre 3 ayrı kategori üzerinden hesaplanınca en düşük skor 0, en yüksek skor 10 oluyor.

Hastanın Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life); hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçümünü sağlayan bu değerlendirimin Türkçe versiyonu Duruöz ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir[92]. Toplam 17 sorudan oluşmakta ve hastanın sorulara “evet” ya da “hayır” şeklinde cevap vermesi istenmektedir (Bkz. Ek-5). Hastanın soruları dikkatlice okuması ve o anki durumuna uygun olan seçeneği işaretlemesi istendi. Her bir sorunun cevabı evet için 1 ve hayır için 0 değeri verilerek toplandı ve total skor elde edildi. Yüksek skorlar daha kötü bir yaşam kalitesine işaret eder.

Hastaların Radyografik Değerlendirmesi

Hastaların sakroiliak eklemlerindeki radyografik sakroileit New-York evrelemesine göre yapıldı. (Bkz. Tablo 8).

Entezis Noktalarının Değerlendirmesi

Entezis noktalarının tutulumu ve hassasiyeti, hastanın fonksiyonel durumunu, hastalık aktivitesini ve hastanın global değerlendirimini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle AS hastalarında entezis noktalarındaki hassasiyeti değerlendirmek önemlidir. Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyomu Entezit İndeksi (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index), Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış bir indekstir[70]. Toplamda 18 ayrı entezis noktasında palpasyonla hassasiyetin varlığı değerlendirildi (Bkz. Ek-6). Entezit sayısına göre 18 üzerinden değer verildi.

3.3. Numunelerin Toplanması

Hastaların poliklinik muayeneleri esnasında istenilen rutin tetkikler için alınan kandan tetkikler çalışıldıktan sonra arta kalan serum örneklerinden 5ml kadarı ayrılarak -80 derecede saklandı. Daha sonra bu serumların IL-17 ve IL-23 seviyeleri biyokimya

araştırma laboratuvarında enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. IL-23 için sensitivite değeri <20 pg/ml'idi. IL-17 için sensitivite değeri <0,056 pg/ml'idi.

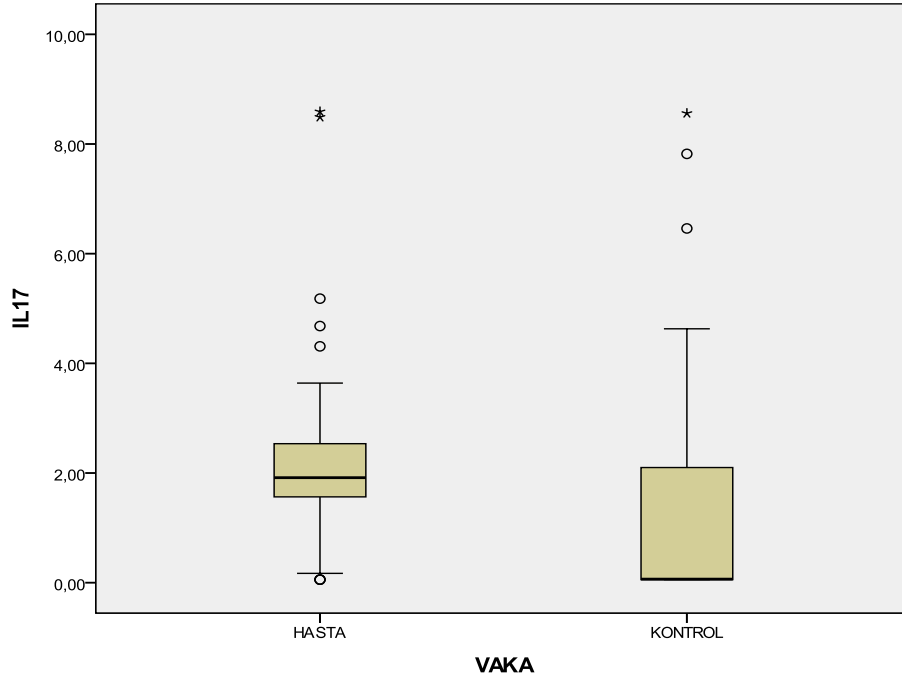
3.4. İstatistiksel Analizler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman veya pearson Testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

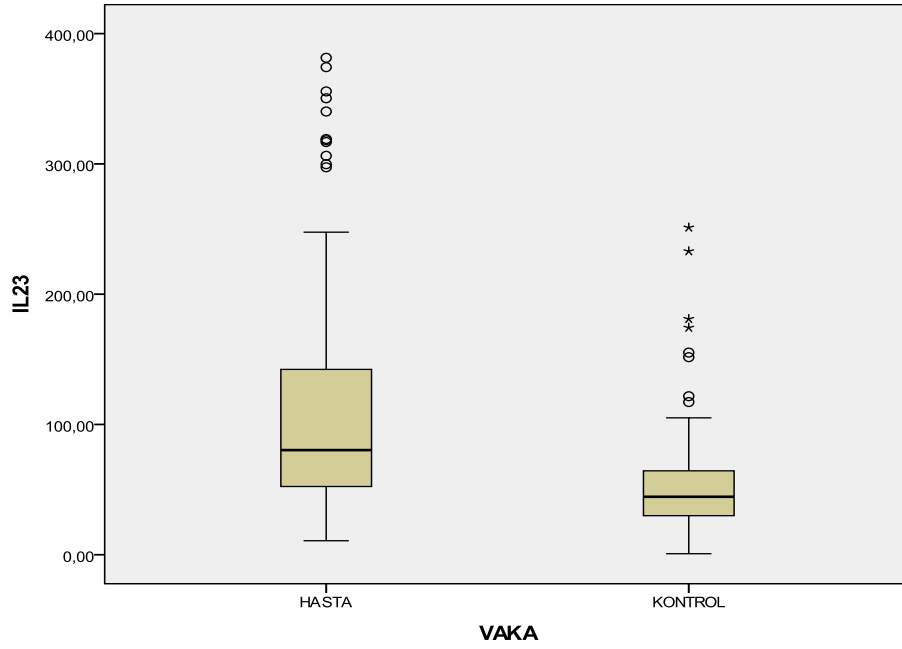
4. BULGULAR

Çalışmaya 86 AS hastası (56 erkek, 30 kadın) ve 70 sağlıklı bireyler (17 erkek, 53 kadın) olmak üzere toplam 156 birey alındı. Hasta ve sağlıklı bireylerin ortalama yaşı sırasıyla $40\pm 12,05$ ve $41\pm 11,77$ yıl idi ve yaş değişkeni açısından gruplar benzerdi. 86 AS hastasının 67'sinde (%77,9) HLA-B27 pozitif saptandı. AS hastalarının demografik ve klinik verileri tablo 15'de verilmiştir.

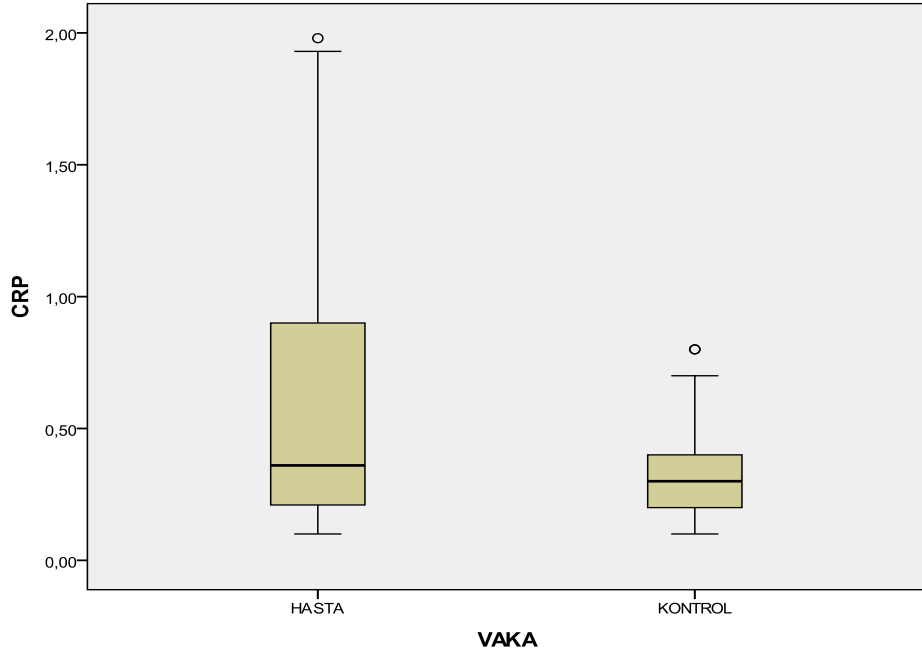
AS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-17, IL-23, ESH ve CRP değerleri AS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).



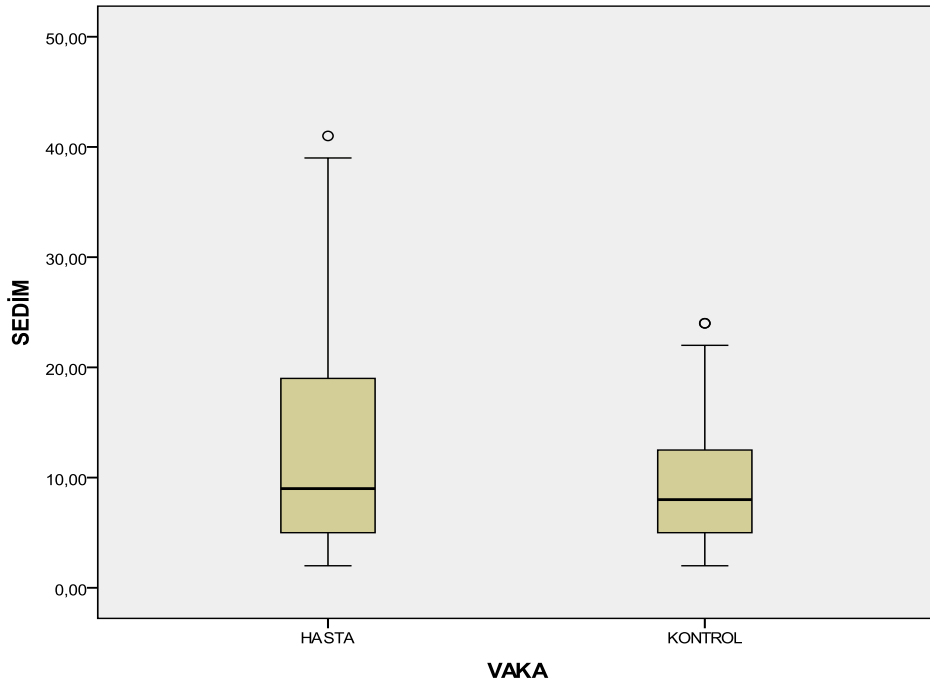
Şekil 2. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-17 Düzeyinin Dağılımı



Şekil 3. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Serum IL-23 Düzeyinin Dağılımı



Şekil 4. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında CRP Düzeyinin Dağılımı



Şekil 5. AS Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında ESH Düzeyinin Dağılımı

Tablo 9. AS Hastaları ve Kontrol Grubunda serum IL-17, IL-23, ESH ve CRP Düzeyleri

	Hasta (n:86)	Kontrol (n:70)	P
Yaş (Yıl)	40±12,05	41±11,77	0,758
IL-17 (pg/dl)	1,94 (0,06-27,42)	0,28 (0,06-9,21)	<0,001
IL-23 (pg/dl)	82,96 (10,76-587,78)	44,33 (0,80-180,98)	<0,001
ESH (mm/saat)	12±13,91	8±6,8	0,003
CRP (mg/dl)	0,48 (0,10-8,9)	0,3 (0,1-0,9)	0,001

	Hasta (86)
Yaş, yıl (ortalama±std sapma)	40,3 ±12,06
Cinsiyet K/E (%)	30/56 (34,9/65,1)
BMI	27,76 (21,6/35,8)
Sigara içen (%)	45 (52,3)
HLA-B27 pozitifliği (%)	67 (77,9)
Üveit öyküsü (%)	17 (19,8)
Aileöyküsü (%)	28 (32,6)
Periferik tutulum (%)	24 (27,9)
Sabah tutukluğu (%)	35 (40,7)
Tedavi	
NSAİİ (%)	28 (32,6)
Biyolojik (%)	58 (67,4)
İnfliximab (%)	13 (22,4)
Adalimumab (%)	16 (27,6)
Etanercept (%)	22 (37,9)
Golimumab (%)	7 (12,1)
BASDAI(ortalama±std sapma)	2,68±2,47
Aktif (%)	22 (25,6)
İnaktif (%)	64 (74,4)
BASFI (ortanca) (min-max)	1,05(0-10)
BASMI(ortanca) (min-max)	0,00 (0-9)
Hasta Global VAS (ortanca) (min-max)	3 (0-10)
Aşıl VAS (ortalama±std sapma)	0,23±0,89
CRP mg/dl (ortanca) (min-max)	0,48 (0,1-8,9)
ESH mm/saat (ortalama±std sapma)	16,15±13,92
ASDAS CRP(ortalama±std sapma)	2,19±1,04
İnaktif (%)	17 (19,8)
Orta aktivite (%)	31 (36)
Yüksek aktivite (%)	38 (44,2)
ASDAS ESH(ortalama±std sapma)	2,14±1,06
İnaktif (%)	24 (27,9)

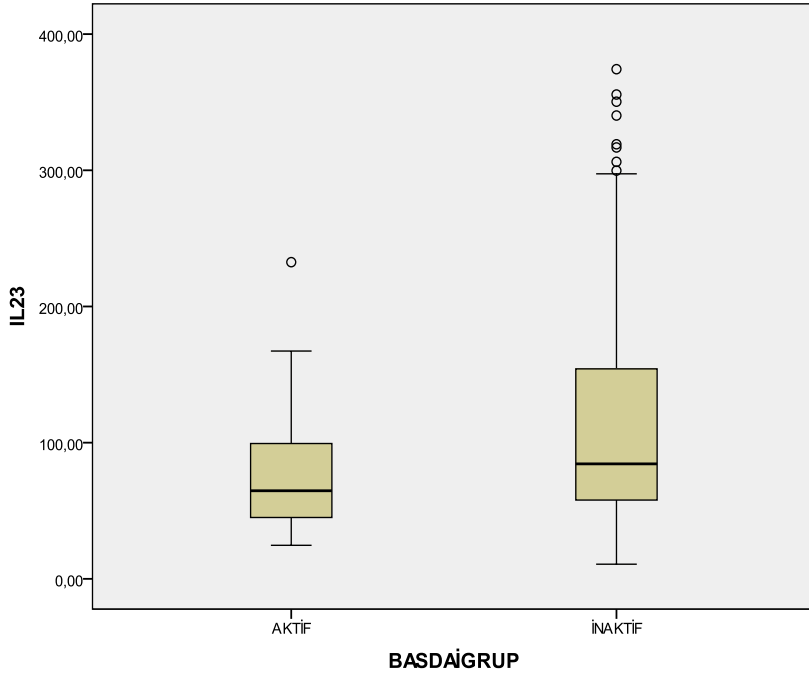
Orta aktivite (%)	27 (31,4)
Yüksek aktivite (%)	35 (40,7)
ASQoL (ortalanca) (min-max)	4,0 (0-17)
SPARCC (ortalanca) (min-max)	0,0 (0-18)
Aşıl VAS (ortalanca) (min-max)	0,0 (0-5)
Radyografik Aşıl Entezopati Varlığı (%)	27 (31,4)
Ek Hastalık (%)	21 (24,4)

Tablo 10. AS Hastaları Arasında Demografik ve Klinik Verilerin Dağılımı

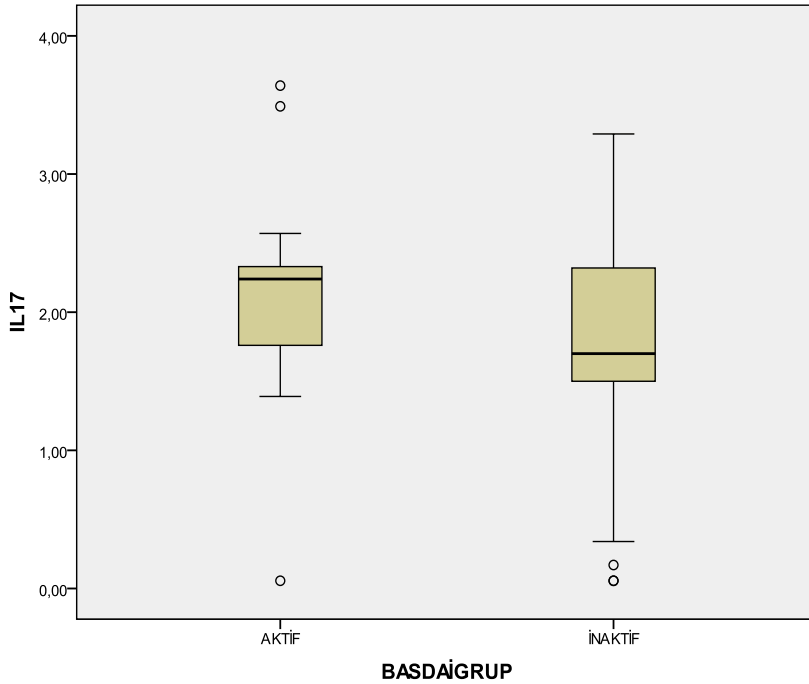
BASDAI skoruna göre yapılan aktivite değerlendirmesinde AS hastalarının 22 (%25,6)'sinde hastalık aktif olarak tespit edildi (BASDAI \geq 4 = aktif hastalık). AS hasta grubunda BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif hastaları karşılaştırdığımızda ESH ve CRP değerlerini aktif hastalık grubunda anlamlı olarak yüksek tespit ettik (p<0,05). IL-17 seviyesi aktif hastalık grubunda yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.IL-23 değerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Ayrıca BASDAI ile BASMI, ASQoL, SPARCC, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP, hasta global VAS ve aşıl VAS arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,05).

Tablo 11.BASDAI Aktif ve İnaktif AS Hastalarının Klinik ve Labaratuar Parametrelerle İlişkisi

	BASDAI Aktif (n:22)		BASDAI İnaktif (n:64)		P değeri
	Medyan	Min-max	Medyan	Min-max	
Yaş (yıl)	44,9 \pm 11,7		38,8 \pm 11,8		0,041
IL-17 (pg/dl)	2,24	0,06-4,68	1,78	0,06-27,42	0,161
IL-23 (pg/dl)	64,88	14,86-318,13	89,90	10,76-587,78	0,035
CRP (mg/dl)	0,79	0,18-8,9	0,35	0,1-8	0,025
ESH (mm/saat))	22	3-66	9	0,19-54	0,001
Hastalık süresi (ay)	48	1-168	48	1-396	0,469
Semptom süresi (ay)	108	3-360	72	5-420	0,300
BASFI	4,75	0-10	0,7	0-10	<0,001
BASMI	1	0-8	0	0-9	0,080
ASDAS-CRP		3,5 \pm 0,8		1,7 \pm 0,7	<0,001
ASDAS-ESH		3,6 \pm 0,8		1,6 \pm 0,6	<0,001
ASQoL	12,5	7-17	2,0	0-14	<0,001
SPARCC	4	0-18	0	0-12	0,001
Hasta VAS	7	2-10	2	0-9	<0,001
Aşıl VAS	0	0-5	0	0-1	0,009



Şekil 6. Aktif ve İnaktif AS Hastaları Arasında Serum IL-23 Düzeyinin Dağılımı



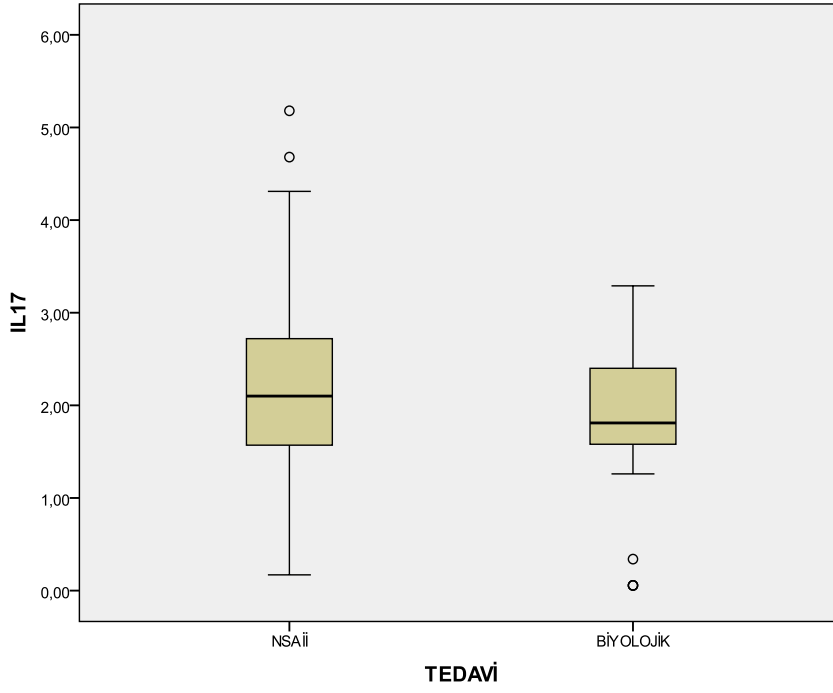
Şekil 7. Aktif ve İnaktif AS Hastaları Arasında Serum IL-17 Düzeyinin Dağılımı

AS hastalarının 28'i (%32.6) SOAİ ilaç ve 58'i (67,4) anti-TNF (biyolojik tedavi) kullanmaktaydı. Bu iki grup arasında yaş dağılımı benzerlik göstermekteydi. SOAİ ilaç kullanan ve biyolojik tedavi kullanan hastalar karşılaştırıldığında hasta

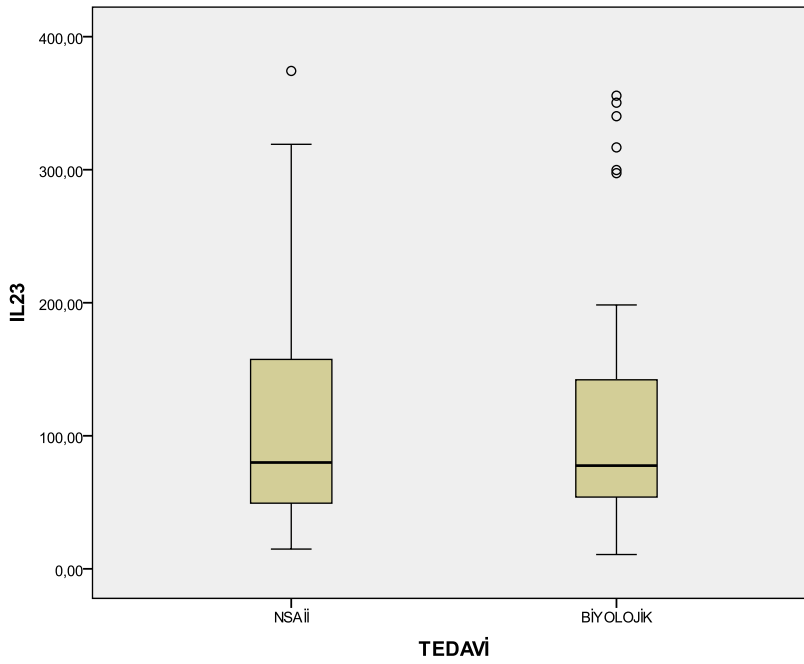
globalVAS skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu (biyolojik tedavi alan grupta hasta global VAS skoru daha düşüktü). Bu iki tedavi grubu arasında hastalık süresi ve semptomların başlama süresi açısından da anlamlı bir farklılık bulundu. Biyolojik tedavi alan hastalarda BASDAI ve ASQoL skorları SOAİİ alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptandı. Hastalık ve semptom süresi ne kadar uzun ise biyolojik tedavi kullanım oranında o kadar fazla bulundu. Diğer parametreler (IL-17, IL-23, sedim, CRP) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 12. SOAİİ Tedavi ve Anti-TNF Tedavi Alan AS Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Parametrelerle İlişkisi

	SOAİİ Tedavi (n:28)		Biyolojik tedavi (n:58)		P değeri
	Medyan	Min-max	Medyan	Min-max	
Yaş (yıl)	37,8±13,9		41,6±10,9		0,178
IL-17 (pg/dl)	2,13	0,17-8,49	1,87	0,06-27,42	0,580
IL-23 (pg/dl)	80,3	14,86-381,43	83,75	10,76-587,78	0,847
CRP (mg/dl)	0,36	0,1-8	0,5	0,1-8,9	0,784
ESH (mm/saat)	17,5±15,5		15,5±13,1		0,523
Hastalık süresi (ay)	12	1-120	60	2-396	<0,001
Semptom süresi (ay)	52	3-360	96	12-420	0,003
BASDAI	3,35	0-7	1,42	0-13,3	0,011
BASFI	2	0-10	0,85	0-10	0,191
BASMI	0	0-8	0	0-9	0,264
ASDAS-CRP	2,43±1		2,06±1,04		0,128
ASDAS-ESH	2,45±1,01		1,99±1,06		0,062
ASQoL	7	0-17	2,0	0-15	0,035
SPARCC	0	0-14	0	0-18	0,692
Hasta VAS	5	0-8	2,5	0-10	0,006
Aşıl VAS	0	0-5	0	0-5	0,272



Şekil 8. Biyolojik Tedavi Alan AS Hastaları ile SOAİİ Tedavisi Alan AS hastaları Arasında Serum IL-17 Düzeyinin Dağılımı



Şekil 9. Biyolojik Tedavi Alan AS Hastaları ile SOAİİ Tedavisi Alan AS hastaları Arasında Serum IL-23 Düzeyinin Dağılımı

Yapılan korelasyon analizinde IL-17 ile ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP arasında pozitif yönde düşük düzey korelasyon saptanırken (sırasıyla $p=0,024$, $r=0,244$; $p=0,017$, $r=0,258$), IL-23 ile sadece aşıl VAS skoru arasında pozitif yönde düşük düzey korelasyon bulundu ($p=0,015$, $r=0,262$). Diğer parametreler ile IL-17 ve IL-23 arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

BASDAI ile ASDAS-ESH, ASDAS-CRP ve ASQoL arasında pozitif yönde yüksek düzey korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,718$; $p<0,001$, $r=0,716$; $p<0,001$, $r=0,778$), hasta global VAS, BASFI ve SPARCC arasında pozitif yönde orta düzey korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,630$; $p<0,001$, $r=0,519$; $p<0,001$, $r=0,393$) ve aşıl VAS ile aralarında pozitif yönde düşük düzey korelasyon saptandı ($p=0,011$, $r=0,272$).

ASDAS-CRP ile ASDAS-ESH, BASDAI ve hasta global VAS arasında pozitif yönde yüksek düzey korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,887$; $p<0,001$, $r=0,716$; $p<0,001$, $r=0,728$), BASFI ve ASQoL arasında pozitif yönde orta düzey korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,592$; $p<0,001$, $r=0,659$) ve IL-17, BASMI ve aşıl VAS arasında pozitif yönde düşük düzey korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,018$, $r=0,258$; $p=0,036$, $r=0,255$; $p=0,036$, $r=0,226$).

ASDAS-ESH ile ASDAS-CRP, BASDAI ve hasta global VAS arasında pozitif yönde yüksek düzey korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,887$; $p<0,001$, $r=0,718$; $p<0,001$, $r=0,749$), BASFI ve ASQoL arasında pozitif yönde orta düzey korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,626$; $p<0,001$, $r=0,649$) ve IL-17, BASMI ve aşıl VAS arasında pozitif yönde düşük düzey korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,024$, $r=0,244$; $p=0,032$, $r=0,232$; $p=0,039$, $r=0,223$).

Yaş ile BASFI, BASMI ve semptom süresi arasında pozitif yönde orta düzey korelasyon (sırasıyla $p=0,002$, $r=0,333$; $p<0,001$, $r=0,460$; $p<0,001$, $r=0,500$), ASDAS-ESH, ASDAS-CRP ve hastalık süresi arasında pozitif yönde düşük düzey korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,012$, $r=0,269$; $p=0,042$, $r=0,219$; $p=0,007$, $r=0,290$).

Tablo 13. AS Hastalarında IL-17 ve IL-23 Seviyelerinin Demografik, Klinik ve Laboratuvar Parametrelerle Korelasyonu

	IL-17	IL-23
Yaş (yıl)	r = -0,40 p = 0,714	r = -0,48 p = 0,659
Semptom süresi (ay)	r = -0,155 p = 0,155	r = -0,177 p = 0,104
Hastalık süresi (ay)	r = -0,082 p = 0,455	r = -0,066 p = 0,548
BASDAI	r = 0,190 p = 0,079	r = -0,199 p = 0,066
BASFI	r = 0,185 p = 0,087	r = -0,003 p = 0,980
BASMI	r = -0,023 p = 0,835	r = 0,165 p = 0,128
ASDAS-CRP	r = 0,258* p = 0,017	r = -0,122 p = 0,265
ASDAS-ESH	r = 0,244* p = 0,024	r = -0,107 p = 0,328
ASQoL	r = 0,079 p = 0,471	r = -0,059 p = 0,589
SPARCC	r = -0,099 p = 0,367	r = 0,033 p = 0,761
Hasta Global VAS	r = 0,118 p = 0,280	r = -0,053 p = 0,631
Aşıl VAS	r = -0,073 p = 0,501	r = 0,262* p = 0,015
ESH	r = 0,175 p = 0,107	r = -0,122 p = 0,261
CRP	r = 0,182 p = 0,096	r = -0,104 p = 0,345

5. TARTIŞMA

AS ağırlıklı olarak omurgayı ve sakroiliak eklemleri tutan, ekstraartiküler tutulum yapabilen, HLA-B27 ile ilişkili, sistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır[8]. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Zamanla omurga ve sakroiliak eklemlerde ankiloz yaparak hastanın hareketlerini, fonksiyonel durumunu ve yaşam kalitesini ciddi anlamda kısıtlayabilir. Hastalığın bu olumsuz gidişini durdurabilmek veya yavaşlatabilmek için erken tanı ve etkin tedavi çok önemlidir. Günümüzde AS tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler SOAİİ, SLZ ve anti-TNF ajanlardır.

Son yıllarda, IL-23/IL-17 yolağının AS patogeneziinde önemli olduğu ve bu yolu hedef alan tedavi yöntemlerinin çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir [2].

IL-23 varlığında T hücrelerinin aktivasyonu Th17 hücrelerinin ekspresyonuna yol açar ve böylece IL-17 seviyelerinde bir artışa neden olur. IL-17 T hücre aktivitesini güçlendirerek ve proinflamatuvar mediatörlerin (IL-1, IL-6, TNF-a ve kemokinler gibi) üretimi için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyararak inflamatuvar sürece katkı sağlar[2].

Biz IL-23/IL-17 yolağının AS patogeneziindeki rolünü ortaya koymak amacıyla yapmış olduğumuz bu çalışmada, AS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-17 ve IL-23 seviyelerini karşılaştırdık ve serum IL-17 ve IL-23 seviyelerini AS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Bu sonuç literatürdeki yapılmış diğer çalışmalarla benzerdir [1, 93-97].

Chen ve arkadaşlarının 49 AS hastası ve 25 sağlıklı kontrolleri dahil ettikleri bir çalışmada, IL-17 ve IL-23'ün AS patogenezi, hastalık aktivitesi ve klinik parametreler ile olan ilişkisini değerlendirmişler. Serum IL-17 ve IL-23 değerlerinin AS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit etmişler. [1].

Taylan ve arkadaşlarının 127 AS ve 38 sağlıklı kontrolleri dahil ettikleri bir çalışmada, AS'de IL-23/IL-17 aksını değerlendirmişler. AS hastalarında serum IL-17A ve IL-23 seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit etmişler. Bu sonuçlarla IL-23/IL-17 aksının AS patogeneziinde rol oynadığını savunmuşlardır [94].

Yang ve arkadaşlarının 50 AS hastası ve 43 sağlıklı kontrolleri dahil ettikleri bir çalışmada serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinin AS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olup olmadığını incelemişler. AS hastalarında serum IL-17 ve IL-23 düzeylerini anlamlı olarak yüksek tespit etmişler. Bu çalışmalarında hastalık aktivitesi ile serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlar. Bu sonuçlarla bu iki sitokin AS patogenezinde önemli rol oynayabileceklerini savunmuşlardır [96].

Wang ve arkadaşlarının AS hastalarında IL-17 ve IL-23'ün ekspresyonunu ve IL-23'ün IL-17 üretimi üzerindeki etkisini araştırdıkları bir çalışmada, serum IL-17 ve IL-23 seviyelerini AS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptamışlar. AS hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-23p19 mRNA'sının ekspresyonunun belirgin bir şekilde arttığını ve rekombinant IL-23 varlığında IL-17 üretiminin arttığını da tespit etmişlerdir. Bu sonuçlarla IL-17 ve IL-23'ün AS patogenezinde rol aldığını ve IL-23'ün IL-17 üretimini uyarmasını da AS gelişimine sebep olabileceğini savunmuşlardır [95].

Andersen ve arkadaşlarının 80 SpA'lı hastada yaptıkları bir çalışmada, SpA'da IL-23/IL-17 yolağı ile ilişkili sitokinlerin (IL-17A ve IL-23) rolünü, klinik parametreler ve MRG bulguları ile ilişkisini araştırmışlar. IL-23 plazma seviyesini SpA'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit etmelerine rağmen IL-17A'da anlamlı yükseklik bulunmamıştır. Aynı çalışmada IL-17A ve IL-23 serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi, klinik parametreler ve MRG bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [93].

Romero ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada SpA'lı hastalarda klinik parametreler ile serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. SpA'lı hastaların serum IL-17 ve IL-23 düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek tespit etmişler[97].

Bizim çalışmamızda BASDAI skorunu kullanarak yapmış olduğumuz değerlendirmede, IL-17 seviyesi aktif hastalık grubunda sayısal olarak yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. IL-23 seviyesinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Ancak serum IL-23 seviyesinin aktif hastalık grubunda daha yüksek olması beklenirken, inaktif hasta grubunda daha yüksek bulundu. Genel olarak yapılan çalışmalara baktığımızda

bizim sonuçlarla paralel olarak aktif hasta grubu ile inaktif hasta grubu arasında serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri arasında fark görülmemiştir[93, 94, 96].

Bizim sonuçlarımızın aksine Chen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, AS hastalarını BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif olarak iki gruba ayırmışlar ve üçüncü grup olarak sağlıklı bireyleri çalışmaya dahil etmişler. Serum IL-17 ve IL-23 seviyelerini aktif hastalık grubunda en yüksek, sağlıklı bireylerde en düşük olacak şekilde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişler [1].

Milanez ve arkadaşların yapmış oldukları diğer bir çalışmada da AS hastaları BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrılmış ve üçüncü grup olarak sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiş. Serum IL-23 seviyesi aktif hasta grubunda diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiş. Ancak serum IL-17 seviyesinde gruplar arasında bir fark görülmemiş [98].

Sunduğumuz çalışmada, AS hastalarında serum IL-17 düzeyi ile ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak düşük düzey korelasyon saptadık. Ancak bu korelasyon IL-23 seviyesi ile saptanmadı. Bu konu ile ilgili yapılmış olan literatürdeki diğer çalışmalar incelendiği zaman hastalık aktivitesini değerlendirmede genellikle BASDAI skoru kullanılmıştır [1, 93, 94, 96, 98]. Bizim çalışmamızda serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri ile BASDAI arasında korelasyon saptanmadı. BASDAI skorunun tamamen hastanın sözel bildirimine dayalı subjektif değerlendirme olması nedeni ile biz bu çalışmamızda BASDAI skorunu kullanmakla birlikte, içerisinde hastanın sözel bildirim dışında laboratuvar parametrede içeren ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP skorlarını da kullandık. Literatürde yapılan bir çalışmada bizim sonuçlara paralel olarak serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak düşük düzey korelasyon saptanmıştır[1]. Başka bir çalışmada ise IL-23 serum seviyesi ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanırken IL-17 serum seviyesi ile korelasyon saptanmamıştır [98]. Bu çalışmaların aksine diğer çalışmalarda genel olarak hastalık aktivitesi ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır [93, 94, 96].

Biz bu çalışmamızda ayrıca sitokin düzeyleri ile fonksiyonel durumu yansıtan BASFI ve BASMI arasındaki korelasyonu da değerlendirdik. Ancak IL-17 ve IL-23 serum seviyeleri ile fonksiyonel durumu yansıtan BASFI ve hastanın omurga

mobilitelerini yansıtan BASMI arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde sonuçları bizim çalışmamız ile benzer IL-17 ve IL-23 serum seviyeleri ile BASFI [1, 93, 94] ve BASMI [93, 94] arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Diğer çalışmalardan farklı olarak biz bu çalışmamızda sitokin düzeyleri ile yaşam kalitesi ve entezit indeksi arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. Ancak IL-17 ve IL-23 serum seviyeleri hastanın yaşam kalitesini yansıtan ASQoL ve entezit indeksi olan SPARCC arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Anti-TNF alan AS hastalarının belli kısmında(%30-40)uygun süre ve dozda tedavi uygulanmasına rağmen hastalık aktivitesinin devam ettiği ve bu yüzden etiopatogeneizde TNF dışı diğer sitokin ve yolakların rolü konusunda giderek artan çalışmalar rapor edilmeye başlanmıştır [99]. Son yıllarda yapılan çalışmalarla IL-23/IL-17 yolağının AS patogenezinde rolü olduğunun gösterilmesi ve TNF blokajının bu yolağa etki etmemesi yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesi açısından IL-23/IL-17 yolağının önemini artırmıştır [94, 98].IL-17 ve IL-23 son dönemlerde hedef tedavi molekülleri açısından üzerinde en çok çalışılan TNF dışı sitokinlerdir.Bizim çalışmamızda da anti-TNF alan AS hastaları ile SOAİ alan AS hastalarının serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bununla birlikte çalışma dizaynımızın çapraz kesitsel olmasından dolayı anti-TNF ilaçların bu sitokinler üzerindeki etkisini tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmedik

Anti-TNF ajanların AS hastalarının klinik ve inflamatuvar parametrelerinde belirgin düzelme sağlaması ve IL-23/IL-17 yolağının AS patogenezinde önemli rol oynadığının son zamanlarda gösterilmesi, TNF blokajının IL-23/IL-17 yolağı üzerine etkisi olup olmadığını düşündürmüştür.

Bu konuyla ilgili TNF blokajının IL-23/IL-17 yolağına etkisini araştıran bir çalışmada, 86 AS hastası ve 47 sağlıklı kontrol grubu alınmış. AS hastaları BASDAI skoruna göre aktif (BASDAI \geq 4) ve inaktif (BASDAI $<$ 4) olarak iki gruba ayrılmış.Aktif AS grubuna anti-TNF tedavi, inaktif gruba ise NSAİİ verilmiş.Tedavi başlangıcında, tedavi sonrası 12.ve 24. aylarda serum IL-17A ve IL-23 düzeyleri bakılmış. Sitokin seviyeleri aktif AS grubunda inaktif AS grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş.Aktif AS grubu anti-TNF tedavi sonrası tekrar değerlendirilmiş, klinik ve inflamatuvar parametrelerde düzelme olmasına rağmen IL-

17A ve IL-23 seviyelerinde düşme gözlenmemiştir. Bu sonuçlarla TNF blokajının IL-23/IL-17 yolağına etmediği sonucuna varılmıştır.[98].

Benzer şekilde başka bir çalışmada da AS hastaları anti-TNF alan ve konvansiyonel tedavi alan diye iki gruba ayrılmış ve anti-TNF alan AS hastalar ile konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının serumlarında IL-17A ve IL-23 düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır.[94].



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmayla AS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum IL-17 ve IL-23 seviyelerinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Serum IL-17 seviyesi ile hastalık aktivitesini yansıtan ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar yakın zamanda yapılmış diğer çalışmalarla paralel olarak, IL-17 ve IL-23'ün AS patogenezinde önemli rol oynayan sitokinler olduğunu destekler ve AS tedavisinde önemli tedavi hedefi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte daha net sonuçlara varabilmek için daha fazla hastanın dahil edildiği ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Chen, W.-S., et al., *Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis*. Journal of the Chinese Medical Association, 2012. 75(7): p. 303-308.
2. Jethwa, H. and P. Bowness, *The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment*. Clinical & Experimental Immunology, 2016. 183(1): p. 30-36.
3. Aggarwal, S., et al., *Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17*. Journal of Biological Chemistry, 2003. 278(3): p. 1910-1914.
4. Di Meglio, P. and F.O. Nestle, *The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis*. F1000 Biol Rep, 2010. 2(10.3410): p. B2-40.
5. Dong, C., *TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming*. Nature Reviews Immunology, 2008. 8(5): p. 337-348.
6. Park, H., et al., *A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17*. Nature immunology, 2005. 6(11): p. 1133-1141.
7. Oppmann, B., et al., *Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12*. Immunity, 2000. 13(5): p. 715-725.
8. Baek, H., et al., *Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD*. Rheumatology, 2004. 43(12): p. 1526-1531.
9. Marc C. Hochberg, A.J.S., Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman, Michael H. Weisman, *Hochberg, ROMATOLOJİ 2 CİLT*. Hochberg, ROMATOLOJİ 2 CİLT, ed. P.D.T.D. Prof. Dr. Tansu Arasil, Prof. Dr. Kemal Dinçer, Prof. Dr. Kazım Şenel, Prof. Dr. Hatice Uğurlu. Vol. 4. baskı. 2011. 2230.
10. Beyazova M, G.K.Y., *FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON*. ANKİLOZAN SPONDİLİT, ed. G.K.Y. Beyazova M. Vol. 2.BASKI. 2011: GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ. 2243-2261.
11. Arnett, F., *Ankylosing spondylitis*. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology, 13th edn. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997: p. 1197-1208.
12. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. The Lancet, 2007. 369(9570): p. 1379-1390.
13. Schlosstein, L., et al., *High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis*. New England Journal of Medicine, 1973. 288(14): p. 704-706.
14. Akkoç, N., *Türkiye'de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması*. RAED Dergisi, 2010. 2(2): p. 1-8.
15. Onen, F., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. The Journal of rheumatology, 2008. 35(2): p. 305-309.
16. Van der Linden, S., et al., *The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population*. Arthritis and rheumatism, 1984. 27(3): p. 241-249.
17. Calin, A., et al., *Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls*. Arthritis & Rheumatism, 1983. 26(12): p. 1460-1464.
18. Mielants, H., et al., *Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study*. The Journal of rheumatology, 1991. 18(10): p. 1542-1551.
19. Mäki-Ilkka, O., et al., *Bacterial antibodies in ankylosing spondylitis*. Clinical and experimental immunology, 1991. 84(3): p. 472.

20. Brown, M.A., et al., *The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatology, 1998. 41(3): p. 460-465.
21. Davidson, S.I., et al., *Association of ERAP1, but not IL23R, with ankylosing spondylitis in a Han Chinese population*. Arthritis & Rheumatology, 2009. 60(11): p. 3263-3268.
22. Jadon, D., et al., *Exploring ankylosing spondylitis-associated ERAP1, IL23R and IL12B gene polymorphisms in subphenotypes of psoriatic arthritis*. Rheumatology, 2013. 52(2): p. 261-266.
23. Brown, M.A., et al., *Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis*. Human molecular genetics, 2000. 9(11): p. 1563-1566.
24. Yen, J.-H., et al., *Manganese superoxide dismutase and cytochrome P450 1A1 genes polymorphisms in rheumatoid arthritis in Taiwan*. Human immunology, 2003. 64(3): p. 366-373.
25. Sivrioğlu, K., *Ankilozan spondilitte siniflama, etiyopatogenez ve değerlendirme*. The Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2005. 51(2).
26. Oostveen, J., et al., *Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study*. The Journal of Rheumatology, 1999. 26(9): p. 1953-1958.
27. Maksymowych, W., *Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis*. Rheumatology, 2003. 3: p. 1183-92.
28. Glant, T.T., et al., *Proteoglycan-induced arthritis in balb/c mice*. Arthritis & Rheumatology, 1987. 30(2): p. 201-212.
29. Ball, J., *Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1971. 30(3): p. 213.
30. COŞAN, F., *Ankilozan Spondilit Patogenezi*. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. 3(25): p. 13-19.
31. Sieper, J. and J. Braun, *Pathogenesis of spondylarthropathies*. Arthritis & Rheumatology, 1995. 38(11): p. 1547-1554.
32. Mear, J.P., et al., *Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies*. The Journal of Immunology, 1999. 163(12): p. 6665-6670.
33. Luthra-Guptasarma, M. and B. Singh, *HLA-B27 lacking associated β 2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169–181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies*. FEBS letters, 2004. 575(1-3): p. 1-8.
34. Kellgren, J.H., *Diagnostic criteria for population studies*. Bulletin on the rheumatic diseases, 1962. 13: p. 291-292.
35. Linden, S.V.D., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatology, 1984. 27(4): p. 361-368.
36. STEVEN, M.M., S.M. VAN DER LINDEN, and A. CATS, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis*. Rheumatology, 1985. 24(3): p. 242-249.
37. Amor, B., et al., *Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria?* Revue du rhumatisme (English ed.), 1995. 62(1): p. 10-15.
38. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis & Rheumatology, 1991. 34(10): p. 1218-1227.
39. ÇALIŞ, M. and S. ÖZGÖÇMEN, *Ankilozan Spondilit ve Erken Aksiyel Spondiloartrit Siniflama Kriterleri*. Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2011. 4(1): p. 16-22.
40. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. Jama, 1977. 237(24): p. 2613-2614.

41. Rudwaleit, M., et al., *Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria*. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. 54(2): p. 569-578.
42. Sieper, J., et al., *New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. 68(6): p. 784-788.
43. Rosenbaum, J., *Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies*. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 1992. 18(1): p. 143-151.
44. Boushea, D.K. and W.R. Sundstrom. *The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1989. Elsevier.
45. Fisher, L.R., M. Cawley, and S. Holgate, *Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1990. 49(11): p. 921-925.
46. Charles Jennette, J., et al., *IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies*. *Arthritis & Rheumatology*, 1982. 25(2): p. 144-149.
47. Porzio, V., et al., *Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis*. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1997. 26(2): p. 92-98.
48. Suarez-Almazor, M. and A. Russell, *Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondyloarthropathies: association with peripheral disease*. *The Journal of rheumatology*, 1988. 15(6): p. 973-975.
49. Tyrrell, P., A. Davies, and N. Evans, *Neurological disturbances in ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1994. 53(11): p. 714.
50. Bellamy, N., *Musculoskeletal clinical metrology*. 1993: Kluwer Academic Publishers.
51. Mackiewicz, A., et al., *Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1989. 48(2): p. 99-103.
52. Khan, M.A., *Clinical features of ankylosing spondylitis*. *Rheumatology*, 2003. 2: p. 1161-81.
53. Resnick, D. and G. Niwayama, *Ankylosing spondylitis*. *Diagnosis of bone and joint disorders*, 2002. 2: p. 1023-1081.
54. Aufdermaur, M., *Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1989. 48(8): p. 628-631.
55. McEwen, C., et al., *Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study*. *Arthritis & Rheumatism*, 1971. 14(3): p. 291-318.
56. Ahlström, H., et al., *Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation*. *Arthritis & Rheumatism*, 1990. 33(12): p. 1763-1769.
57. MacDonald, A., et al., *Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity*. *Rheumatology*, 1997. 36(1): p. 50-53.
58. Will, R., et al., *Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event?* *The Lancet*, 1989. 334(8678-8679): p. 1483-1485.
59. Dihlmann, W. and G. Delling, *Disco-vertebral destructive lesions (so-called Andersson lesions) associated with ankylosing spondylitis*. *Skeletal Radiology*, 1978. 3(1): p. 10-16.
60. Mau, W., et al., *Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup*. *The Journal of Rheumatology*, 1988. 15(7): p. 1109-1114.
61. Yagan, R. and M. Khan, *Confusion of roentgenographic differential diagnosis between ankylosing hyperostosis (Forestier's disease) and ankylosing spondylitis*. *Clinical rheumatology*, 1983. 2(3): p. 285-292.

62. Jenkinson, T.R., et al., *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index*. The Journal of Rheumatology, 1994. 21(9): p. 1694-1698.
63. Haywood, K., et al., *Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness*. Rheumatology, 2004. 43(6): p. 750-757.
64. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. The Journal of rheumatology, 1994. 21(12): p. 2286-2291.
65. Calin, A., et al., *Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument?* Rheumatology, 1999. 38(9): p. 878-882.
66. Calin, A., et al., *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. The Journal of rheumatology, 1994. 21(12): p. 2281-2285.
67. Ozer, H.T., et al., *Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis*. Rheumatology international, 2005. 25(5): p. 368-372.
68. Yanık, B., et al., *Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS*. Clinical rheumatology, 2005. 24(1): p. 41-47.
69. Calin, A., *The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome*. The Journal of rheumatology, 1995. 22(4): p. 740.
70. Zahiroglu, Y., et al., *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index in turkish patients with ankylosing spondylitis: relationship with disease activity and quality of life*. International journal of rheumatic diseases, 2014. 17(2): p. 173-180.
71. Averbs, H., et al., *Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)*. Rheumatology, 1996. 35(4): p. 373-376.
72. MacKay, K., et al., *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment*. Arthritis & Rheumatism, 1998. 41(12): p. 2263-2270.
73. Wanders, A.J., et al., *What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis?* Arthritis & Rheumatism, 2004. 50(8): p. 2622-2632.
74. Doward, L., et al., *Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. 62(1): p. 20-26.
75. Haywood, K., A. Garratt, and P. Dawes, *Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review*. Rheumatology, 2005. 44(5): p. 577-586.
76. Elbey, B., *Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları*. Dicle Tıp Dergisi, 2015. 42(1).
77. Lavie, F., et al., *Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine, 2007. 74(4): p. 346-352.
78. Maugars, Y., et al., *Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study*. Rheumatology, 1996. 35(8): p. 767-770.
79. van den Berg, R., et al., *First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis*. Rheumatology, 2012. 51(8): p. 1388-1396.
80. Braun, J., et al., *International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2003. 62(9): p. 817-824.

81. Zochling, J., et al., *Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. 65(4): p. 423-432.
82. Rudwaleit, M., et al., *Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2004. 63(6): p. 665-670.
83. Braun, J.v., et al., *2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. 70(6): p. 896-904.
84. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. 70(6): p. 905-908.
85. Davis, J.C., et al., *Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial*. Arthritis & Rheumatology, 2003. 48(11): p. 3230-3236.
86. Inman, R.D., et al., *Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial*. Arthritis & Rheumatology, 2008. 58(11): p. 3402-3412.
87. Braun, J., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. The Lancet, 2002. 359(9313): p. 1187-1193.
88. Ozgocmen, S., et al., *Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis*. International journal of rheumatic diseases, 2012. 15(3): p. 229-238.
89. Cua, D.J., et al., *Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain*. Nature, 2003. 421(6924): p. 744-748.
90. Consortium, I.G.o.A.S., *Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci*. Nature genetics, 2013. 45(7): p. 730-738.
91. Davidson, S.I., et al., *Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. 70(2): p. 289-292.
92. Duruöz, M., et al., *Translation and validation of the Turkish version of the ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL) Questionnaire*. Rheumatology international, 2013. 33(11): p. 2717-2722.
93. Andersen, T., et al., *Increased plasma levels of IL-21 and IL-23 in spondyloarthritis are not associated with clinical and MRI findings*. Rheumatology international, 2012. 32(2): p. 387-393.
94. Taylan, A., et al., *Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis*. Rheumatology international, 2012. 32(8): p. 2511-2515.
95. Wang, X., et al., *Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis*. Rheumatology international, 2009. 29(11): p. 1343-1347.
96. Mei, Y., et al., *Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis*. Clinical rheumatology, 2011. 30(2): p. 269-273.
97. Romero-Sanchez, C., et al., *Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis*. Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements, 2011. 29(5): p. 828.
98. Milanez, F.M., et al., *IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients*. Arthritis research & therapy, 2016. 18(1): p. 52.
99. Glintborg, B., et al., *Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry*. Annals of the rheumatic diseases, 2012: p. annrheumdis-2012-201933.

8. EKLER

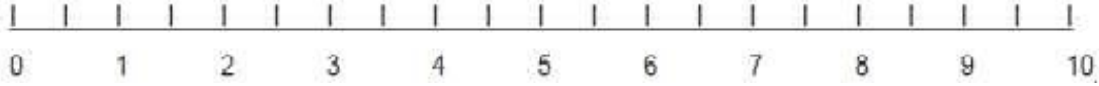
Ek-1. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Bel ağrısı [0-10]	
Sabah tutukluğunun süresi [0-10]	
Hasta global değerlendirme [0-10]	
Periferik eklem ağrı ve şişlik [0-10]	
CRP (mg/L)	
ESR (mm/ saat)	
ASDAS-CRP	
ASDAS-ESR	

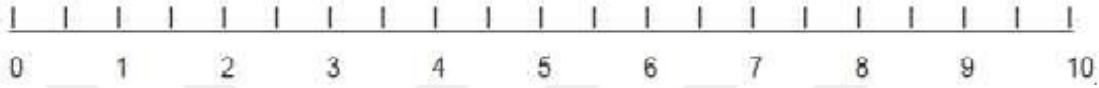
Ek-2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

Aşağıdaki soruları son bir haftalık durumunuzu göz önünde bulundurarak cevaplayınız. Her soruyu 0-10 arasında derecelendirin. Sizin için en uygun değeri işaretleyiniz. 0: ağrı ve tutukluk yok, 10: ağrı ve tutukluk çok şiddetli.

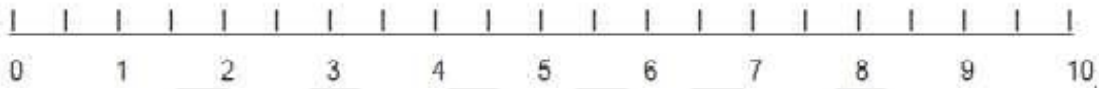
1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



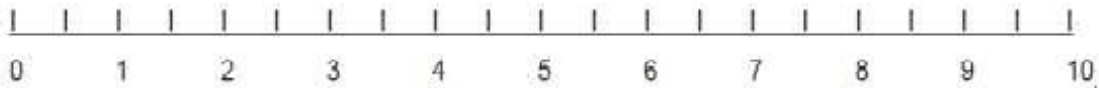
2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



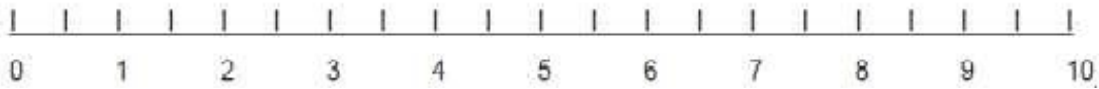
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizi ağrı/ şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



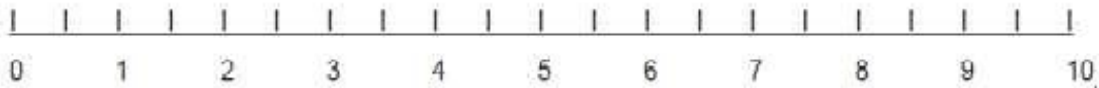
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini nasıl tanımlarsınız?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



1 saat

2 saat ve üzeri

$$\text{BASDAI} = \frac{S1+S2+S2+S3+S4+[S5+S6]}{5}$$

Ek-3. BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKS (BASFI)

Aşağıdaki aktiviteleri ne ölçüde yapabileceğinizi göstermek için lütfen aşağıdaki çizgiler üzerine işaret koyunuz.(son bir hafta için)

1 Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor musunuz ?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

2.Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

3.Yüksek bir rafa başkasından yardım almadan ya da yardımcı bir araç olmadan uzanabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

4.İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

5.Yerde sırtüstü yatarken yardım almadan kalkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

6.Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

7.Her basamağa bir adım atara, merdiven trabzanı veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

8.Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor musunuz ?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

9.Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri, spor yababiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

10.Evde ya da iş yerinde, bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

TOPLAM /10 (BASFI SKOR)

Ek-4. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI)

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

Ek-5. Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Değerlendirme Formu (ASQoL)

Hastalığım gideceğim yerleri kısıtlıyor	1:Evet	2:Hayır
Bazen içimden ağlamak geliyor	1:Evet	2:Hayır
Giyinmede zorluk çekiyorum	1:Evet	2:Hayır
Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum	1:Evet	2:Hayır
Hastalığımın dolayısı uyumak imkansız	1:Evet	2:Hayır
Ailem ve arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor	1:Evet	2:Hayır
Her zaman yorgunum	1:Evet	2:Hayır
Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum	1:Evet	2:Hayır
Dayanılmaz ağrım var	1:Evet	2:Hayır
Sabahları kendimi toplayıp güne başlamam uzun süre alıyor	1:Evet	2:Hayır
Kolayca yoruluyorum	1:Evet	2:Hayır
Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum	1:Evet	2:Hayır
Her zaman ağrım var	1:Evet	2:Hayır
Hastalığımın dolayısı çok şey kaçırdığımı hissediyorum	1:Evet	2:Hayır
Saçımı yıkamakta zorlanıyorum	1:Evet	2:Hayır
Hastalığım moralimi bozuyor	1:Evet	2:Hayır
Hastalığım başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyor	1:Evet	2:Hayır

Ek-6. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index

Entezis Noktası	Sağ	Sol
Medial epikondil		
Lateral epikondil		
Supraspinatus insersiyosu		
Trokanter major		
Patellanın üst kenarı		
Patellanın alt kenarı		
Tuberositas tibia		
Aşil tendon insersiyosu		
Plantar fasia kalkaneal yapışma noktası		

9. ÖZGEÇMİŞ

Aliekber TAYFUN, 14.08.1987 tarihinde Iğdır'da doğdu. İlkokulu 1998 yılında Iğdır ili Aralık ilçesine bağlı Devlet Üretme Çiftliği İlkokulu'nda, ortaokulu 2001 yılında Aralık ilçesi Atatürk İlköğretim okulunda ve liseyi 2005 yılında Iğdır Milli Eğitim Vakfı Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında başladığı lisans eğitimini 30.06.2012 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp Doktoru ünvanıyla tamamladı. Devlet hizmet yükümlüsü olarak Iğdır ili 112 Acil Komuta Kontrol merkezinde çalıştı. 30.01.2013 tarihinde Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesinde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrenimine başladı. 24.08.2014 tarihinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na geçiş yaptı ve uzmanlık eğitimini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede İngilizce bilen Aliekber TAYFUN evlidir.