

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM RESİSTİN
DÜZEYLERİNİN TNF-ALFA, HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAŞAM
KALİTESİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEŞİR ŞAHİN İNCEER

TEZ DANIŞMANI

YARD. DOÇ. DR. YILMAZ SAVAŞ

ÇANAKKALE - 2016

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM RESİSTİN
DÜZEYLERİNİN TNF-ALFA, HASTALIK AKTİVİTESİ VE
YAŞAM KALİTESİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEŞİR ŞAHİN İNCEER

TEZ DANIŞMANI

YARD. DOÇ. DR. YILMAZ SAVAŞ

ÇANAKKALE - 2016

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2016-734 No' lu proje kodu ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Beşir Şahin Inceer'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/12/2016

TEZ KONU BAŞLIĞI
Ankilozan spondilitli hastalarda serum resistin düzeylerinin tnf-alfa, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesiyle ilişkisi

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Yılmaz SAVAŞ

Tez Jürisi Üyeleri:

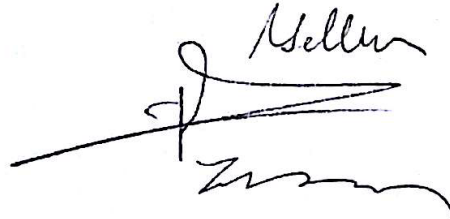
Adı Soyadı

Doç. Dr. Nilay Şahin

Doç. Dr. Ferhat Gökmen

Yard. Doç. Dr. Yılmaz Savaş

İmzası



Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 05.01.../2017 tarih ve 101.../07 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ferhat Gökmen
Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Savaş



TEŞEKKÜRLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım sayın Doç. Dr. Ferhat Gökmen, Yrd. Doç. Dr. Coşkun Zateri ve Yrd. Doç. Dr. Hatice Reşorlu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, desteklerini hep yanımda hissettiğim, yeri geldiğinde hocam, yeri geldiğinde ağabeyim gibi davranan ve bana nasihatlerde bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Yılmaz Savaş'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yard. Doç. Dr. Hakan Türkön'e ve istatistiksel verilerin analizinde yardımcı olan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Coşkun Bakar'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezim için verilerin toplanması sürecinde yardımcı olan değerli çalışma arkadaşım Cahide Eltaş Koyuncu'ya çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Davut Döner, Dr. Arif Bilen, Dr. Çağdaş Yeşil, Dr Serhad Bilim ve Dr Ayşe Selcen Bulut'a çok teşekkür ederim

Tezim için gerekli harcamaları yaparken bana verdikleri desteklerden dolayı ÇOMÜ BAP Koordinasyon Birimi'ne çok teşekkür ederim.

Her zaman en büyük destekçim olan, zor günlerimde bile kendimi iyi hissetmemi sağlayan, bu zamana kadar maddi ve manevi bana her zaman destek olan ve benim bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazma sürecinde hissettiğim yoğun stresi tamponlayan, sadece stresli zamanlarımda değil sesini duyduğum her an kendimi iyi hissetmemi sağlayan, gelecek günlerimin ışıltısı Öznur Uçak'a çok teşekkür ederim

Dr. Beşir Şahin İNCEER

Çanakkale, 2017

| | |
|---|-------------|
| I. İÇİNDEKİLER | IV |
| II. ÖZET | VI |
| III. KISALTMALAR | X |
| IV. TABLO LİSTESİ | XIII |
| V. ŞEKİL LİSTESİ | XV |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Ankilozan Spondilit | 3 |
| 2.1.1. Tarihçe | 3 |
| 2.1.2. Tanım ve Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.3. Etyopatogenez | 6 |
| 2.1.4. Klinik Özellikleri | 11 |
| 2.1.5. Ankilozan Spondilit Ve SpA'ların sınıflandırılması | 15 |
| 2.1.6. Ankilozan Spondilitte Laboratuvar Bulgular | 22 |
| 2.1.7. AS'de Hastalık Aktivitesinin Değerlendirmesi Ve Hasta İzlemi | 23 |
| 2.1.8. Ankilozan Spondilitte Görüntüleme Yöntemleri | 26 |
| 2.1.9. Ankilozan Spondilit Ayırıcı Tanısı | 30 |
| 2.1.10. Ankilozan Spondilit Tedavisi | 31 |
| 2.2. Resistin | 38 |
| 2.2.1. Resistinin Yapısı | 38 |
| 2.2.2. Resistin Ve İnflamasyon | 39 |
| 3. MATERYAL METOD | 40 |
| 3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması | 40 |
| 3.2. Değerlendirme Parametreleri | 41 |
| 3.2.1. Ağrı Düzeyinin | 41 |
| 3.2.2. BASDAİ Ölçümü | 41 |
| 3.2.3. ASDAS Değerlendirmesi | 42 |
| 3.2.4. BASMI Değerlendirmesi | 42 |
| 3.2.5. BASFİ Değerlendirmesi | 42 |
| 3.2.6. Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği | 43 |
| 3.2.7. Nottingham Sağlık Profili | 43 |
| 3.2.8. Beck Depresyon Ölçeği | 43 |
| 3.2.9. Serum Resistin, TNF-alfa ve CRP Düzeylerinin Ölçülmesi | 43 |
| 3.3. İstatistiksel Değerlendirme | 44 |

| | |
|--------------|----|
| 4. BULGULAR | 45 |
| 5. TARTIŞMA | 62 |
| 6. SONUÇ | 69 |
| 7. KAYNAKLAR | 73 |



ÖZET

Amaç : Ankilozan spondilit(AS), eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalık tutulum yerine göre yaşam kalitesini belirgin olarak kısıtlamaktadır. Takipte klinik ve laboratuvar parametreler kullanılmaktadır. En sık kullanılan laboratuvar belirteçleri eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) ve C-reaktif proteindir(CRP). Resistin ise, ağırlıklı olarak mononükleer fagositer sistemden salınan bir adipokindir. İnflamatuvar süreçlerde düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda AS hastalarında serum resistin düzeylerinin serum Tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α), hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesiyle ilişkisinin araştırılması planlandı

Yöntem : Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon(FTR) Anabilim Dalı polikliniğine Ağustos 2015- Ağustos 2016 tarihleri arasında başvuran, ankilozan spondilit tanısıyla takipli 80 hasta yer aldı. Bu hastalar 39 steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç(SOAİİ) kullanan ve 41 anti-TNF alfa ilaç kullanan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ayrıca AS olmayan sağlıklı bireylerden oluşan 40 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik verileri kaydedildi, hastalık aktivite ölçekleri(BASDAİ, BASFİ, BASMİ, ASDAS-ESR, ASDAS-CRP), yaşam kalitesi ölçekleri(AS-QoL, NHP, BDÖ) dolduruldu, serum resistin, TNF-alfa ve CRP düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel veriler; SOAİİ grubu, anti-TNF alfa grubu ve kontrol grubu olarak üçlü karşılaştırma ve ayrıca AS'li hasta grubu ve kontrol grubu olarak ikili karşılaştırmalar yapılarak elde edildi.

Bulgular : Çalışmamızda 39 SOAİİ kullanan, 41'i anti-TNF alfa kullanan 80 AS hastası ve 40 sağlıklı bireyden oluşan toplam 120 birey yer aldı. Üç grup karşılaştırıldığında; cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(sırasıyla p değerleri $p=0,857$, $p=0,261$ ve $p=0,556$). Resistin düzeylerinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır($p:0,123$). Tnf-alfa ve CRP düzeyleri SOAİİ grubunda ve anti-TNF alfa grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$). SOAİİ kullanan hasta grubunda resistin ile TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü(sırasıyla $r:0,319$; $p:0,048$. $r:0,489$; $p:0,002$), anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta grubunda resistin ile CRP arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki($r:0,439$; $p:0,004$) ve kontrol grubunda

ise, resistin ile CRP arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(r:0,364; p:0,023). İkili karşılaştırmada AS'li hasta grubunda resistin ile TNFalfa ve CRP arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(sırasıyla r:0,290 ; p:0,009 , r:0,436 ; p<0,001). Resistin düzeyleriyle VAS, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, AS-QoL, NHP ve BDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. SOAİİ kullanan hasta grubunda serum resistin düzeyleri ile ASDAS-ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki(r:0,259; p:0,040), anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta grubunda resistin ile ASDAS-CRP arasında pozitif yönlü, VKİ ile arasında negatif yönlü orta düzeyli ilişki saptandı(sırasıyla r:0,299; p:0,016; r:-0,285; p:0,028). İkili karşılaştırmada AS'li hasta grubunda resistin ile ASDAS-CRP düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptandı(r:0,244; p:0,005)

Sonuç: SOAİİ kullanan ve anti-TNF alfa kullanan hasta grubunda serum resistin düzeyi kontrol grubuyla benzer bulundu. SOAİİ kullanan grupta serum resistin düzeyleri ile serum TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon, anti-TNF alfa grubunda da serum resistin düzeyleriyle serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı. Sadece hasta grubu ve kontrol grubu olarak ikili korelasyon analizinde de AS'li hasta grubunda serum resistin düzeyleriyle serum TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı. SOAİİ grubunda serum resistin düzeyleriyle ASDAS-ESR düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanırken, anti-TNF alfa grubunda ise serum resistin düzeyleriyle ASDAS-CRP düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Bu sonuçlar; hastalar tedavi altında olmalarına rağmen AS'li hastalarda serum resistin düzeylerinin TNF-alfa, CRP ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: ankilozan spondilit, resistin, asdas-crp, tnf-alfa, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objectives: The Ankylosing spondylitis(AS) is considered as a systemic disease because of concomittant comorbidities. This disease can badly effect quality of life according to involved site of body. Follow-up of it is made by clinical and laboratory parameters. The most commonly used laboratory parameters are erythrocyte sedimentation rate(ESR) and C-reactive protein(CRP). Resistin is an adipokine which almost always secreted from mononuclear fagositary system. Level of resistin has been shown to increase in inflammatory processes. In our study, we aimed to search for relationship between serum resistin levels and tumor necrosis factor-alpha(TNF- α), disease activity, and quality of life in AS patients.

Methods: Eighty ankylosing spondylitis patients enrolled in our study who had been admitted to d epartment of Physical Medicine and Rehabilitation(PMR) Clinic at Canakkale Onsekiz Mart University Hospital between August 2015 and August 2016. All patients were divided into two groups as 39 nonsteroid anfiinflammatory drug (NSAID) using group and 41 anti-TNF alpha using group. There was also control group formed by 40 healthy controls who have no AS. Demographic data of all participants were recorded, and then disease activity measures(BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-ESR, ASDAS-CRP), quality of life measures (AS-QoL, NHP, BDI) were calculated and serum resistin, TNF-alpha and CRP levels were measured. Statistical analyses were done comparing both between three groups (NSAID group, anti-TNF alpha group, control group) and also between two groups (AS group and control healthy group)

Results: There were 120 participants enrolled in our study composed of NSAID using 39 patients, anti-TNF alpha using 41 patients, and healthy 40 control patients. When we compare between three groups, there were no statistically significant differences in sex, BMI, and smoking usage parameters (p values in order of $p=0,857$, $p=0,261$ ve $p=0,556$). There was no statistically significant difference between mean values in three groups for resistin levels($p:0,123$). TNF-alpha and CRP levels were statistically significantly elevated in NSAID and anti-TNF alpha groups compared to control group(both $p<0,001$). There was moderate positive correlation between resistin and TNF-alpha, CRP levels in NSAID using group (in order of $r:0,319$; $p:0,048$. $r:0,489$; $p:0,002$). There was moderate positive

correlation between resistin and CRP levels in anti-TNF alpha using group($r:0,439$; $p:0,004$) and also there was moderate positive correlation between resistin and CRP levels in control group($r:0,364$; $p:0,023$). There was moderate positive correlation between resistin levels and TNF alpha, CRP in two group comparisons for AS group (in order of $r:0,290$; $p:0,009$, $r:0,436$; $p<0,001$). However, there was no statistically significant correlation between resistin levels and VAS, BASDAI, BASFI, BASMI, , AS-QoL, NHP, and BDI. There was moderate positive correlation between serum resistin levels and ASDAS-ESR in NSAID using group($r:0,259$; $p:0,040$), there was moderate positive correlation between resistin and ASDAS-CRP and moderate negative correlation between resistin and BMI in anti-TNF alpha using group (in order of $r:0,299$; $p:0,016$; $r:-0,285$; $p:0,028$). In two group comparisons, there was weak positive correlation between resistin and ASDAS-CRP levels for AS group($r:0,244$; $p:0,005$).

Conclusion: Serum resistin levels were similar in both NSAID using group and anti-TNF alpha using group compared to control group. There was statistically significant positive correlation between serum resistin levels and serum TNF-alpha, and CRP levels in NSAID using group, and also similarly between serum resistin levels and CRP levels in anti-TNF alpha using group. In two group comparisons, there was statistically significant positive correlation between serum resistin levels and TNF-alpha, CRP levels for AS group. There was positive correlation between serum resistin levels and ASDAS-ESR levels in NSAID using group, but similar correlation was found between serum resistin levels and ASDAS-CRP levels in anti-TNF alpha using group.

These results showed that serum resistin levels are related to TNF-alpha, CRP, and disease activity in AS patients although they were under treatment effect.

Key words: Ankylosing spondylitis, Resistin, ASDAS-CRP, TNF-alpha, Quality of life.

III. KISALTMALAR

AAÜ: Akut anterior üveit

ACR: American College of Rheumatology

ANA: Anti Nükleer Antikor

ANTXR2: antraks toksin reseptör 2

AS: Ankilozan spondilit

ASAS: The Assessment of SpondyloArthritis international Society

ASDAS: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru

ASHAD: Ankilozan Spondilit Hasta Derneği

ASQoL: Ankilozan Apondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği

BASDAI: Bath Ankilozan spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

BAS-G: Bath Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru

BASMI: Bath Ankilozan spondilit metroloji indeksi

BASRI: Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BT: Bilgisayarlı tomografi

CHAQ: Çocukluk sağlık değerlendirme anketi

CRP: C-reaktif protein

DMARDs: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

DM: Diyabetes mellitus

ELISA: Enzim inhibisyon immunoassay

ERAP1: endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1,

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ESSG: European Spondyloarthritis Study Group

FIZZ: Found in Inflammatory Zone

FTR: Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon

HLA-B27: Human Lökosit Antijen-B27
HRCT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
İBA: İnflamatuar Bel Ağrısı
İBH: İnflamatuar Barsak Hastalıkları
İL-23R: interlökin-23 reseptör,
İL-1R 2: interlökin-1 reseptör tip II,
İL-6: İnterlökin-6
JADAS: Juvenil idiopatik artrit hastalık aktivite skoru
kDa: kilodalton
LPS: lipopolisakkarid
MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MCS-F: Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör
MHC: Majör Histokompatibilite
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFK-B: nükleer faktör kappa b
NSP: Nothingam Sağlık Profili
OA: Osteoartrit
PPAR-gama: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PsA: Psoriatik Artrit
RA: Romatoid artrit
ReA: Reaktif Artrit
RELMS: Resistin-like molecules
RF: Romatoid Faktör
SAA: Serum Amiloid-A
SAARD: Slow-acting antirheumatic drugs
SF-36: Short Form-36
SOAİİ: Steroid Olmayan Anti İnflamatuar İlaç
SpA: Spondiloartropati
STIR: Short Tau Inversion Recovery

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

TGF-B: Transforming Growth Factor-Beta

TKA: Total Kalça Artroplastisi

USG: Ultrasonografi

uSpA: undifferentiated forms of SpA

VAS: Vizüel Analog Skala

VKİ: Vücut kitle indeksi



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MHC dışı AS ile ilişkili genler ve patogeneizde olası mekanizmalar

Tablo 2: Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri 1984

Tablo 3: ESSG kriterleri

Tablo 4 Amor Kriterleri

Tablo 5: Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

Tablo 6: Periferal SpA için ASAS kriterleri

Tablo 7: İBA için Calin Kriterleri

Tablo 8 : İBA için Berlin Kriterleri

Tablo 9 : İBA için ASAS Kriterleri

Tablo 10: New York Kriterlerine göre direk grafiyle sakroiliak eklemin skorlanması

Tablo 11: Ankilozan Spondilit Ayırıcı Tanısı

Tablo 12: AS tedavisinde ACR 2015 Önerileri

Tablo 13: AS'de Anti-TNF ilaç Kullanımında ASAS Önerileri

Tablo 14: Çalışma gruplarının cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özelliklerine göre karşılaştırılması

Tablo 15: AS Hastaları ve kontrol gruplarının cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özelliklerine göre karşılaştırılması

Tablo 16: Üç grubun yaş, hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi ölçekleri açısından karşılaştırılması

Tablo 17: AS tanılı hastalar ile kontrol grubunun yaş, hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi ölçekleri açısından karşılaştırılması

Tablo 18: Resistin, TNF-alfa ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 19: AS ve kontrol grubunda Resistin, TNF-alfa ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 20: Üç grup karşılaştırıldığında Resistin ile CRP ve TNF-alfa ilişkisi

Tablo 21: AS'li hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Resistin ile TNF-alfa ve CRP düzeylerinin ilişkisi

Tablo 22: Üç grup karşılaştırıldığında Resistin düzeylerinin VAS ağrı, BASDAİ, BASFİ, BASMİ ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi

Tablo 23: Üç grup karşılaştırıldığında Resistin düzeylerinin Nottingham sağlık profili, Nottingham sağlık profili alt parametreleri ve Beck depresyon ölçekleri ile ilişkisi

Tablo 24: AS tanılı hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Resistin düzeylerinin VAS ağrı, BASDAİ, BASFİ, BASMİ ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi

Tablo 25: AS tanılı hastalar ve kontrol grubunda resistin düzeylerinin, NSP alt parametreleri ve BDÖ ile ilişkisi açısından karşılaştırılması

Tablo 26: Üç grubun Resistin düzeyleri ile ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, sigara kullanımı ve VKİ arasındaki ilişki açısından karşılaştırılması

Tablo 27: AS tanılı hasta grubu ve kontrol grubunun resistin düzeyleri ile ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, sigara ve VKİ arasındaki ilişki açısından karşılaştırılması

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Sınıf 1 MHC molekülünün Şematik çizimi ve kristal yapı modeli

Şekil-2: ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri

Şekil-3: İnsan(hResistin) ve fare(mResistin) resistini Şematik gösterimi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan Spondilit(AS) spondiloartropati(SpA) konseptinin prototipidir. AS etyolojisi bilinmeyen, genç yaşta başlayıp, daha çok erkeklerde görülen, kronik, progresif, multisistemik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır(1, 2). En sık tutulum sakroiliak ekleme olup, vertebralar ve kök eklemler(kalça ve omuz) de sıklıkla tutulmaktadır. Periferik eklem tutulumu ise daha az oranda görülmektedir(3). Ligamentöz yapıların kemiğe yapışma yerleri olan entezis bölgelerinde inflamasyon oluşur. Entezis bölgelerinde inflamasyonu takiben yeni kemik oluşumu ve kemik köprüler oluşumu görülür (4).

Hastalığın etyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak genetik yatkınlığı olan kişilerde (özellikle HLA-B27 ile olan ilişkisi) çevresel faktörlerin tetiklediği immün reaksiyonlar sonucu hastalığın geliştiği bildirilmiştir (5). AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde TNF-alfa düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. TNF-alfa blokeri tedavisiyle AS'de klinik ve laboratuvar olarak iyileşme sağlanması, TNF-alfanın hastalık patogeneğinde önemli rolü olduğunu göstermiştir(6).

Son zamanlarda keşfedilen Resistin; sisteinden zengin sekretuar protein ailesinin bir üyesi olan, 12,5 kilodalton(kDa) ağırlığında bir adipokindir(7). Resistin ilk keşfedildiği dönemde PPAR-gamma tarafından salınımı regüle edilerek adipoz dokudan salınan bir polipeptid olarak bilinmekteydi(8). Ancak son yapılan çalışmalar; resistin salınımının mononükleer fagositer sistemde, makrofajlarda, dalakta ve kemik iliği hücrelerinde adipoz dokudan daha fazla oranda olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmalar; periferik mononükleer hücrelerdeki resistin gen ekspresyonunun TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından artırıldığını göstermiştir(9).

Sonuç olarak serum resistin düzeyleri inflamasyonda etkilenmekte ve yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir. Biz çalışmamızda kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan ankilozan spondilit tanılı hastalarda serum resistin

düzeylerini belirlemeyi ve serum resistin düzeylerinin bu hastalıktaki klinik hastalık aktivitesi ölçekleri olan Bath Ankilozan spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru-CRP(ASDAS-CRP), Bath Ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) ve Bath AS fonksiyonel indeksi (BASFI) ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca; serum resistin düzeylerinin AS'li hastalarda yaşam kalitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla ankilozan spondilit yaşam kalitesi ölçeği(AS-QoL), Nottingham Sağlık Profili(NSP) ve Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ) ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Son olarak; laboratuvar parametreleri olarak CRP ve TNF-alfa düzeylerinin AS'li hastalarda serum resistin düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan spondilit

2.1.1 Tarihçe

Mısır mumyalarıyla yapılan paleopatolojik çalışmalarda AS'nin insanlığı henüz antik çağlarda etkilediği gözlenmiştir(10). Ancak hastalığın ilk tarihi tanımlamasına 1559 yılında Realdo Colombo'nun 'De Re Anatomica' isimli kitabında, iki iskelet üzerinde AS'nin tipik iskelet bulgularının anlatıldığına rastlanmaktadır(11). Colombo'nun tanımından yaklaşık 100 yıl sonra 1695'te İrlanda'lı doktor Bernard Connor; omurgada açılanma, ilium, iskiüm, 5. Lomber vertebra, 10. Torasik vertebra, 5 sağ ile 3 sol kostada füzyon saptanan, omurgadaki eğilmenin hastada hareketi ve solunum fonksiyonlarını kısıtladığı bir insan iskeletini rapor etmiştir(12).

Tarihsel süreçte 1800'lü yıllara kadar hastalığın tanımlanmasına ilişkin başka raporlara rastlanmamaktadır. 1800'lü yıllardan sonra ise birçok hekim AS ile ilgili tanımlamalar yapmış ancak günümüze en büyük katkı Von Bechterew'in tanımlamasıyla olmuştur(13). Almanya'da hala Bechterew hastalığı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bilimle tıbbın gelişmesi ve 1895 yılında röntgenin keşfi ile AS konsepti evrimsel bir sürece girmiştir. Ancak 1920 başlarına kadar X ışınları hastalığın tanımlanmasında ve tedavi yönetiminde kullanılmamıştır. Hastalığın röntgenografik bulguları (sakroiliit, sindezmozit) 1930'lardan sonra Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından gösterilmiştir(14, 15).

1900'lü yılların ortasında AS ile psoriatik artrit(PsA), reaktif artrit(ReA) ve enteropatik artrit arasındaki ilişki ortaya çıkarıldı. Sonuç olarak spondiloartropati konsepti (AS, ReA, PsA, Juvenil başlangıçlı SpA ve enteropatik artrit) Moll ve arkadaşları tarafından romatoid artrit'ten ayrı bir hastalık olarak tanımlandı(16).

1991 yılında Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropathy Study Group; ESSG) andiferansiye spondiloartropati(undifferentiated forms of SpA; uSpA)'yi ekleyerek grubu modifiye etti(17).

2.1.2. Tanım ve epidemiyoloji

2.1.2.1 Başlangıç yaşı

AS genellikle hayatın ikinci ya da üçüncü dekadında ortaya çıkmaktadır(18). Yapılan bir çalışmada 3000 Alman hasta değerlendirilmiş ve ilk spondilitik belirtinin hastaların %4'ünde 15 yaş altında, %89'unda 15-40 yaş arasında ve geri kalan %6'sında 40 yaşından sonra görüldüğü saptanmıştır(19). Alman romatoloji veritabanı analiz edildiğinde hastalığın ortalama başlangıç yaşı 28.3 olarak saptanmıştır(20). Juvenil başlangıçlı AS'de periferik eklem tutulumu erişkin başlangıçlı AS'den daha sık görülmektedir(18). Erken yaşta başlayan AS'de kalça tutulumu ve kalça artroplastisi sıklığı erişkin başlangıçlı AS'ye göre daha sık görülmektedir(20).

2.1.2.2. Cinsiyet

AS, erkeklerde kadınlara göre 2 ya da 3 kat daha sık görülmektedir(21). Oranlar coğrafi bölgeler arasında farklı dağılımlar göstermekle beraber AS popülasyonunun %65-80'ini erkekler oluşturmaktadır. Almanya romatoloji veri tabanında % 68.9(21), Fransa'da yapılan bir çalışmada %78.3(22) olarak saptanmıştır. Hastalık paterni cinsiyetler arasında da farklılık göstermektedir. Erkeklerde en sık etkilenen bölgeler pelvis ile omurga olup; göğüs duvarı, kalça, omuz ve ayak eklemleri etkilenebilmektedir. Kadınlarda ise omurga etkilenimi daha seyrek. Diz, el bileği, ayak bileği, kalça ve pelviste belirtiler daha sık görülmektedir(23, 24). Daha genç yaşlarda görülen AS vakalarında; kalça ve periferik eklem tutulumuna rastlanma sıklığı artmaktadır. Hastalık erkeklerde daha progresif ve ciddi bir seyir göstermektedir(25).

2.1.2.3. Prevalans

SpA grubu hastalıkların popülasyondaki prevalansı %1.9 olarak saptanmıştır. AS'nin prevalansı ise geniş bir coğrafi varyasyon göstermektedir. Genel olarak toplumlarda HLA B27 ile SpA prevalansı arasında korelasyon bulunmaktadır. AS prevalansı Norveç'te %1.1-1.4 olarak saptanmıştır(26). AS sıklığına dair Yunanistan'da yapılan güncel bir çalışmada AS prevalansı %0.29 olarak saptanmıştır(27).Türkiye'de İzmir bölgesinde yapılan epidemiyolojik bir araştırmada ise; SpA prevalansı %1.05, AS prevalansı % 0.49 olarak bulunmuştur(28).

AS'nin majör histokompatibilite(MHC) genlerinden HLA-B27 ile ilişkisi net bir şekilde gösterilmiştir. HLA-B27 pozitifliği genel popülasyonda %7-8, AS' li bireylerde %90-95 ve diğer spondiloartropati grubu hastalıklarda ise %50-75 oranında tespit edilmiştir(29). HLA-B27 prevalansının yüksek oranda saptandığı Kuzey Avrupa ülkeleri, Latin Amerika ülkeleri, Asya ülkeleri ve Hindistan'da AS ile güçlü ilişki saptanmıştır(25). Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kıyasla Sahra-altı Afrika'da HLA-B27 prevalansı düşük saptanmış ve buradaki AS hastalarının çoğunda HLA-B27 negatif bulunmuştur. Yine bu hastalarda AS geç başlangıç göstermekte, üveit daha nadir ve hastalığın daha selim bir gidişat izlediği gözlenmiştir(30). Türkiye'de yapılan ve HLA-B27 ile AS ilişkisini araştıran bir çalışmada HLA-B27 %70 oranında pozitif saptanmış ve beklenenden düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada HLA-B27 pozitif hastaların daha genç başlangıçlı, üveitin daha sık, ilk belirtiden tanıya kadar geçen sürenin bu hastalarda daha kısa olduğu gözlenmiştir(31).

AS sıklığıyla ilgili Çin'de yapılan bir çalışmada; 16 yaş üzeri popülasyonda AS prevalansı % 0,253 ve aksiyel SpA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliği % 83.7 olarak bulunmuştur(32).

İzlanda'da tüm AS hastalarının soyağacının izlendiği bir araştırmada; hastalığa yakalanma anlamında görece risk 1., 2. ve 3. Derece akrabalarda sırasıyla 75.5, 20.2 ve 3.5 olarak saptanmış, 4. Derece akrabalarda bu risk 1.04'e düşmüş ve istatistiki değerini kaybetmiştir(33).

AS epidemiyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda sonuçlar genetik faktörlerle paralel seyretmiş ancak çevresel faktörlerle bu düzeyde gösterilmiş bir ilişki tam olarak saptanmamıştır. Bu araştırmaların sonucu; çalışmaların yapıldığı coğrafyaya, toplumsal yapıya, çalışmanın şekline ve kullanılan sınıflama kriterlerine göre farklı sonuçlar verecektir(34). SpA'ların sınıflandırılması için 1984 Modifiye New York Kriterleri, Amor Kriterleri ve ESSG kriterleri geliştirilmiştir(17, 35, 36). Bu sınıflama kriterlerine periferik ve aksiyel SpA klinik özellikleri dahil edilmiş, hem de kronik radyolojik progresyondan önce hastalığın tespit edilmesine yönelik kriterler ortaya atılmıştır. Son olarak geliştirilen ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society ; ASAS) kriterlerinde sadece aksiyel SpA için sınıflandırma kriterleri mevcut olup, periferik SpA için araştırmalar sürmektedir. Bu sınıflama kriterlerinde erken SpA için tanısallık kolaylık sağlaması amacıyla Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) bulguları kriterlere dahil edilmiştir(37).

2.1.3. Etyopatogenez

AS'nin etyolojisi net olarak anlaşılammıştır. HLA-B27 ile yakın ilişki, akut faz reaktanlarında ve serum IgA seviyelerinde artış öne sürülen başlıca mekanizmalardır(40). Hastalığa neden olabilecek tek bir ajan gösterilememiş olup, ReA ve İnflamatuvar barsak hastalıkları(İBH) ile ilişkisi hastalık gelişiminde enterik patojenlerin rolünü desteklemektedir(38, 39).

2.1.3.1 Genetik

AS'nin iyi anlaşılması bir genetik yapısı vardır. Yapılan iki büyük ikiz çalışmasında tek yumurta ikizlerinde %63, çift yumurta ikizlerinde %13'lük bir kümelenme saptanmıştır. Genetik zemine bağlı hastalığın ortaya çıkma riski yaklaşık %90 olarak tahmin edilmektedir(40, 41).

AS ve HLA-B27 ilişkisi ilk kez 1973'te tanımlanmış olup, hastaların yaklaşık %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif kişilerin ancak %5'inde AS gelişmektedir. Bu durum altta yatan başka mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın genetik yapısının üçte birinden daha azından

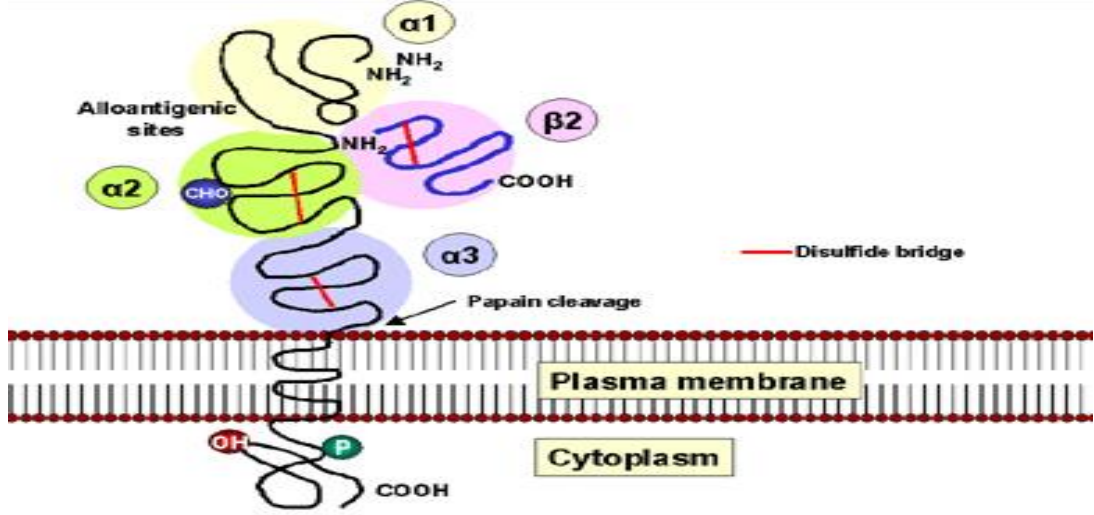
HLA-B27 sorumludur. Seropozitif birinci derece yakını olmayan HLA-B27 pozitif kişilerde, AS gelişme riski %5 kadardır. Ancak kişinin birinci derece AS'li yakını var ise hastalık gelişme riski 5-16 kat artmaktadır(42). Yapılan iki büyük insan genom çalışmasında AS için risk taşıyan 6 gen lokusu daha saptanmıştır. Bunlar endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1(ERAP1), interlökin-23 reseptör(IL-23R), antraks toksin reseptör 2(ANTXR2), interlökin-1 reseptör tip 2(IL-1R2) ve kodlanmış 2 tane gen sekansdır(43).

2.1.3.2. HLA-B27'nin yapısı

Human lökosit Antijen(HLA); nakledilen doku ya da organın reddine neden olan alloantijenler olarak tanımlanmaktadır. Bunlar yabancı dokularla organizmanın kendine ait dokuları ayırt etmesine yarayan polimorfik gen ürünleridir ve majör histokompatibilite kompleksi(MHC) ile aynıdır. MHC; nakledilen dokuların reddi veya kabulüyle beraber organizmaya dışarıdan giren antijenlere karşı organizmanın vereceği yanıtta üretilecek maddelerin sentezi ve salgılanmasından sorumludur. MHC genleri sınıf 1 ve sınıf 2 olarak ayrılmaktadır(44).

HLA-B27 sınıf 1 MHC molekülüdür ve antijenin (virüs, bakteri ve parazit gibi intrasellüler mikroorganizmalar) CD8 + T hücrelerine sunumundan sorumludur. MHC-1 molekülü alfa-1, alfa-2 ve alfa-3 domaini ve alfa-3 domainine non-kovalan bağlarla bağlı beta-2 mikroglobulinden oluşmaktadır(45)(şekil-1).

Şekil-1: Sınıf 1 MHC molekülünün şematik çizimi ve kristal yapı modeli



HLA-B27'nin alt tipleri mevcut olup hastalıkla ilişkileri net olarak anlaşılamamıştır. Bilinen 82 HLA-B27 alt tipi mevcuttur(46). HLA-B*27:05 dünyada tüm popülasyonlarda görülen ve AS'li hastalarda en sık rastlanan alt tiptir. HLA-B*27:05'in en eski alt tip olduğuna ve diğer alt tiplerin nokta mutasyonla(B*27:03), resiprokal rekombinasyonla (B*27:07, B*27:09) ve gen konversiyonuyla (B*27:01, B*27:02, B*27:04, B*27:06) HLA-B*27:05'ten türediği düşünülmektedir. Etnik göçler ve genetik değişimi takiben HLA-B27 üç yola evrilmiştir. İlk patern alfa-1 domainde aminoasit değişimidir. Bu paternde en sık HLA-B*27:02 ile HLA-B*27:03 bulunmaktadır ve Afrika, Orta doğu, Avrupa'da rastlanmaktadır. İkinci paternde alfa-1 domainin sabit bölgesinde ve alfa-2 domainin değişken bölgesinin değişimi olup HLA-B*27:04 bu paternin en sık görülen alt tipidir. Bu değişimle ortaya çıkan subtipler en sık Çin, Tayvan ve Kore'de görülmektedir. Üçüncü patern en sık Yunanistan, Türkiye'de görülmekte ve en sık görülen alt tipi HLA-B*27:07 olup HLA-B*27:05 ile aynı alfa-1 domainde sahiptir(47).

İlginç olarak tüm HLA-B27 tipleri AS ile ilişkili değildir. En sık ilişkisi saptanan alt tipler B*27:05'e ek olarak B*27:01, B*27:02, B*27:03, B*27:04, B*27:10,

B*27:13, B*27:14, B*27:15 olduğu görülmüştür(48). Bunlara zıt olarak HLA-B*27:06 ve HLA-B*27:09'un AS gelişiminden koruyucu rolü olabileceği gösterilmiştir(49, 50). HLA-B27 ile hastalık patogenezi arasındaki ilişki net olarak saptanamamasına karşın başta moleküler benzerlik hipotezi olmak üzere ortaya bazı teoriler atılmıştır.

Moleküler benzerlik ile artritogenik peptid hipotezine göre yabancı ve self(öz) doku arasındaki benzerlik; T hücrelerinin sitotoksik reaksiyonu tetiklemesine ve self dokuların yıkımına yol açar(51). Klebsiella pnömonia enfeksiyonu sonrası immün sistemin self antijenleri hedef olarak algılaması, Yersinia ve Salmonella'nın bakteriyel protein yapısının HLA-B27 ie benzer yapıya sahip olması; artritogenik peptid ve moleküler benzerlik hipotezini desteklemektedir(52).

Diğer patogenetik mekanizmalar; katlanmamış protein yanıtı teorisi, serbest ağır zincir dimerleniminin oluşumu ve doğal immünite reseptörleri ile etkileşimin AS gelişimine katkıda bulunmasıdır(53).

2.1.3.3. MHC Dışı Genler Ve AS İlişkisi

Son yıllarda HLA-B27'ye ilaveten AS ile ilişkisi saptanan genler ve hastalığa neden oldukları olası mekanizmalar tabloda gösterilmiştir(tablo-1)(54)

Tablo 1: MHC dışı AS ile ilişkili genler ve patogeneizde olası mekanizmalar

| Gen | Lokus | Kesin/olası | Mekanizma |
|----------------|--------------|--------------------|--|
| HLA-B27 | 6p21 | Kesin | Bilinmiyor |
| ERAP1 | 5q15 | Kesin | MHC-1'e sunumdan önce peptid düzenlenmesini etkiler |
| IL23R | 1p31 | Kesin | Th17 farklılaşmasına yardım eder |
| | 2p15 | Kesin | bilinmiyor |
| IL1R2 | 2q11 | Olası | Il-1 sitokin yanıtını etkiler |
| ANTXR2 | 4q21 | Olası | Bilinmiyor |
| TRADD | 16q22 | Olası | TNF sinyalini etkiler |
| TNFSF15 | 9q32 | Olası | Th17 farklılaşmasına yardım eder |
| CARD9 | 9q34 | Olası | Th17 farklılaşmasına yardım eder |
| TNFR1 | 12p13 | Olası | TNF sinyalini etkiler, Th17 farklılaşmasına yardım eder |

2.1.3.4. Patogeneiz

Ankilozan spondilitte en yaygın enflamasyon görülen bölgeler; sakroiliak eklem, entezis bölgeleri, vertebra korpuslarının intervertebral disklere komşu bölgeleri, periferik eklemlerin sinoviyumu, gastrointestinal sistem ve gözdür. Erken sakroiliitte miksoid görünüşlü kemik iliği, sonrasında granülasyon dokusu oluşumu ve sinovit söz konusudur(55). CD4+T hücrelerine makrofajlar, proliferasyon yapıcı fibroblastlar ve neovaskülarizasyon eşlik eder. Aşırı TNF-

alfa ve Transforming growth factor-beta(TGF-B) mRNA yapımı görülür(56). Erozyona uğramış kemiğin yenilenmesiyle kemik köprüler ortaya çıkarak ankilozla sonuçlanır(56).

Anulus fibrosus yapışma bölgelerinde de aynı patolojik süreç işler; erozyonu takiben anulus fibrosus ve çevre ligamanların kemikleşmesiyle sindesmofitler oluşur. Hastalığın ileri evrelerinde kalça ve omuz gibi diartroidal eklemlerde de kemik köprüler oluşabilir(57).

Sakroiliak eklem tutulumu ilk iliak kanattan eklem sinovyum içeren alt bölgesinden başlar ve kemik iliği ödemi en erken bulgusudur. Erozyonla beraber önce eklem aralığında genişleme, subkondral skleroz ve yağlı dejenerasyon oluşur. Bu süreci takiben sindesmofit oluşumu ve ankiloz gelişir(58).

2.1.4. Klinik Özellikleri

2.1.4.1. İskelet Tutulumu

2.1.4.1.1. Omurga Tutulumu

Ankilozan spondilitin en önemli klinik bulgusu inflamatuvar bel ağrısıdır; genellikle geç adolesan dönemde ve genç erişkinlikte başlar, 40 yaşından sonra başlangıç nadirdir. Genel popülasyonda bel ağrısı sık görülen bir bulgu olduğundan, mekanik bel ağrısından ayırmak önemlidir. AS'deki bel ağrısı; gluteal bölgede hissedilen, kalçalar üzerinde gezici özellik gösteren, sinsi başlangıçlı ve künt karakterli olup, tek taraflı başlangıç gösterebilir. Başlangıçta aralıklı olan ağrı, zamanla kalıcı hale gelir ve iki taraflı hissedilir. Ağrının gecenin ikinci yarısında ve sabaha karşı kötüleşmesi tipik olup, sabahları 30 dakikadan uzun süren tutukluk öyküde en değerli bulgulardandır. Ağrının karakteristik özelliği; istirahatte kötüleşme ve egzersizle iyileşme göstermesidir(59). Kronik bel ağrısı ve tutukluk sonucu oluşan yorgunluk önemli bir şikayet olabilir ve bunlara bağlı ortaya çıkan uyku problemleri ile yorgunlukta da artış görülebilir(4). Omurgada etkilenen diğer yapılar; simfisis pubisin

ligamentöz yapıları, intervertebral diskler, interspinöz ve paravertebral ligamentlerin yapışma yerleri, kostovertebral eklemler ve manubriosternal eklemdir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde omurganın ankilozu sonucu lomber lordozda kayıp, dorsal kifozda artış ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ortaya çıkar(60).

2.1.4.1.2. Periferik Eklemler

AS tanılı hastalarda en sık tutulan periferik eklemler; kalça ve omuz gibi kök eklemler olup, hastaların yaklaşık yarısında bu eklemlerde etkilenme olur(61). Kalça ekleminde ileri derece özürülüğe varacak düzeyde tutulum olabilir, beraberinde fleksiyon kontraktürü görülebilir. Kök eklemler dışında diz, ayak bileği, metatarsofalanjial eklemler ve temporomandibular eklem tutulabilir(62). Üst ekstremitte tutulumu omuz dışında nadiren görülür. Periferik eklem tutulum paterni kronik oligoartiküler ve tekrarlayıcı olup, erken dönemde tutulum varlığı kötü prognostik belirteçlerdendir(59).

2.1.4.1.3. Osteoporoz

AS hastalarının yarısında osteoporoz görülmektedir; ancak nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Hastalık aktivitesine bağlı azalmış mobilite, sistemik sitokinlerin inflamatuvar etkisi, kullanılan ilaçlar sorumlu tutulmaktadır(63). Osteoporoz özellikle uzun süreli AS tanılı, aktif hastalığı olanlarda görülür ve vertebral kırıkla sonuçlanabilir. AS hastalarında osteoporoz değerlendirmesi sindesmofitlerin varlığı ve ligaman kalsifikasyonlarının ölçüm alanı içerisine girmesi nedeniyle zor olmaktadır(60).

2.1.4.1.4. Spondilodiskit

AS'de torakal ve lomber omurgada görülen spondilodiskit Andersen lezyonu olarak tanımlanır. Etkilenen bölgeye göre dirençli ağrıya neden olabileceği gibi asemptomatik de seyredebilir(64).

2.1.4.2. İskelet Dışı Tutulum

2.1.4.2.1. Sistemik Bulgular

AS'de en önemli sistemik bulgular; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş ve yaşam kalitesinde azalmadır. Özellikle erken başlangıçlı hastalıkta, sistemik bulgular daha fazla görülmekte ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini daha fazla etkilemektedir(60).

2.1.4.2.2. Göz Bulguları

Akut anterior üveit(AAÜ) AS'nin en sık görülen ekstraartiküler bulgusu olup, %20-30 oranında rastlanmaktadır. AAÜ'lerin yarısından fazlasında HLA-B27 pozitif olarak saptanmıştır. Prognozu ve tedaviye yanıtı iyidir(65). Klinikte ani başlayan ağrı, gözde kızarıklık, görmede bulanıklık, gözde yaşarma, fotofobi ve miyosis vardır. Atak genellikle unilateraldir(66).

2.1.4.2.3. Kardiyak Bulgular

AS'nin kardiyak bulguları genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülmektedir. Aortit, ileti anormallikleri ve kalp kapak tutulumu en sık görülen kardiyak tutulumlardır. Kardiyak tutulum sıklığı yaklaşık %9'dur(67). Perikardit, mitral kapak yetmezliği ve kardiyomiyopati daha az görülen tutulumlardır. Kardiyak tutulumlu hastaların çoğunda HLA-B27 pozitifdir(64).

2.1.4.2.4. Pulmoner Bulgular

Akciğer tutulumu %1'den daha azdır. En sık görülen tutulumlar; apikal lopta fibrosis ve plevral kalınlaşmadır. Öksürük ve nefes darlığı, nadiren de hemoptizi en sık klinik bulgudur(62). Bu durum tüberkülozu düşündürülebilir. Apikal lobun fibrosisi on beş yıldan daha uzun hastalık maruziyeti sonrasında görülür.

Nadiren hastalığın ilk bulgusu olarak karşılaşılmaktadır(60). Kaviterin bakteriler ya da aspergillusla enfeksiyonu dışında semptom görülmez. Diğer bir tutulum paterni restriktif akciğer hastalığı olup torakal ankiloz ve kostovertebral eklemlerin füzyonu sonucu görülmektedir(68).

Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin(HRCT) kullanıma girmesiyle akciğer tutulumunun beklenenden daha yüksek olduğu saptanmıştır(69). Yapılan bir çalışmada 26 AS hastasının 19'unda HRCT'de akciğer tutulumu saptanmış, bu hastaların sadece dördünde direk grafi bulguları görülmüştür(70). HRCT'de en sık görülen bulgular bronşial kalınlaşma ve lineer opasitelerdir(69).

2.1.4.2.5. Renal Bulgular

En sık böbrek tutulumu sekonder amiloidozdur. Daha az sıklıkla İmmün Globulin-A(IgA) nefropatisi, Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç(SOAlİ) kullanımına bağlı nefropati ve glomerulonefrittir. Amiloidoz; uzun süreli hastalık maruziyeti, ESH yüksekliği ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha sık görülür(71). IgA nefropatisinin hastalığın bir parçası olduğu ve aynı patogenetik sürece sahip olduğu bilinmekte, klinikte hematüri, proteinüri ve serum IgA düzeylerinde artış görülmektedir(72).

2.1.4.2.6. Nörolojik Bulgular

AS' de nörolojik bulgular atlantoaksiyel subluksasyon, spinal kırıklar ve kauda ekuina sendromuna bağlı ortaya çıkar. Spinal kırıklar daha çok C5, C6 ve C7 düzeyinde görülür ve mortalitesi yüksektir(73).

Atlantoaksiyel subluksasyon %2 oranında görülür. Anterior ve posterior longitudinal ligamentlerdeki ossifikasyon, inflamatuvar lezyonlar ve fiziksel stres subluksasyona neden olan faktörlerdir(74).

Kauda ekuina sendromu AS'nin geç bir komplikasyonudur. Alt ekstremitelerde duysal kayıp, motor kayıp, reflekslerde azalma ve sfinkter tutulumu görülebilir. Araknoidite bağlı sinir hasarı nedeniyle olduğu öne sürülmektedir(75).

2.1.4.2.7. Gastrointestinal Bulgular

AS tanılı hastaların yaklaşık 2/3'ünde endoskopik ya da histolojik olarak gösterilen subklinik gastrointestinal tutulum gözlenmektedir. Ayrıca AS hastalarının %5-10'u İBH ile ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber barsak belirtisi olmayan hastalarda ileokolonoskopi endike değildir. Subklinik intestinal inflamasyonu olan hastaların çok azında İBH gelişmektedir(76).

2.1.4.2.8. Genitoüriner Sistem Bulguları

Yapılan bir çalışmada AS' li hastalarda varikozel sıklığında artış görülmüştür(77). Seksüel disfonksiyon ise AS'nin sabah tutukluğu ile ilişkilendirilen genitoüriner sistem belirtisidir(60) .

2.1.5. Ankilozan Spondilit Ve SpA'ların Sınıflandırılması

Spondiloartropati grubu hastalıklar AS, ReA, PsA, inflamatuvar barsak hastalıkları ilişkili artrit ve USpA'dan oluşmaktadır(78). Ortak patofizyolojik, genetik, klinik ve radyolojik bulgular içermektedir. Hepsinin ortak klinik bulgusu; kronik inflamatuvar bel ağrısıdır(79).

SpA'lar baskın olan klinik belirtiyeye göre aksiyel SpA ya da periferik SpA olarak sınıflandırılmaktadır. Aksiyel SpA'da sakroiliak eklem ve omurga tutulumu görülürken, periferik SpA'da artrit, entezit ve daktilit görülmektedir(78).

SpA grubu hastalıkların en sık görüleni AS'dir ve radyografik sakroiliit AS için tanısal bir bulgu olup Modifiye New York kriterlerinde(tablo-2) yer almaktadır (35). Modifiye New York Kriterleri bilateral evre-2 ya da unilateral evre 3-4 sakroilitin varlığını gerektirir. Bu kriterler yerleşmiş hastalık için tanısal ancak erken hastalık tanısında yetersizdir(78). Çünkü, inflamatuvar bel ağrısı(İBA) olan hastalarda AS için tanısal olan radyografik sakroiliitin ortaya çıkması uzun yıllar almaktadır(80).

Tablo 2: Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri 1984

| |
|---|
| Radyolojik Kriterler |
| -Bilateral evre 2-4 veya unilateral evre 3-4 sakroileit |
| Klinik Kriterler |
| -Egzersiz ile düzelen ve istirahat ile geçmeyen 3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve tutukluk |
| -Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması |
| -Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet için normal olan değerlere göre azalma |
| *Radyolojik kriterle beraber en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit tanısı konur |

SpA' yı düşündüren ancak kriterleri karşılamadığı için gözden kaçan bulguları tanımlamak amacıyla SpA'ların tamamını kapsayan ESSG kriterleri geliştirilmiştir(tablo-3)(17). SpA'ların klinik bulgularını içeren ancak herhangi bir alt gruba yerleştiremeyen hastalar için andiferansiyel SpA kavramı oluşturulmuştur(81).

Tablo 3: ESSG kriterleri

| |
|--|
| *İnflamatuar spinal ağrı veya sinovite (asimetrik ve/veya alt ekstremitelerde ağırlıklı) ek olarak aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlası: |
| -Pozitif aile öyküsü |
| -Psoriasis |
| -İnflamatuar barsak hastalığı |
| -Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde üretrit/servisit veya akut diyare |
| -Sağ ve sol kalçada yer değiştiren ağrı |
| -Entezopati |
| -Sakroileit |

Amor Kriterleri(tablo-4); klinik, genetik ve radyolojik bulguları puanlamaya dayalı olarak değerlendirilen bir sınıflama kriteridir(36) . Amor ve ESSG kriterlerinin MRG'nin yaygın olmadığı bir dönemde geliştirilmiş olması ve aksiyel-periferik SpA ayrımını yapamaması en önemli kısıtlılıklarıdır(78).

Tablo 4: Amor Kriterleri

| |
|---|
| Klinik semptomlar ve öykü : <ul style="list-style-type: none">-Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu (1 puan)-Asimetrik oligoartrit (2 puan)-Kalça ağrısı (1 puan)-Her iki kalçada gezici karakterdeyse (2 puan)-El veya ayak parmaklarında daktilit (2 puan)-Topuk ağrısı veya entezopati (2 puan)-İritis (2 puan)-Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit (1 puan)-Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare (1 puan)-Psöriyazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı (2 puan) |
| Radyolojik bulgular: <ul style="list-style-type: none">- Sakroileit (evre ≥ 2 çift taraflı veya evre ≥ 3 tek taraflı) (3 puan) |
| Genetik : <ul style="list-style-type: none">-HLA-B27 pozitifliği veya ankilozan spondilit, Reiter sendromu, üveit, psöriyazis veya inflamatuvar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü (2 puan) |
| Tedaviye yanıt: <ul style="list-style-type: none">- NSAİİ'ye 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde relaps(2 puan) |
| *SpA sınıflaması için en az 6 puan gereklidir. |

Radyografik bulgular inflamasyona bağlı gelişen yapısal hasarı yansıtırken, yapısal hasar henüz gelişmeden yıllar önce görülen inflamasyonu MRG ile

saptayabiliriz. Yani İBA olan ancak henüz radyografik bulgunun görülmediği bu durum non-radyografik aksiyel SpA olarak adlandırılır(82).

Mevcut kriterlerin yetersiz kalması nedeniyle ASAS tarafından aksiyel ve periferik SpA'yı ayrı ayrı değerlendiren ve non radyografik aksiyel SpA'yı da içeren yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir(tablo-5 ve tablo-6)(83). Aksiyel SpA için duyarlılık %82,9 özgüllük %84,4 olarak saptanmıştır(83). Periferik SpA için duyarlılık %77,8 özgüllük %82,2 olarak saptanmıştır(84).



Tablo 5: Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

| Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda | | |
|--|-------------|--|
| Görüntülemelerde sakroileit* + ≥ 1 SpA Bulgusu | veya | HLA-B27 + ≥ 2 SpA Bulgusu |
| SpA Bulguları <ul style="list-style-type: none">- İnflamatuar bel ağrısı- Artrit- Entezit (topuk)- Üveit- Daktilit- Psoriasis- Crohn/kolit- NSAİİ'lere iyi yanıt- SpA için aile öyküsü- HLA-B27- CRP yüksekliği <p>*Görüntülemelerde sakroileit:</p> <ul style="list-style-type: none">- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroileit için oldukça anlamlı- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit | | |

Tablo 6: Periferik SpA için ASAS kriterleri

| Artrit veya Entezit veya Daktilit | |
|---|---|
| + | |
| veya | |
| Aşağıdakilerden ≥ 1 <ul style="list-style-type: none">• Psoriasis• İnflamatuvar barsak hastalığı• Öncül enfeksiyon• HLA-B27• Üveit | Aşağıdakilerden ≥ 2 <ul style="list-style-type: none">• Artrit• Entezit• Daktilit• İnflamatuvar bel ağrısı öyküsü• Ailede SpA öyküsü |

AS'de tanı gecikmekte ve dolayısıyla hastalığa geç müdahale edilmektedir. Tanıda gecikme ortalama 5 yıl olup kadınlarda, çocukluk çağında başlayanlarda ve HLA-B27 negatif olanlarda gecikme süresi daha da uzamaktadır(85). AS'nin erken tanısında iki nokta oldukça önemlidir. Bunlardan birincisi inflamatuvar bel ağrısı(İBA), diğeri ise semptom varken direk grafilerde ortaya çıkmayan sakroileitin preradyografik dönemde gösterilmesidir. İBA için birçok tanımlama yapılmış ve sınıflama kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlerin hemen hepsi inflamatuvar bel ağrısını saptamada oldukça güvenilirdir. Altı haftadan kısa süren bel ağrıları akut, 6-12 hafta sürenler subakut ve 12 haftadan uzun süren bel ağrıları kronik bel ağrısı olarak tanımlanmaktadır(86).

SpA'da bel ağrısının karakteristik özelliği sinsi başlangıçlı olması ve 3 aydan daha uzun sürmesidir. Ağrı ve tutukluğun egzersizle azalır, dinlenme ile artması ve sabahları belirgin olması tipiktir. Gezici gluteal ağrı karakteristik bir özelliktir (87). İBA tanısını koymada ilk olarak Calin Kriterleri (tablo-7), sonrasında Berlin

Kriterleri (tablo-8) ve en son olarak da ASAS Kriterleri (tablo-9) geliştirilmiştir(88-90).

Tablo 7: İBA için Calin Kriterleri

| |
|--|
| 1. Başlangıç yaşı <40 |
| 2. Bel ağrısının süresi >3 ay |
| 3. Sinsi başlangıç |
| 4. Sabah tutukluğu |
| 5. Egzersizle düzelme |
| *5 kriterden 4'ünün varlığı İBA tanısı koydurur |

Tablo 8: İBA için Berlin Kriterleri

| |
|---|
| 1.Sabah tutukluğu >30 dk |
| 2.Egzersizle düzelme, istirahatla düzelmeme |
| 3.Gecenin ikinci yarısında ağrıdan dolayı uyanma |
| 4.Gluteal bölgede gezici ağrı |
| *4 kriterden 2'sinin varlığında İBA tanısı koyulur |

Tablo 9 : İBA için ASAS Kriterleri

| |
|--|
| 1. Başlangıç yaşı <40 |
| 2. Sinsi başlangıç |
| 3. Egzersizle düzelme |
| 4. İstirahatla düzelme olmaması |
| 5. Gece ağrısı (yataktan kalkmakla düzelen) |
| *5 kriterden 4'ünün varlığında İBA tanısı koyulur |

Bu üç İBA kriterinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Calin kriterlerinin duyarlılığı %89,9, özgüllüğü%52,5, Berlin kriterlerinin duyarlılığı %70, özgüllüğü %81,4 , ASAS kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğü daha dengeli olup sırayla %79,6 ve %72,4 olarak saptanmıştır. Bu nedenle ASAS kriterlerinin performansı diğer kriterlere göre daha üstün bulunmuştur(90).

2.1.6. Ankilozan Spondilitte Laboratuar Bulguları

2.1.6.1. Akut Faz Reaktanları

AS ve SpA'lar için özel bir laboratuar testi bulunmamaktadır. Tanı konulurken klinik kriterler ve görüntüleme bulgularından yararlanılmaktadır. CRP, ESH ve serum amiloid-A(SAA) düzeylerinde artış saptanabilir(89).

2.1.6.2. Sitokinler

TNF-alfa AS patogenezinde önemli sitokinlerdendir. İnfliksımab tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada, tedaviye iyi yanıt veren hastalarda başlangıç TNF-alfa ve CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır(91).

Makrofaj koloni stimüle edici faktörün(M-CSF) araştırıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre düzeyi yüksek bulunmuş ve BASDAİ, ESH ve Serum IgA düzeyleriyle anlamlı olarak korelasyon görülmüştür. IL-6 düzeyleri AS' li hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda ESH, platelet sayısı, sabah tutukluğu, BASDAİ ve fiziksel fonksiyon düzeyi ile IL-6 düzeyi ilişkili bulunmuştur(92).

Romatoid Faktör(RF) ve Anti Nükleer Antikor(ANA) düzeyleri normal popülasyonla koreledir(93).

AS'nin periferik eklem tutulumunda sinovyal sıvı analizi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarda görülen artritten farklılık göstermez(94).

2.1.7. AS'de Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi Ve Hasta izlemi

AS'li hastaların tanısında olduğu gibi; hastalık şiddeti ve uygulanan tedavilerin etkinliği ya da etkisizliğinin belirlenmesinde de değerlendirme yöntemleri kullanılmalıdır. Omurgada yıkıcı deformitelere ve kısıtlılıklara yol açan hastalıkta; sadece inflamasyon şiddetini belirlemek takipte yetersiz kalmaktadır. AS'li hastaların izleminde hastalık aktivitesi, fonksiyonel son durum, metrolojik ölçümler, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme metotlarından yararlanılmaktadır(37).

2.1.7.1. Hasta Global Değerlendirmesi

Bath Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru(BAS-G) hastanın son 1 haftadan 6 aya kadar olan dönemdeki durumunu kendisinin değerlendirdiği bir ölçektir . Hızlı, güvenilir ve geçerli bir skora metodu olup hastalık aktivitesini oldukça iyi yansıtmaktadır(95). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(96).

2.1.7.2. Ağrının Değerlendirilmesi

Hastanın son 1 haftadaki aksiyel omurga ağrısını ve gece ağrısının şiddetinin Vizüel Analog Skala(VAS) ile değerlendiren 2 soruluk ölçektir(Ek-3)(95).

2.1.7.3. Sabah Tutukluğunun Değerlendirilmesi

AS'de sabah tutukluğunun süresi dakika ile, şiddeti ise VAS ile değerlendirilmektedir. Tutukluk ankiloza bağlı oluşan hareket kısıtlılığı ile karıştırılmamalıdır(95).

2.1.7.4. Yorgunluğun Değerlendirilmesi

Yorgunluk AS'de sıkça rastlanan bir belirti olup VAS ile değerlendirilmekte, 7 cm ve üzeri cut-off olarak belirtilmektedir(95).

2.1.7.5. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

AS'de klinik bulgularla radyolojik ve laboratuvar bulguları korele olmadığından hastalık aktivitesini değerlendirmede ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçekler BASDAİ(ek-4) ve ASDAS(ek-5) skorlamalarıdır(97, 98).

2.1.7.6. AS'de Metrolojik Ölçümler

AS'de yapılan metrolojik değerlendirmeler modifiye Schober, oksiput-duvar mesafesi, tragus-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu, el parmak ucu-yer mesafesi, intermalleolar mesafe, servikal rotasyonlar ve lateral spinal fleksiyon ölçümleridir. ASAS; AS' de kullanılan ölçümleri değerlendirerek, geçerlilik ve güvenilirliği en yüksek olan 5 tanesini BASMİ(ek-6) geliştirmede kullanmıştır. BASMİ; spinal mobilite ve kalça mobilitesinin değerlendirildiği bir indekstir. Modifiye Schober testi, servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral lomber fleksiyon, ve intermalleolar mesafe ölçümü yer alır. Her ölçüm sonucu 0(hafif hastalık etkilenimi), 1(orta düzey hastalık etkilenimi) ve 2(şiddetli etkilenim) olarak skorlanır. Total BASMİ skoru 0-10 arasında değişir. BASMİ skorunun yüksekliği hareket kısıtlılığını gösterir(99).

ASAS'ın önerdiği modifiye Schober testi lomber omurga fleksiyonunu değerlendirmeye yarayan oldukça güvenilir bir testtir. Testte posterior iliak çıkıntılar birleştirilir, bu çizginin 10 cm üzeri işaretlenir, hasta maksimum omurga fleksiyonu yapacak şekilde öne eğilir ve mesafe tekrar ölçülür. Göğüs ekspansiyonu; 4.interkostal aralık seviyesinden maksimum inspirasyon ve ekspirasyon sırasında göğüs çevresinin ölçülüp aradaki farkın değerlendirildiği torasik omurga ve kostovertebral eklemlerin hareketini değerlendiren bir ölçümdür. 4 cm ve üzeri normaldir. Çene-sternum mesafesi; ağız kapalı

pozisyonda baş yukarı ve aşağı bakarken ölçülür. Mesafe normalde 15 cm üzerinde olmalıdır. Tragus-duvar ve oksiput-duvar mesafesi; servikal mobilite ve torakal kifoz artışı hakkında bilgi verir. Hasta ayakta dik, baş nötral, sırt ve topuk duvara dayanmış pozisyonda oksiput ve tragusla duvar arasındaki mesafe rijit bir cetvelle ölçülür. Servikal rotasyonların ölçümü; hasta oturur veya yatar pozisyonda her iki tarafa servikal rotasyon gonyometri ile ölçülerek yapılır ve bu ölçümlerin ortalaması kaydedilir. Lateral fleksiyon ölçümü; hasta topukları ve kalçası duvara temas edecek şekilde, dizler ekstansiyonda omuzlar arkada, ayaklar paralel ve topuklar arası mesafe yaklaşık 30 cm olacak pozisyonda ayakta dururken yapılır. Eller yanda dururken her iki orta parmak ile yer arasındaki mesafe ölçülür. Daha sonra hasta bu pozisyonu koruyarak lateral fleksiyon yapar. Her iki taraf için de ölçüm tekrarlanır. Ölçümler arasındaki farklar kaydedilir. Çıkan sonuçlar toplanıp ikiye bölünerek ortalama lateral fleksiyon hesaplanır. Parmak ucu-zemin mesafesi ölçümü; kalça patolojileri ve lomber vertebra kısıtlılığını tam olarak ayırt edemeyen bu testte hasta ayakta dururken dizleri bükmeden maksimum lomber fleksiyon yapacak şekilde öne eğilerek yapılır. Orta parmak ucuyla yer arasındaki mesafe ölçülür. İntermallolar mesafe ölçümü; kalça tutulumunu değerlendirir. Kalça ve dizler tam ekstansiyonda, ayak parmak uçları yere bakarken yapılır. Hasta her iki ayağı maksimum abdüksiyona getirir, medial malleollar arasındaki mesafe cm olarak ölçülerek kaydedilir(95).

2.1.7.7. Ankilozan Spondilitte fonksiyonel Durumun Değerlendirmesi

AS'de fonksiyonel durumun değerlendirilmesi amacıyla Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks(BASFİ)(ek-7) kullanılmaktadır(97).

2.1.7.8. Ankilozan Spondilitte Radyolojik Skorlama Ve Entezitin Değerlendirilmesi

AS'de radyolojik değerlendirmede standardizasyonu sağlamak amacıyla en sık Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks(BASRI) kullanılmaktadır. Bu

değerlendirmede sakroiliak eklem, servikal ve lomber vertebralar ve kalça tutulumu direk grafilerle değerlendirilmektedir. Total skor omurgada 0-12, kalçada 0-4 arasındadır(100).

AS' de ağrılı ve hassas entezal alanların değerlendirilmesinde Mander tarafından geliştirilen Mander entezit indeksi ve Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru(MASES) kullanılmaktadır(101, 102). En sık kullanılan MASES indeksi olup bu değerlendirmede 13 entezit bölgesine baskı uygulanır. Ağrı varsa 1, yoksa 0 puan verilerek elde edilen puanlar toplanır. Böylece toplam entezit skoru elde edilir(102).

2.1.7.9. Ankilozan Spondilitte Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

AS'li hastalarda ağrı, fonksiyonel kısıtlılık ve organ tutulumu hastaların yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olan en önemli parametrelerdir. Ancak AS'de yaşam kalitesinin etkilenmesi diğer romatizmal hastalıklara kıyasla tam olarak tanımlanmamıştır(103, 104). Yaşam kalitesi ölçümleri, hastalığın birey üzerine gerçek etkilerini yansıtır. AS' de yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla AS-QoL(ek-8), NSP(ek-9), Kısa form(Short form;SF-36), gibi ölçekler kullanılmaktadır(104, 105). AS-QoL 18 sorudan oluşan, evet ya da hayır şeklinde cevaplanan değerlendirme metodudur(106).

Ayrıca AS'li hastalarda yaşam kalitesiyle ilişkili olarak ülkemizde de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan BDÖ(ek-10) ve Beck Anksiyete Ölçeği; hastalıkla ilişkili anksiyete ve depresyonu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır(107, 108).

2.1.8. Ankilozan Spondilitte Görüntüleme Yöntemleri

AS; primer hedefi sakroiliak eklemler, vertebralar, büyük eklemler ve entezis bölgeleri olan sistemik bir romatizmal hastalıktır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısı, hastalık aktivitesi ve komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. AS tanı ve takibinde kullanılmakta olan 5

temel görüntüleme metodu mevcuttur. Bunlar direk grafiler, MRG, bilgisayarlı tomografi(BT), ultrasonografi(USG) ve sintigrafidir(109).

2.1.8.1. Direk Grafi

Modifiye New York Kriterlerine göre bir hastaya AS tanısı konulabilmesi için sakroileitin direk radyografilerde görülmesi şarttır(35). Esas olarak direk grafilerle; hastalığın geç dönem bulguları olan erozyon, skleroz, sindezmozit ve ankiloz tespit edilebilir. Direk grafi hastalığın erken dönemleriyle ilgili bulgu vermemektedir(110). Dolayısıyla erken sakroileiti tespit etmede direk grafinin BT ve MRG' ye göre duyarlılığı düşüktür(111). Sakroiliak eklemden direk grafide ilk bulgu eklem yüzeylerinde netlik kaybı ve bulanıklaşmadır. Daha sonra erozyonlar ve subkondral skleroz gelişir. Sonrasında erode bölgelerden sindezmozit denilen kemiksi çıkıntılar gelişmeye başlar ve kemik köprüler oluşarak ankilozla sonuçlanır. New York Kriterlerine göre sakroiliak eklemden bu bulgular 0-4 arasında evrelendirilmektedir(tablo 10)(95).

Tablo 10: New York Kriterlerine göre direk grafiyle sakroiliak eklemin skorlanması

| | |
|---------------|--|
| Evre 0 | Normal |
| Evre 1 | Şüpheli değişiklikler |
| Evre 2 | Eklem mesafesi normal, erozyon ve skleroz gözlenen fokal alanlar |
| Evre 3 | Erozyon, skleroz bulguları, genişleme, daralma, parsiyel ankiloz gibi bariz anormalliklerin görüldüğü orta-ileri sakroileit |
| Evre 4 | Şiddetli anormallik-tam ankiloz |

Pratikte sakroiliak eklemi değerlendirmek için standart ön-arka pelvis grafileri yeterlidir(112).

AS'li hastalarda spinal kolon tutulumu sıklıkla torakolomber bölgede, vertebraların anterior köşeleri, intervertebral disk ve anterior longitudinal ligamentin birleşim yerinden başlar. Zamanla diskovertebral bileşkede destrüksiyon görülür. Bu destrüksiyon Romanus lezyonu(spondilit) olarak tanımlanır(113). Vertebral köşelerin erozyonu nedeniyle konkav görüntü düzleşir, direk grafilerde bu görüntü kare vertebra olarak adlandırılır(114). Vertebral köşelerde erozyonun iyileşmesi sonucu oluşan skleroz, direk grafilerde radyodens olarak görülür(parlayan köşe-shiny corner). Anulus fibrosus dış liflerinin ossifikasyonu sonucu sindesmofitler oluşur. Sindesmofitler bir vertebradan diğerine doğru uzanarak kemik köprüleri oluşturur. Ön-arka grafilerde bu görünüm bambu kamışı görüntüsü olarak adlandırılır(115). AS'de görülen sindesmofitler bilateral ve simetrik olup, bu sindesmofitler marjinal yerleşimlidirler(64). Ortalama 20 yıllık takipte hastaların %80'inde vertebral tutulum görülür. Olguların %10'undan azında lomber tutulum olmadan servikal tutulum görülmektedir(116). Servikal tutulum kadın hastalarda erkeklerden daha sık görülmekte ve hastalığın ilk klinik bulgusu olabilmektedir(4).

AS'de omuz ve kalça dışında periferik eklem tutulumu nadiren görülmektedir. Sakroiliak eklem ve omurga tutulumu dışında en sık tutulan bölge kalça eklemleridir. Kalça tutulumunda; konsantrik daralma, eklem içi kemiksel ankiloz, femur başı ve asetabulumda subkondral kist, ileri dönemlerde ise asetabular protrüzyon görülebilmektedir(64, 117).

Entezopati; SpA'lar için karakteristik bir bulgudur. Aşil tendonu, plantar fasyanın kalkaneusa yapışma bölgesi, iskiyal çıkıntılar, iliak kanatlar, trokanter majör ve tibial tüberkül entezopatının en sık görüldüğü bölgelerdir. Bu bölgelerde; direk grafide kemiksi çıkıntı, erozyon veya sklerozda artış görülmektedir(118).

2.1.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

Sakroiliak eklemdaki aktif inflamatuvar lezyonu görüntülemeye altın standart yöntem MRG'dir. MRG ile farklı sekanslar kullanılarak aktif ve kronik lezyonlar

değerlendirilebilir. Özel bir sekans olan Short Tau Inversion Recovery(STIR) tekniğiyle inflamasyon bölgeleri daha net değerlendirilebilir(119). STIR tekniğiyle sakroiliak eklemden hiperintens(yüksek sinyal) olarak görülen akut inflamatuvar lezyonlar osteit(kemik iliği ödemi), kapsülit, sinovit ve entezittir(78). Sakroiliak eklemden görülen kronik değişiklikler skleroz, erozyon, psödodilatasyon, yağ birikimi, kemik körümler ve ankilozdur. Subkondral skleroz, erozyon ve kemik köprümler MRG'de T1 ve T2 sekanslarda hipointens(düşük sinyal) olarak görülürler. Yağ birikimi ise T1 ve T2 serilerde hiperintens STIR sekanslarda hipointens olarak görülmektedir(119).

Spinal kolonun MRG ile görüntülenmesinde sagittal kesitlerde karakteristik bulgu romanus lezyonu olarak adlandırılan spondilittir(120). Aktif lezyonlar T2 ve STIR sekanslarda hiperintens olarak görülmektedirler. Spinal kolonda görülen bir diğer önemli lezyon Andersen lezyonudur. Vertebral son plakta destrüksiyon saptanır ve bu lezyonlar steril spondilodiskit olarak da bilinmektedir(121).

Atlantoaksiyel eklem tutulumu ve subluksasyonlar en iyi MRG ile değerlendirilir(122).

MRG periferik tutulumunda da kullanılabilir. MRG; eklem ve çevre yumuşak dokularda oluşabilecek inflamasyonu, ödemi ve sıvı birikimini(kemik iliği ödemi, sinovit, tenosinovit, entezit) rahatlıkla tespit edebilmektedir(123).

2.1.8.3. Bilgisayarlı Tomografi

Sakroiliak eklemden daralma, erozyon ve skleroz artışı gibi yapısal değişikliklere direk grafilardan daha duyarlıdır(123). Aktif inflamasyonu ve kemik iliği ödemi göstermede yetersizdir(124). Direk grafiye göre daha yüksek radyasyon içermesi önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle sakroileit teşhisinde ilk seçenek değildir(109). Ancak MRG yapılamıyorsa BT düşünülebilir. Faset eklemler ve kostovertebral eklemler gibi direk grafi ile değerlendirmesi zor olan bölgeler BT ile daha iyi değerlendirilebilir(119).

2.1.8.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi AS'de özellikle entezopati değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Erken dönemde MRG'den daha duyarlıdır(125). Ucuz, hızlı ve noninvaziv olması en önemli avantajlarıdır.

2.1.8.5. Sintigrafi

Sintigrafi; AS tanısında MRG kullanılmıyorsa başvurulabilir ancak sensitivitesi düşüktür(109).

2.1.9. Ankilozan Spondilit Ayırıcı Tanısı

Ankilozan spondilit radyografik sakroileit yapan diğer hastalıklarla klinik olarak da karışabilmektedir(tablo 12)(57).

Tablo 11: Ankilozan Spondilit Ayırıcı Tanısı

| |
|---|
| Psoriatik artrit |
| Reaktif artrit |
| Enteropatik artrit |
| SAPHO(Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteoze, osteomyelit) sendromu |
| Tüberkülozis |
| Brusellozis |
| Whipple hastalığı |
| Hiperparatiroidizm |
| Sarkoidozis |

Ayrıca bayanlarda sık görülen osteitis kondensans ilei; AS ile klinik ve görüntüleme bulgusu ile karışan dejeneratif bir hastalıktır. Klasik olarak eklemde iliak yüzünü etkileyen üçgen şekilli subkondral skleroz vardır. İnflamatuar sakroiliitte ise subkondral skleroz hem sakral hem de iliak kanadı etkiler(126).

2.1.10. Tedavi

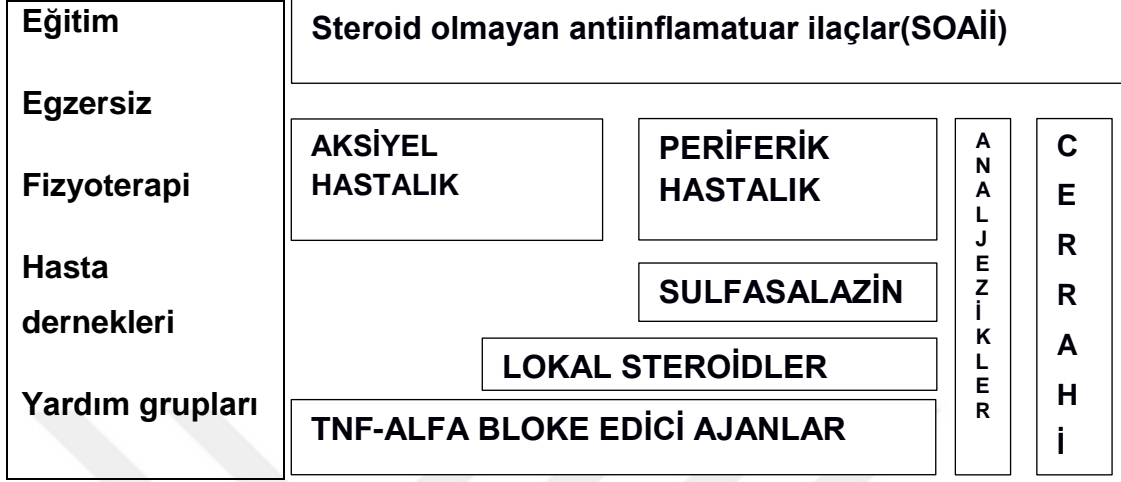
AS tedavisinde amaç; semptomları azaltmak, spinal fleksibilite ve normal postürü korumak, fonksiyonel kısıtlılığı, iş yaşamındaki kısıtlılığı ve hastalığın gelişebilecek komplikasyonlarını azaltmaktır. Tedavinin temelini SOAİ ve egzersiz , eğer periferik artrit var ise yavaş salınımlı antiromatizmal ilaç(slow-acting antirheumatic drugs ; SAARDs) oluşturmaktadır. Son dekatta Anti-TNF alfa ve diğer biyolojik ajanlardaki gelişmelerle beraber AS tedavisinde büyük bir aşama kaydedilmiştir(127). AS tedavisinde ACR(American College of Rheumatology)'ın 2015 yılında geliştirdiği öneriler tablo 12'de gösterilmiştir(127).

Tablo 12: AS tedavisinde ACR 2015 Önerileri

| |
|---|
| 1. Aktif AS'li erişkin hastada NSAİİ ile tedavi, NSAİİ verilmeyen duruma göre güçlü bir şekilde önerilmektedir. |
| 2. NSAİİ kullanımına rağmen aktif AS'li hastada TNF-inhibitörü tedavi güçlü bir şekilde önerilmektedir. |
| 3. Hastada rekürren üveit ya da eşlik eden İBH yoksa TNF-inhibitörü için özel bir öneri yoktur. |
| 4. Eşlik eden İBH var ise monoklonal antikor yapısındaki TNF-inhibitörlerinin etanercepte tercih edilmesi güçlü şekilde önerilmektedir. |
| 5. Aktif AS'de steroid kullanımı güçlü şekilde önerilmemektedir. |
| 6. AS'de egzersiz güçlü şekilde önerilmektedir. |
| 7. İleri koksartroz varlığında Total Kalça Artroplastisi(TKA) güçlü şekilde önerilmektedir. |
| 8. Aktif radyografik olmayan aksiyel SpA'da eğer NSAİİ' ye rağmen hastalık aktifse TNF-inhibitörü tedavi güçlü şekilde önerilmektedir. |

AS'de uluslararası kabul görmüş ASAS/EULAR önerileri ise non-farmakolojik, farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemlerinden oluşmaktadır(şekil-2)(128).

Şekil-2: ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri



2.1.10.1. Ankilozan Spondilitte Nonfarmakolojik Tedavi

AS'de nonfarmakolojik tedavinin en önemli kısmını hasta eğitimi oluşturmaktadır. Hastalığın gidişatı, oluşturabileceği yapısal deformiteler, tedavide kullanılacak ilaçlar ve yan etkileri, hastalığın takibi, egzersiz ve postürün önemi hakkında hasta eğitilmelidir(129). Türkiye'de 2003 yılında AS'li hastaların bilgilendirilmesi ve eğitimi için kurulan Ankilozan Spondilit Hasta Derneği(ASHAD) hastalara hastalıkları hakkında detaylı bilgiler sunan sosyal bir platformdur(130).

AS tedavisinin temel taşlarından birini egzersiz oluşturmaktadır. Eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, solunum egzersizleri, postür egzersizleri ve kardiyovasküler kapasiteyi arttırıcı egzersizler en çok önerilenlerdir(131). AS'de egzersiz; ağrıyı azaltır, spinal mobilitiyi ve fonksiyonu artırır, psikolojik semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirir(132). AS'li hastada hem torakal vertebralar hem de kostokondral eklem tutulumu nedeniyle solunum fonksiyonları etkilenmekte ve restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Bu nedenle solunum egzersizleri ve pektoral germe egzersizleri önerilmektedir(131).

AS'de postürü düzeltmek, ağrıyı azaltmak, kas spazmlarını çözmek, mobilitiyi artırmak ve deformiteleri önlemek için; sıcak/soğuk tedavileri, analjezik akımlar, derin ısıtıcılar ve balneoterapi gibi fizyoterapi uygulamalarından yararlanılmaktadır. Balneoterapi kaplıca ya da mineralli su tedavisi olarak tanımlanır. Termal, mekanik ve kimyasal etkileri mevcuttur. Günlük olarak haftada 5-6 gün olmak üzere, 2-4 hafta süre ile uygulanır(133). AS'de yapılan bir çalışmada balneoterapinin BASFI, BASDAI ve ağrı üzerinde orta derecede etkili olduğu bulunmuş, etkinliği SOAİİ'lerle eşit olarak bildirilmiştir(128).

2.1.10.2. Ankilozan Spondilitte Farmakolojik Tedavi

2.1.10.2.1 Steroid Olmayan Antiinflatuar ilaçlar(SOAİİ)

SOAİİ'ler AS tedavisinin temelini oluşturmaktadır. SOAİİ'ler siklooksijenaz enzim aktivitesini inhibe etmek suretiyle prostaglandin aktivitesini baskılayarak inflamasyonu azaltır. AS tedavisinde etkiyi elde edebilmek için tolere edilebilecek en yüksek SOAİİ dozlarına çıkmak ve uygun süre(yaklaşık 2 hafta) kullanmak gerekmektedir. Hastalar, bir SOAİİ'ye yanıt vermezse diğerine yanıt verebilmektedirler. Sürekli kullananlarda, lüzüm halinde kullananlara göre radyolojik progresyonun daha az olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiş; bu da SOAİİ'lerin hastalığı modifiye edici etkisi olabileceği fikrini oluşturmuştur(134). ACR'ın 2015 yılında güncellediği tedavi önerilerinde; indometazin diğer SOAİİ'lara bir üstünlüğü olmadığı, SOAİİ seçiminin hastanın daha önceki SOAİİ kullanımı, yan etki için risk faktörleri ve komorbiditeleri gözönünde bulundurularak yapılması gerektiği önerilmiştir(127).

SOAİİ ilaç kullanımına bağlı başta kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal olmak üzere bir çok sistemde komplikasyon görülebilir(135).

2.1.10.2.2 Yavaş Etkili Antiromatizmal İlaçlar

Romatoid artrit hastalığı modifiye eden ilaçların(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs;DMARDs), AS'de aksiyel tutulum üzerine etkileri gösterilememiştir. Periferik tutulum üzerine etkileri ise sınırlıdır(134). Sulfasalazin AS tedavisinde en fazla araştırılan ilaçtır. Plasebo kontrollü

çalışmalarda AS'de aksiyel tutulum üzerine plaseboda n üstün olmadığı, periferik tutulumda ise etkili olduğu gösterilmiştir(136).

2.1.10.2.3. Kortikosteroidler

AS tedavisinde SOAİ tedavisine rağmen devam eden izole sakroileit, periferik artrit ve entezit varlığında lokal steroid enjeksiyonları uygulanabilir. Aşıl tendonu, patellar tendon ve kuadriseps tendonuna peritendinöz enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Sistemik steroid kullanımı ise önerilmemektedir(127).

2.1.10.2.4. Biyolojik Ajanlar

AS'de TNF blokörü ilaçların kullanılmaya başlamasından önce tedavi seçenekleri oldukça sınırlıydı. Bu ilaçlar klinik belirtileri iyileştirmekle kalmayıp, günlük yaşam aktivitelerinde, fiziksel fonksiyonlarda, MRG'deki aktif inflamatuvar lezyonlarda iyileşme ve akut faz reaktanlarında düşme sağlamaktadır. Erken başlanan Anti-TNF tedavi ile sakroiliak eklemdaki inflamasyon baskılanarak sindezmozit ve ankiloz gelişimi önlenmektedir(137, 138).

Anti-TNF alfa tedavi, hastaların önemli bir kısmında remisyon sağlamakta ve etkisi ortalama 2 hafta içinde başlamaktadır(139). Yüksek akut faz reaktanları(ESR ve CRP) ve MRG'de aktif inflamatuvar lezyonu olanlarda anti-TNF alfa ilaçların daha etkin oldukları saptanmıştır(140).

Anti-TNF alfa ilaçların uzun süre kullanımında klinik etki değişmeden devam edebilmektedir(141). Kesildiklerinde ise klinik belirtiler 6-18 haftada geri dönmektedir. Nüks durumunda yeniden başladıklarında benzer klinik etki yeniden oluşmaktadır(142).

ASAS tarafından, AS'de anti-TNF ilaçların başlanması için gereken koşullar belirlenmiştir(tablo-13)(6).

Tablo-13: AS'de Anti-TNF ilaç Kullanımında ASAS Önerileri

| |
|--|
| 1.Modifiye NewYork kriterlerine göre kesin AS tanısı |
| 2. BASDAI\geq4 ve uzman görüşü ile değerlendirme |
| 3.Dört haftadan uzun süren aktif hastalık varlığı |
| 4.En az 2 farklı SOAİİ'ı tolere edilebilen ve etkin maksimum dozda en az 3 ay kullanılması |
| 5.SOAİİ'a intolerans veya kontrendikasyon |
| 6.Periferik artrit varlığında en az bir lokal steroid enjeksiyonuna yanıtızlık |
| 7. Aksiyel tutulumda öncesinde DMARD kullanımı şartı gerekmez |
| 8. İnatçı periferik artriti olan hastalarda en az 4 ay sulfasalazin kullanılmalı, 4 aydan önce sulfasalazin kesilmesi toksisite, yan etki veya kontrendikasyon nedeniyle olmalı |

Günümüzde onay almış 5 tane TNF-alfa bloke edici ajan AS tedavisinde kullanılmaktadır. 2014 yılında, AS ve radyografik olmayan SpA'lı hastalarda Anti-TNF ajanların (adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, sertolizumab) araştırıldığı bir metaanalizde plaseboya göre BASDAİ, BASFİ ve ASAS40 yanıtının daha iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca anti-TNF ajanların AS ve radyografik olmayan SpA'da etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür(143).

1)Adalimumab: İnsan monoklonal antikorudur. İki hafta arayla 40 mg dozunda subkutan uygulanır.

2)İnfliksimab: Şimerik bir monoklonal antikordur. AS hastalarında çoğunlukla 5mg/kg dozunda 0,2,6. haftalarda, sonrasında 6-8 hafta arayla intravenöz uygulanır(144).

3)Golimumab: İnsan monoklonal antikorudur. 50 mg dozunda 4 haftada bir subkutan uygulanır.

4)Etanercept: İmmün globülin G'nin Fc parçasına bağlanan bir füzyon proteindir. Haftada 2 kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg dozunda subkutan uygulanır.

5)Sertolizumab: Pegile TNF-alfa blokeri olarak bilinir. AS için önerilen dozlar; 0,2 ve 4. haftalarda 400 mg, devamında 2 haftada bir 200 mg veya 4 hafta arayla 400 mg şeklinde uygulanır(145).

Anti-TNF alfa tedavi alan hastalarda bazı yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler açısından hastalar sıkı takip edilmeli ve takiplerde yan etki açısından sorgulanmalıdır. Görülebilecek başlıca yan etkiler; hipersensitivite reaksiyonu, enfeksiyon gelişiminde artma, lenfoma, demiyelinizan hastalık, pansitopeni, kalp yetmezliğinde alevlenme ve otoimmünite gelişimidir(136).

AS tedavisinde; Anti-TNF alfa ilaçların kontrendike olduğu durumlarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Tedavinin kontrendike olduğu temel durumlar; gebelik, aktif enfeksiyon, aktif hepatit, tüberküloz, lupus, multiple skleroz, malign veya premalign durumlardır(6).

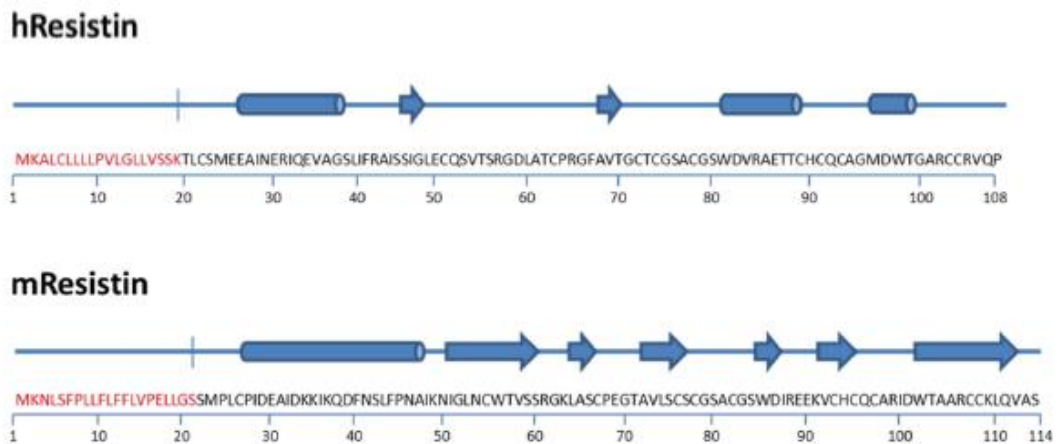
2.2. Resistin

2.2.1. Resistinin Yapısı

Resistin 2001 yılında thiazolinedionun(antidiyabetik ilaç) etki mekanizması araştırılırken keşfedilmiştir. Holcomb ve arkadaşları resistini 2000 yılında akciğer inflamasyonuna neden olan bir protein olarak FIZZ3(FIZZ:Found in Inflammatory Zone) adıyla tanımlamışlardır(146). Uluslararası bir komite ise isim olarak ; resistin, FIZZ1, FIZZ3, ADSF, RELM, adipofilin ve Retnm1 isimleri arasından insülin direncine neden olması nedeniyle resistin ismini seçmişlerdir(147).

Resistin; resistin benzeri sekretuar protein(resistin-like molecules:RELMs) ailesinin bir üyesi olarak bilinmektedir. Farelerde; resistin, RELM α , RELM β ve RELM γ olmak üzere dört farklı RELMs bulunmaktadır. İnsanda ise sadece resistin ve RELM β bulunur(148). Human(insan) Resistininin yapısı incelendiğinde; 12,5 kilodalton(kDa) moleküler ağırlığa sahip, sisteinden zengin, 108 aminoasit(aa) içeren peptid yapılı bir protein olduğu saptanmıştır(149). Farelerde resistin 11 kDa ağırlığında olup 114 aa içerir. İnsan ve fare resistini karşılaştırıldığında aa düzeyinde %59 benzerlik olduğu gösterilmiştir(şekil-3)(150).

Şekil-3: İnsan(hResistin) ve fare(mResistin) resistini şematik gösterimi



Resistin sekresyonunun PPAR-gama(peroxisome proliferator-activated receptor gamma) tarafından regüle edilerek adipoz dokudan salındığı bilinmekteydi(7). Ancak son yapılan çalışmalar; resistin düzeylerinin insan adipositlerinde mononükleer lökositler, makrofajlar, dalak ve kemik iliği hücrelerine göre daha düşük konsantrasyonda olduğunu göstermiştir(151, 152).

2.2.2. Resistin Ve İnflamasyon

Resistin ilk keşfedildiğinde insülin direncine katkıda bulunduğu saptanmıştı. Ancak yeni kanıtlar resistinin inflamatuvar süreçle ilişkili olduğunu göstermiştir. TNF-alfa, interlökin-6(IL-6) ve lipopolisakkarid(LPS) gibi proinflamatuvar ajanlar resistin gen ekspresyonunu düzenlemektedir. TNF-alfa, periferel kan mononükleer hücrelerinde resistin mRNA düzeyini güçlü bir şekilde artırmaktadır(153). Yine yapılan başka bir çalışmada resistinin, TNF-alfa ve IL-6 ekspresyonunu nükleer faktör kappa b(NF-κB) aracılığıyla artırdığını göstermiştir(154). Birçok patofizyolojik süreçte CRP düzeylerinin resistin düzeyleri ile korele seyrettiğini göstermiştir(155).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı farelerin diz eklemine enjekte edilen fare resistin proteini ile artrit geliştiği ancak albümin enjekte edildiğinde artrit oluşmadığı gözlenmiştir. Bu farelerin sinovyal sıvılarında lökosit artışı, sinovyal kalınlaşma ve pannus formasyonu oluştuğu gözlenmiştir(155).

İnsan çalışmalarında; romatoid artritli(RA) hastaların sinovyal sıvı analizlerinde kontrol grubu ile karşılaştırdığında resistin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hastalarda; plasma resistin düzeylerinin sinovyal sıvı lökosit sayısı ve IL-6 düzeyleri ile korele olduğu gözlenmiştir(155). RA'lı hastalarda , yüksek serum resistin düzeyleri CRP ve DAS-28 düzeyleri ile korele bulunmuştur(156).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İnsan Etik Kurulu' nun 2015-12 No' lu karar ve 29.07.2015 tarihli onayı ile yapılmış kesitsel bir araştırma olup Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2016-734 nolu proje kodu ile desteklenmiştir.

Hastalara çalışma ve içeriği hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışmadaki hastalar; 01.08.2015-01.08.2016 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi FTR polikliniğine başvuran 126 hasta arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 80 AS tanılı hasta; 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu olarak ise; sağlıklı hasta yakınları ve hastane personeli seçilmiştir. Kontrol grubunun sayısı da 40 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler 3 temel gruba ayrıldı;

1. grup: Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulan ve SOAİİ kullanan 39 hasta(SOAİİ grubu)

2. grup: Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulan ve anti-TNF alfa tedavi alan 41 hasta(Anti-TNF alfa grubu)

3.grup: Herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan 40 birey(kontrol grubu)

Çalışmaya alınma kriterleri;

-Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri;

-Ankilozan spondilit dışı inflamatuvar romatizmal hastalık bulunması

-Malignite varlığı

-Aktif enfeksiyon bulunması

-Metabolik sendrom tanısı bulunması

- Diyabet tanısı bulunması
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü olması

3.3. Değerlendirme Parametreleri

Klinik değerlendirmeler aynı klinisyen tarafından yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi ölçümü, vücut kitle indeksi(VKİ), medeni durumu, çocuk sayısı, eğitim durumu, meslek, hastalık süresi, tanı aldığı yıl, mevcut ilacı kullanım süresi, sigara kullanım geçmişi ve HLA-B27 tetkikinin sonucu(hastane verileri taranarak ve hasta sorgulaması ile) kaydedildi. Sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri yapıldı.

3.3.1. Ağrı Düzeyi

Ağrı düzeyi; 0'dan 10'a kadar işaretlenmiş VAS ile değerlendirildi. Hastanın hiç ağrı hissetmediği durumun '0' , çok şiddetli ve dayanılmaz ağrı hissetmesinin ise '10' olduğu anlatıldı(ek-3)(95).

3.3.2. BASDAİ Ölçümü

BASDAİ skalasında yorgunluk, aksiyel ve periferik tutulumla bağlı ağrı, lokalize hassas(entezit) alanlardaki ağrı, sabah tutukluğunun süre ve şiddeti olmak üzere 6 soru sorulur. Hastadan geçen hafta boyunca olan şikayetlerinin şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular cevaplanırken VAS kullanılarak cevaplar 0-10 arasında puanlanır, 5 ve 6. soruların ortalaması alınarak ilk 4 sorunun cevabı ile toplanıp, çıkan sonuç 5'e bölünür. Elde edilen sonuç; 0-3 arasında ise hafif, 3.1-5 arasında orta, 5.1-7 arasında şiddetli ve 7.1 üzerinde ise çok şiddetli olarak değerlendirilir(ek-4)(157, 158). Kontrol grubunda ölçüm yapılmadı.

3.3.3. ASDAS Değerlendirmesi

ASDAS skalası; spinal ağrı, periferik eklem ağrısı, sabah tutukluęu, hasta global deęerlendirmesi ve laboratuvar parametreleri(ESR veya CRP) ięerirken, tutukluk ve entezis bōlgelerindeki lokal hassasiyeti ięermez. ASDAS-ESR dūzeyleri kadınlarda erkeklere gōre daha yūksək ęıkarken, ASDAS-CRP dūzeyleri benzerdir. ASDAS ięin sınıflandırma deęerleri; 1.3 altında inaktif hastalık aktivitesi, 1.3-2.1 arasında orta hastalık aktivitesi, 2.1-3.5 arasında yūksək hastalık aktivitesi ve 3.5 üzerinde ęok yūksək hastalık aktivitesi olarak deęerlendirilir(ek-5) (98). Kontrol grubunda deęerlendirilmemiřtir.

3.3.4. BASMİ Değerlendirmesi

BASMİ; spinal ve kalęa mobilitesinin deęerlendirildięi bir indekstir. Modifiye Schober testi, servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral lomber fleksiyon, ve intermalleolar mesafe ōlęūmlerini ięerir. Her ōlęūm sonucu 0(hafif hastalık etkilenimi), 1(orta dūzey hastalık etkilenimi) ve 2(řiddetli hastalık etkilenimi) olarak skorlanır. Total BASMI skoru 0-10 arasında deęiřir. BASMİ skorunun yūkseklięi hareket kısıtlılıęını gōsterir(ek-6)(99). Kontrol grubunda deęerlendirme yapılmamıřtır.

3.3.5. BASFİ Değerlendirmesi

AS' de fonksiyonel durumun deęerlendirilmesi amacıyla Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks(BASFİ) kullanılmaktadır(ek-7). Hastanın fonksiyonel anatomisi ve gūnlük yařam aktiviteleri ile ilgili 10 soru yer alır. Hasta her biri soruya VAS ile zorluk durumuna gōre 0-10 arasında puan verir. Tūm puanlar toplanır ve 10'a bōlūnūr. Yūksək skorlar kōtū fonksiyonel durumla iliřkilidir(97). Tūrkęe geęerlilik ve gūvenilirlik ęalıřması yapılmıřtır(159). Kontrol grubunda deęerlendirme yapılmamıřtır.

3.3.6. Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği

AS-QoL; 18 sorudan oluşan, evet ya da hayır şeklinde cevaplanan değerlendirme formudur(ek-8).Yüksek skorlar kötü yaşam kalitesiyle ilişkilidir(106).

3.3.7. Nottingham Sağlık Profili

NSP; sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, hasta tarafından doldurulan bir formdur(ek-9). Kas iskelet sistemi bozukluklarında da kullanılmaktadır. Ağrı(8), fiziksel aktivite(8), yorgunluk(3), uyku(5), sosyal izolasyon(5) ve emosyonel reaksiyon(9) olmak üzere 6 alt başlıkta 38 sorudan oluşup, her soru evet/hayır şeklinde yanıtlanmaktadır. Evet cevapları '1', hayır cevapları '0' puan olmak üzere 0-38 arasında puanlanır. Yüksek skorlar kötü yaşam kalitesiyle ilişkilidir(160).

3.3.8. Beck Depresyon Ölçeği

BDÖ; Beck tarafından geliştirilen, 21 çoktan seçmeli sorudan oluşan bir formdur(ek-10). Depresyonun varlığını ve şiddetini ölçer. Her soru 0-3 arasında puanlanır. 3 puan en şiddetli semptomu göstermektedir. Yüksek skorlar depresyonun şiddetiyle ilişkilidir(161). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(107).

3.3.9. Serum Resistin, TNF-alfa ve CRP Düzeylerinin Ölçülmesi

Çalışmamızda incelenecek tüm testler için 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:00-09:00 arasında kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubunda Resistin, TNF-alfa, CRP ölçümü için vakumlu jelli tüplere kan alındı. Jelli tüplere alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Resistin, TNF-alfa için serumlar ayrılarak çalışma gününe

kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma ve çözme yapılmadı. CRP nefelometrik yöntem ile Immage 800 (Beckman Coulter, CA, USA) otoanalizöründe, sedimentasyon Westergren metoduyla ile aynı gün çalışıldı. Resistin (Catalog No.: BMS2040, eBioscience Inc., San Diego, CA, USA) ve TNF-alfa (Catalog No.: KHC3011, Invitrogen Corporation, Camarillo, Calif, United States) düzeyleri; serumda kantitatif sandviç ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Resistin ve TNF-alfa için sırasıyla gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri $<5,1$ ile $<8,1$ ve $<5,2$ ile $<8,5$ olarak ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmanın verileri SPSS 19.0 paket programına aktarılmış veri kontrolü ve analizi bu programda yapılmıştır. Sayımla belirtilen değişkenlerin tanımlanmasında yüzdeler, ölçümle belirtilen değişkenlerin tanımlanmasında ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan durumlarda Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis varyans analizi testi kullanılmış olup post-hoc analizlerde Bonferonni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında da Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bunun dışında Spearman ve Kendall sıra korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 80 AS hastası ve 40 kontrol grubu sağlıklı birey yer aldı. 80 AS hastası, 39 SOAİİ tedavisi alan ve 41 anti-TNF alfa tedavisi alan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Üç grup karşılaştırıldığında; cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla p değerleri p=0,857, p=0,261 ve p=0,556-Tablo 14).

Tablo-14: Çalışma gruplarının cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özelliklerine göre karşılaştırılması

| | SOAİİ | Anti-TNF alfa | KONTROL | p |
|-------------------------|----------|---------------|----------|-------|
| | n(%) | n(%) | n(%) | |
| Cinsiyet | | | | 0,857 |
| Kadın | 15(38,5) | 15(36,6) | 17(42,5) | |
| Erkek | 24(61,5) | 26(63,4) | 23(57,5) | |
| VKI | | | | 0,261 |
| <18,5 | 1(2,6) | 1(2,4) | 3(7,5) | |
| 18,5-24,99 | 25(64,1) | 20(48,8) | 26(65,0) | |
| 25-29,99 | 13(33,3) | 20(48,8) | 11(27,5) | |
| Sigara Kullanımı | | | | 0,556 |
| Kullanmamış | 18(46,2) | 14(34,1) | 21(52,5) | |
| Bırakmış | 6(15,4) | 9(22,0) | 6(15,0) | |
| Halen Kullanıyor | 15(38,5) | 18(43,9) | 13(32,5) | |

n :kişi sayısı , % :sütun yüzdesi, p:ki-kare testi

Benzer şekilde; çalışma grupları AS tanılı hastalar ve sağlıklı bireyler olarak karşılaştırıldığında da; cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla p değerleri p=0,741, p=0,195 ve p=0,431-Tablo 15).

Tablo-15: AS Hastaları ve kontrol gruplarının cinsiyet, VKİ ve sigara kullanım özelliklerine göre karşılaştırılması

| | ANKİLOZAN SPONDİLİT | KONTROL | p |
|-------------------------|----------------------------|----------------|----------|
| | n(%) | n(%) | |
| Cinsiyet | | | 0,741 |
| Kadın | 30(37,5) | 17(42,5) | |
| Erkek | 50(62,5) | 23(57,5) | |
| VKİ | | | 0,195 |
| <18,5 | 2(2,5) | 3(7,5) | |
| 18,5-24,99 | 45(56,2) | 26(65,0) | |
| 25-29,99 | 33(41,2) | 11(27,5) | |
| Sigara Kullanımı | | | 0,431 |
| Kullanmamış | 32(40,0) | 21(52,5) | |
| Bırakmış | 15(18,8) | 6(15,0) | |
| Halen Kullanıyor | 33(41,2) | 13(32,5) | |

n :kişi sayısı , % :sütun yüzdesi, p:ki-kare testi

Yaş ortalamaları SOAİİ grubunda $39,20 \pm 12,08$, anti-TNF alfa grubunda $42,63 \pm 11,57$ ve kontrol grubunda $38,27 \pm 14,18$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0,108$, tablo-16).

VAS ağrı ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

BASDAİ ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

BASFİ ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile AntiTNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

AS-QoL ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

Nottingham ağrı ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

Nottingham fiziksel aktivite ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

Nottingham yorgunluk ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p:0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

Nottingham uyku ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda SOAİİ ilaç kullanan grubun ortalaması kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p:0,009$, tablo-16).

Nottingham sağlık profili ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, tablo-16).

Beck depresyon ölçeğinde yapılan Kruskal Wallis Varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ile Anti-TNF alfa ilaç kullanan grupla benzer bulunmuştur(sırasıyla $p=0,094$, tablo-16).

Tablo-16: Üç grubun yaş, hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi ölçekleri açısından karşılaştırılması

| | SOAİİ | ANTI-TNF alfa | KONTROL | p |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| | ort.± ss | ort.± ss | ort.± ss | |
| Yaş | 39,20±12,08 | 42,63±11,57 | 38,27±14,18 | 0,108* |
| VAS ağrı | 4,02±1,92 | 3,50±1,73 | 0,67±1,26 | <0,001* |
| BASDAİ | 3,30±2,17 | 3,06±1,88 | 0,07±0,47 | <0,001* |
| BASFİ | 2,11±2,54 | 2,07±1,78 | 0,05±0,22 | <0,001* |
| BASMI | 2,19±2,23 | 3,00±2,44 | - | 0,117** |
| AS-QoL | 6,87±5,64 | 6,07±4,64 | 0,52±1,03 | <0,001* |
| Nottingham ağrı | 3,71±3,06 | 2,56±2,72 | 0,52±0,98 | <0,001* |
| Nottingham fiziksel aktivite | 2,10±2,10 | 2,19±2,11 | 0,32±0,69 | <0,001* |
| Nottingham yorgunluk | 1,05±1,19 | 1,21±1,31 | 0,27±0,59 | 0,001* |
| Nottingham uyku | 1,51±1,65 | 1,31±1,57 | 0,60±0,90 | 0,035* |
| Nottingham sosyal izolasyon | 0,58±1,18 | 0,39±1,09 | 0,45±1,06 | 0,627* |
| Nottingham emosyonel reaksiyon | 1,23±1,88 | 1,87±2,54 | 0,97±1,91 | 0,153* |
| Nottingham Sağlık Profili | 9,79±8,22 | 9,46±9,00 | 3,10±3,73 | <0,001* |
| Beck Depresyon Ölçeği | 9,43±7,84 | 11,68±10,57 | 6,97±5,83 | 0,094* |

ort: ortalama, ss= Standart Sapma, p*=Kruskal Wallis Testi, p**=Mann Whitney U Testi

İkili karşılaştırmada yaş ortalamaları AS tanılı hasta grubunda $40,96 \pm 11,87$ ve kontrol grubunda $38,27 \pm 14,18$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,086$, tablo-17).

Vas ağrı ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, tablo-17).

BASDAİ ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, tablo-17).

BASFI ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, tablo-17).

AS-QoL ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, tablo-17).

Nottingham ağrı ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, tablo-17).

Nottingham fiziksel aktivite ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, tablo-17).

Nottingham yorgunluk ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,001$, tablo-17).

Nottingham uyku ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,014$, tablo-17).

Nottingham sağlık profili ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,001$, tablo-17).

Beck depresyon ölçeğinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,039$, tablo-17).

Tablo-17: AS tanılı hastalar ile kontrol grubunun yaş, hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi ölçekleri açısından karşılaştırılması

| | ANKLOZAN SPONDİLİT | KONTROL | p |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------|
| | ort.± ss | ort.± ss | |
| Yaş | 40,96±11,87 | 38,27±14,18 | 0,086 |
| VAS ağrı | 3,75±1,84 | 0,67±1,26 | <0,001 |
| BASDAI | 3,18±2,02 | 0,75±0,47 | <0,001 |
| BASFİ | 2,09±2,17 | 0,05±0,22 | <0,001 |
| BASMI | 2,60±2,36 | | |
| ASQOL | 6,46±5,14 | 0,52±1,03 | <0,001 |
| Nottingham ağrı | 3,11±2,93 | 0,52±0,98 | <0,001 |
| Nottingham fiziksel aktivite | 2,15±2,09 | 0,32±0,69 | <0,001 |
| Nottingham yorgunluk | 1,13±1,25 | 0,27±0,59 | <0,001 |
| Nottingham uyku | 1,41±1,60 | 0,60±0,90 | 0,014 |
| Nottingham sosyal izolasyon | 0,48±1,13 | 0,45±1,06 | 0,881 |
| Nottingham emosyonel | 1,56±2,25 | 0,97±1,91 | 0,075 |
| Nottingham sağlık profili | 9,62±8,58 | 3,10±3,73 | <0,001 |
| Beck Depresyon Ölçeği | 10,58±9,35 | 6,97±5,83 | 0,039 |

Ort:ortalama, ss:Standart sapma, p:Mann Whitney U Testi

Resistin parametresinde yapılan Kruskal Wallis varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ve anti-TNF alfa tedavi alan grupla benzer bulunmuştur(p:0,123,tablo-18).

TNF-alfa parametresinde yapılan Kruskal Wallis varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ve Anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla p<0,001; p<0,001, tablo-18).

CRP parametresinde yapılan Kruskal Wallis varyans analizinde her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda kontrol grubunun ortalaması SOAİİ ilaç kullanan grup ve anti-TNF alfa ilaç kullanan grubun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(sırasıyla p<0,001; p:0,001, tablo-18).

Tablo-18: Resistin, TNF-alfa ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

| | SOAİİ | | Anti-TNF alfa | | KONTROL | | p |
|--------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|--------------|------------------------|--------|
| | ort.±ss | ortanca (min/max) | ort.±ss | ortanca (min/max) | ort.±ss | ortanca (min/max) | |
| RESİSTİN (%CV) | 209,36±120,56 | 173,48 (90,8/784,1) | 218,80±114,11 | 195,53 (51,2/728,9) | 174,51±70,71 | 166,23 (43,3/436,9) | 0,123 |
| TNF-alfa (%CV) | 17,73±4,88 | 16,73 (9,9/28,5) | 20,48±10,72 | 16,73 (7,4/50,8) | 12,21±8,97 | 10,39 (6,4/64,6) | <0,001 |
| CRP (mg/dl) | 1,05±1,34 | 0,53 (0,03/6,26) | 0,49±0,58 | 0,25 (0,04/2,23) | 0,19±0,25 | 0,13 (0,02/1,40) | <0,001 |

ort: ortalama, ss: standart sapma, p:Kruskal Wallis Varyans Analizi

Resistin parametresinde yapılan Mann Whitney U testinde AS tanılı hasta grubuyla kontrol grubu arasında ortalama resistin düzeyleri açısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(p:0,060,tablo-19).

TNF alfa parametresinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması kontrol grubu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir(p<0,001, tablo-19).

CRP parametresinde yapılan Mann Whitney U testinde ankilozan spondilitli hasta grubunun ortalaması kontrol grubu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir(p<0,001, tablo-19).

Tablo-19: AS ve kontrol grubunda Resistin, TNF-alfa ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

| | ANKİLOZAN SPONDİLİT | | KONTROL | | p |
|--------------------------|---------------------|------------------------|--------------|------------------------|------------------|
| | ort.±ss | ortanca (min/max) | ort.±ss | ortanca (min/max) | |
| RESİSTİN (%CV) | 214,20±116,65 | 186,78 (51,5/784,1) | 174,51±70,71 | 166,23 (43,3/436,9) | 0,060 |
| TNFalfa (%CV) | 19,14±8,46 | 16,73 (7,4/50,8) | 12,21±8,97 | 10,39 (6,4/64,6) | <0,001 |
| CRP (mg/dl) | 0,76±1,05 | 0,29 (0,03/6,2) | 0,19±0,25 | 0,13 (0,02/1,4) | <0,001 |

ort: ortalama, ss:standart sapma, p: Mann Whitney U testi

Yapılan Spearman korelasyon analizinde; SOAİİ kullanan hasta grubunda resistin ile TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(sırasıyla r:0,319; p:0,048, r:0,489; p:0,002 tablo-20).

Yapılan Spearman korelasyon analizinde; anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(r:0,439; p:0,004, tablo-20).

Yapılan Spearman korelasyon analizinde; kontrol grubunda ise, resistin ile CRP arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(r:0,364; p:0,023, tablo-20).

Tablo-20: Üç grup karşılaştırıldığında Resistin ile CRP ve TNF-alfa ilişkisi

| | SOAİİ | |
|-----------------|----------------------|--------------|
| RESİSTİN | TNFalfa | CRP |
| r | 0,319 | 0,489 |
| p | 0,048 | 0,002 |
| | Anti-TNF alfa | |
| RESİSTİN | TNFalfa | CRP |
| r | 0,302 | 0,439 |
| p | 0,055 | 0,004 |
| | KONTROL | |
| RESİSTİN | TNFalfa | CRP |
| r | 0,282 | 0,364 |
| p | 0,077 | 0,023 |

r: Korelasyon Katsayısı, p: Spearman Korelasyon Analizi

Yapılan Spearman korelasyon analizinde AS'li hasta grubunda resistin ile TNFalfa ve CRP arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(sırasıyla r:0,290; p:0,009, r:0,436; p<0,001 tablo-21).

Yapılan Spearman korelasyon analizinde kontrol grubunda resistin ile CRP arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(r:0,364; p:0,023, tablo-21).

Tablo-21: AS'li hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Resistin ile TNF-alfa ve CRP düzeylerinin ilişkisi

| | ANKILOZAN SPONDİLİT | |
|----------|---------------------|------------------|
| RESİSTİN | TNF alfa | CRP |
| r | 0,290 | 0,436 |
| p | 0,009 | <0,001 |
| | KONTROL | |
| RESİSTİN | TNF alfa | CRP |
| r | 0,282 | 0,364 |
| p | 0,077 | 0,023 |

r: Korelasyon Katsayısı, p: Spearman Korelasyon Analizi

SOAİİ kullanan grup, Anti-TNF alfa kullanan grup ve kontrol grubu Resistin düzeylerinin VAS, BASDAİ ölçeği, BASFİ ölçeği, BASMİ ölçeği ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı(tablo-22).

Tablo-22: Üç grup karşılaştırıldığında Resistin düzeylerinin VAS ağrı, BASDAİ, BASFİ, BASMİ ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi

| SOAİİ | | | | | |
|----------|----------|--------|-------|-------|--------|
| RESİSTİN | VAS Ağrı | BASDAİ | BASFİ | BASMİ | AS-QoL |
| r | 0,126 | 0,000 | 0,191 | 0,284 | 0,070 |
| p | 0,446 | 0,998 | 0,244 | 0,080 | 0,670 |
| Anti-TNF | | | | | |
| RESİSTİN | VASAğrı | BASDAİ | BASFİ | BASMİ | AS-QoL |
| r | -0,065 | 0,027 | 0,060 | 0,139 | 0,052 |
| p | 0,688 | 0,868 | 0,711 | 0,387 | 0,747 |
| KONTROL | | | | | |
| RESİSTİN | VASAğrı | BASDAİ | BASFİ | BASMİ | AS-QoL |
| r | 0,088 | -0,132 | 0,040 | - | 0,008 |
| p | 0,588 | 0,418 | 0,808 | - | 0,960 |

r: Korelasyon Katsayısı, p:Spearman Korelasyon Analizi

Yapılan Spearman Korelasyon analizinde SOAİİ kullanan hasta grubunda resistin ile Nottingham sağlık profilinin sosyal izolasyon alt parametresi arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki bulunmuştur($r:0,321$; $p:0,046$, tablo-23).

Üç grup Resistin düzeyleri; diğer NSP alt parametreleri ve BDÖ ölçekleri ile ilişkisi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı(tablo-23).

Tablo-23: Üç grup karşılaştırıldığında Resistin düzeylerinin Nottingham sağlık profili, Nottingham sağlık profili alt parametreleri ve Beck depresyon ölçekleri ile ilişkisi

| SOAİİ | | | | | | | | |
|---------------|----------|------------|---------------|----------|--------------|-------------|--------|--------|
| RESİSTİN | NSP Ağrı | NSP F.Akt. | NSP Yorgunluk | NSP Uyku | NSP S.izol. | NSP E.Reak. | NSP | BDÖ |
| r | -0,066 | -0,094 | 0,157 | -0,147 | 0,321 | -0,042 | -0,030 | 0,054 |
| P | 0,692 | 0,570 | 0,339 | 0,371 | 0,046 | 0,798 | 0,856 | 0,744 |
| Anti-TNF alfa | | | | | | | | |
| RESİSTİN | NSP Ağrı | NSP F.Akt. | NSP Yorgunluk | NSP Uyku | NSP S.izol. | NSP E.Reak. | NSP | BDÖ |
| r | -0,010 | 0,095 | 0,194 | -0,087 | 0,203 | 0,017 | 0,080 | 0,019 |
| P | 0,949 | 0,556 | 0,224 | 0,588 | 0,202 | 0,916 | 0,620 | 0,906 |
| KONTROL | | | | | | | | |
| RESİSTİN | NSP Ağrı | NSP F.Akt. | NSP Yorgunluk | NSP Uyku | NSP S.izol. | NSP E.Reak. | NSP | BDÖ |
| r | -0,083 | 0,059 | -0,023 | 0,267 | 0,139 | -0,032 | 0,122 | -0,070 |
| P | 0,608 | 0,716 | 0,887 | 0,096 | 0,392 | 0,846 | 0,455 | 0,668 |

r: Korelasyon Katsayısı, p:Spearman Korelasyon Analizi

NSP:Nottingham sağlık profili, F.Akt.:fiziksel aktivite, S.izol.:sosyal izolasyon ,

E.Reak. :emosyonel reaksiyon, BDÖ: Beck depresyon ölçeği

AS tanılı hastalar ve kontrol grubu resistin düzeylerinin VAS, BASDAİ, BASFİ, BASMİ ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(tablo-24).

Tablo-24: AS tanılı hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Resistin düzeylerinin VAS ağrı, BASDAİ, BASFİ, BASMİ ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi

| | ANKİLOZAN SPONDİLİT | | | | |
|-----------------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| RESİSTİN | VAS | BASDAİ | BASFİ | BASMİ | AS-QoL |
| r | 0,018 | -0,005 | 0,125 | 0,198 | 0,047 |
| p | 0,872 | 0,966 | 0,267 | 0,079 | 0,678 |
| | KONTROL | | | | |
| RESİSTİN | VAS | BASDAİ | BASFİ | BASMİ | AS-QoL |
| r | 0,088 | -0,132 | 0,040 | - | 0,008 |
| p | 0,588 | 0,418 | 0,808 | - | 0,960 |

r: Korelasyon Katsayısı, p:Spearman Korelasyon Analizi

Yapılan Spearman korelasyon analizinde AS tanılı hasta grubunda resistin ile NSP sağlık profili alt parametresi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır(r:0,232; p:0,038, tablo-25).

Yapılan Spearman korelasyon analizinde kontrol grubuyla AS tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında; sağlık profili dışında kalan NSP alt parametreleri ve BDÖ ölçeği ile resistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır(tablo-25).

Tablo-25: AS tanılı hastalar ve kontrol grubunda resistin düzeylerinin, NSP alt parametreleri ve BDÖ ile ilişkisi açısından karşılaştırılması

| | | ANKİLOZAN SPONDİLİT | | | | | | | |
|----------|--|---------------------|------------|---------------|----------|--------------|-------------|--------|--------|
| RESİSTİN | | NSP Ağrı | NSP F.Akt. | NSP Yorgunluk | NSP Uyku | NSP S.izol. | NSP E.Reak. | NSP | BDÖ |
| r | | -0,059 | -0,024 | 0,173 | -0,120 | 0,232 | -0,025 | -0,012 | 0,024 |
| P | | 0,606 | 0,836 | 0,124 | 0,289 | 0,038 | 0,826 | 0,915 | 0,831 |
| | | KONTROL | | | | | | | |
| RESİSTİN | | NSP Ağrı | NSP F.Akt. | NSP Yorgunluk | NSP Uyku | NSP S.izol. | NSP E.Reak. | NSP | BDÖ |
| r | | -0,083 | 0,059 | -0,023 | 0,267 | 0,139 | -0,032 | 0,122 | -0,070 |
| P | | 0,608 | 0,716 | 0,887 | 0,096 | 0,392 | 0,846 | 0,455 | 0,668 |

r: Korelasyon Katsayısı, p:Spearman Korelasyon Analizi

NSP:Nottingham sağlık profili, F.Akt.: fiziksel aktivite, S.izol.:sosyal izolasyon , E.Reak. :emosyonel reaksiyon , BDÖ: Beck depresyon ölçeği

Yapılan Kendall korelasyon analizinde SOAİi kullanan hasta grubunda Resistin düzeyleri ile ASDAS-ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki saptanmıştır(r:0,259; p:0,040, tablo-26).

Yapılan Kendall korelasyon analizinde Anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta grubunda Resistin ile ASDAS-CRP arasında pozitif yönlü, VKİ ile arasında negatif yönlü orta düzeyli ilişki saptanmıştır(sırasıyla r:0,299; p:0,016, r:-0,285; p:0,028, tablo-26).

Tablo-26: Üç grubun Resistin düzeyleri ile ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, sigara kullanımı ve VKİ arasındaki ilişki açısından karşılaştırılması

| | SOAİi | | | |
|----------|---------------|--------------|--------|--------------|
| RESİSTİN | ASDAS-CRP | ASDAS-ESR | Sigara | VKİ |
| r | 0,224 | 0,259 | -0,029 | -0,068 |
| p | 0,076 | 0,040 | 0,822 | 0,611 |
| | Anti-TNF alfa | | | |
| RESİSTİN | ASDAS-CRP | ASDAS-ESR | Sigara | VKİ |
| r | 0,299 | 0,087 | 0,206 | -0,285 |
| p | 0,016 | 0,492 | 0,097 | 0,028 |
| | KONTROL | | | |
| RESİSTİN | ASDAS-CRP | ASDAS-ESR | Sigara | VKİ |
| r | - | - | -0,222 | 0,002 |
| p | - | - | 0,081 | 0,989 |

r: Korelasyon Katsayısı, p: Kendall Korelasyon Analizi

Yapılan Kendall korelasyon analizinde Ankilozan Spondilitli hasta grubunda Resistin ile ASDAS CRP düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır(r:0,244; p:0,005, tablo-27).

Tablo-27: AS tanılı hasta grubu ve kontrol grubunun resistin düzeyleri ile ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, sigara ve VKİ arasındaki ilişki açısından karşılaştırılması

| | ANKİLOZAN SPONDİLİT | | | |
|----------|---------------------|-----------|--------|--------|
| RESİSTİN | ASDAS-CRP | ASDAS-ESR | Sigara | VKİ |
| r | 0,244 | 0,157 | 0,093 | -0,167 |
| p | 0,005 | 0,072 | 0,291 | 0,067 |
| | KONTROL | | | |
| RESİSTİN | ASDAS-CRP | ASDAS-ESR | Sigara | VKİ |
| r | - | - | -0,222 | 0,002 |
| p | - | - | 0,081 | 0,989 |

r: Korelasyon Katsayısı, p: Kendall Korelasyon Analizi

5.TARTIŞMA

Ankilozan spondilit; SpA grubu hastalıkların en sık karşılaşılanı olup etyolojisi henüz bilinmeyen, genç erkekleri daha sık etkileyen, omurga hareketlerini kısıtlayan, kronik, progresif ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır(1, 2). AS genellikle sakroileit ile başlar. Sakroiliak eklemden alınan biyopsilerde TNF-alfanın yüksek konsantrasyonda saptanması hastalığın patofizyolojik sürecinde inflamasyonun önemini göstermiştir(6). AS'li hastalarda uzun süreli takiplerde yaşam kalitesinin de bozulduğu gözlenmiştir. Bu duruma neden olan en önemli parametrelerin ağrı, fonksiyonel kısıtlılık ve organ tutulumu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(103, 104).

Resistin; tiazolidinedion isimli oral antidiyabetik ilacın etki mekanizmasının araştırılması sırasında keşfedilen bir adipokindir(162). Stepan ve arkadaşları obez farelerde tiazolidinedion verilmesiyle beraber resistin düzeylerinde düşüş olduğunu göstermişlerdir(149). Bununla birlikte yapılan başka çalışmalarda, resistin ekspresyonunun, dolaşımdaki mononükleer hücrelerde adipositler ile karşılaştığında daha fazla olduğu gösterilmiştir(151). Bu durum resistin düzeylerinin inflamatuvar süreçlerde etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza 80 AS'li hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 120 katılımcı dahiledildi. Serum resistin düzeylerinin TNF-alfa, CRP düzeyleri, AS hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ölçekleriyle ilişkisini araştırdık. AS'li hastaları SOAİİ kullanan grup(39 hasta) ve anti-TNF alfa tedavi alan grup(41 hasta) olmak üzere iki grup olarak ayırdık.

AS; erkeklerde kadınlara göre 2 ya da 3 kat daha sık görülmektedir. Oranlar coğrafi bölgeler arasında farklı dağılımlar göstermekle beraber AS popülasyonunun %65-80'ini erkekler oluşturmaktadır(21, 22). Bizim çalışmamıza dahiledilen AS'li hastalarda erkek oranı %62,5 olarak saptanılmış olup daha önce yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

AS'li hastalarda serum resistin düzeylerini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Kocabaş ve arkadaşları tarafından 30 SOAİİ kullanan AS'li hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, serum resistin düzeylerinin sağlıklı

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır(1.58 ± 0.52 ng/ml ve 1.13 ± 0.46 ng/ml $P = 0.011$) (163). Benzer şekilde Chou ve arkadaşlarının 50 AS'li hasta ve 20 kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada serum resistin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir(164).

Literatürde resistin düzeylerinin romatoid artrit ile ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır. Bokarewa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; resistinin makrofaj kültürlerinde inflamatuvar sitokinlerin sekresyonu için proinflamatuvar bir faktör gibi davrandığı gösterilmiştir. Resistinin, RA ve sistemik lupus eritematosus gibi kronik romatizmal hastalıkların patogenezinde de yer alabileceği vurgulanmıştır(154). Rho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda serum resistin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum resistin düzeylerinin bu hastalarda radyografik eklem hasarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır(165). Resistinin RA ve SLE hastalarında serum düzeyini araştıran bir metaanalizde; 620 RA, 559 SLE' li hastada serum resistin düzeyleri incelenmiştir. RA'lı hastalarda serum resistin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ve hastalık aktivite düzeyi ile de ilişkili olduğu görülmüştür. SLE'li hastalarda ise böyle bir fark saptanmamıştır(166). Gonzalez ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda infliksimab tedavisinin hemen öncesinde ve sonrasında serum resistin düzeylerinin ölçüldüğü çalışmasında; infliksimab tedavisinin hemen sonrasında serum resistin düzeylerinde hızlı bir düşüş olduğu saptanmıştır(167). Ancak bazı çalışmalarda da serum resistin düzeylerinin RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık göstermediği görülmüştür(168, 169).

AS ve RA dışında ki diğer romatizmal hastalıklarda da serum resistin düzeyleri araştırılmış. Psoriatik artrit, idiopatik inflamatuvar myopatiler ve juvenil idiopatik artritte serum resistin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır(170-172).

Bizim çalışmamızda ise; serum resistin düzeyleri SOAİİ kullanan grup, anti-TNF alfa ilaç kullanan grup ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldığında(sırasıyla

ortalama değerler $209,36 \pm 120,56$, $218,80 \pm 114,11$ ve $174,51 \pm 70,71$) ortalama değerlerin sayısal verileri açısından görünürde farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,123$). Benzer şekilde AS'li hastalar ve kontrol grubu ikili karşılaştırılmasında da(sırayla ortalama değerler $214,20 \pm 116,65$ ve $174,51 \pm 70,71$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,060$). Ancak, serum resistin düzeylerinde AS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık bulunmamasının nedeninin; Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi hastaların kullandığı antiinflamatuvar tedavinin resistin düzeylerini baskılamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaser ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; resistin gen ekspresyonunun IL-1, IL-6 ve TNF-alfa tarafından artırıldığı gösterilmiştir(9). Reily ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise serum resistin düzeylerinin TNF reseptör 2, IL-6 ve CRP düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı seviyede korele olduğu görülmüştür(173). Kocabaş ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada; AS'li hastalarda serum resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ancak resistin düzeyleri ile ESR, CRP, BASFİ, BASMİ, BASDAİ ve VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır(163). Migita ve arkadaşlarının 42 RA'lı hastada yaptığı bir çalışmada serum resistin düzeylerinin TNF-alfa, CRP ve ESR düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır(168). Benzer şekilde Lehrke ve arkadaşları TNF-alfa aracılı lipopolisakkarid indüksiyonuyla resistin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. TNF-alfa aracılığıyla gelişen hiperresistineminin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır(174). Biz alışmamızda SOAİİ tedavi alan grup, anti-TNF alfa tedavi alan grup ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; SOAİİ kullanan hasta grubunda resistin ile TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü bir ilişki(sırasıyla $r:0,319$; $p:0,048$, $r:0,489$; $p:0,002$), anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta grubunda resistin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki($r:0,439$; $p:0,004$) ve kontrol grubunda ise, resistin düzeyleriyle ile CRP düzeyleri arasında orta düzeyli, pozitif yönlü ilişki saptadık($r:0,364$; $p:0,023$). AS'li hastalar ve kontrol grubu olarak yaptığımız ikili karşılaştırmada ise; AS'li hasta grubunda resistin düzeyleri ile TNFalfa ve CRP

arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki(sırasıyla $r:0,290$; $p:0,009$, $r:0,436$; $p<0,001$) ve kontrol grubunda resistin düzeyleriyle CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptadık($r:0,364$; $p:0,023$). Bulduğumuz bu sonuçlar serum resistin düzeylerinin hastalar tedavi altında olmalarına rağmen inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

İnflamatuvar hastalıklarda serum resistin düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Konrad ve arkadaşlarının 235 Chron hastası, 112 ülseratif kolit hastası ve 144 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada; Chron hastalığında, serum resistin düzeylerinin hastalık aktivitesinin bağımsız tahmin ettiricisi olduğu saptanmıştır(175). Benzer olarak Senolt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; RA'lı hastalarda serum resistin düzeylerinin DAS-28 ile ölçülen hastalık aktivitesi ile korele olduğu saptanmıştır(156). Gheita ve arkadaşlarının 67 juvenil idiopatik artritli hastada serum resistin düzeylerinin hastalık kategorisi, klinik manifestasyon ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdığı çalışmada; resistinin serum düzeyleriyle 27eklemde juvenil idiopatik artrit hastalık aktivite skoru(JADAS-27) ve çocukluk sağlık değerlendirme anketi(CHAQ) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korele olduğu görülmüştür(172). Kocabaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum resistin düzeylerinin AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirilmiş. Ancak serum resistin düzeyleri ile BASDAİ, BASMİ ve BASFİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır(163). Benzer olarak Miranda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum resistin düzeyleri ile hastalık süresi, ESR, CRP, BASDAİ ve VAS arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır(176). Bununla birlikte bu iki çalışmadan farklı sonuçların çıktığı, Chou ve arkadaşlarının 50 AS'li hasta ve 20 kontrol grubuyla yaptığı araştırmada; serum resistin düzeylerinin AS'li hastalarda BASDAİ düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur(164). Bizim çalışmamızda ise, SOAİİ kullanan grup ile anti-TNF alfa kullanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında resistin düzeyleri ile VAS(sırasıyla $p=0,446$, $p=0,688$, $p=0,588$), BASDAİ(sırasıyla $p=0,998$, $p=0,868$, $p=0,418$), BASFİ(sırasıyla $p=0,244$, $p=0,711$, $p=0,808$), ve BASMİ(SOAİİ grubu için $p=0,080$ anti-TNF alfa grubu için $p:0,387$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ankilozan spondilit grubu ve

kontrol grubu olmak üzere yapılan ikili karşılaştırmada da resistin düzeyleri ile VAS(sırasıyla AS için $p=0,872$, kontrol grubu için $p=0,588$), BASDAİ(AS için $p=0,966$), BASFİ(AS için $p=0,446$) ve BASMİ(AS için $p=0,079$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi. Çalışmamız AS'li hastalarda serum resistin düzeyleriyle ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR düzeylerinin ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. SOAİİ kullanan grup, anti-TNF alfa kullanan grup ve kontrol grubu olarak yapılan karşılaştırmada; SOAİİ ilaç kullanan hasta grubunda serum resistin düzeyleriyle ASDAS-ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki saptanmıştır($r:0,259$; $p:0,040$). Benzer şekilde anti-TNF alfa tedavi alan hasta grubunda serum resistin düzeyleri ile ASDAS-CRP arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki saptanmıştır($r:0,299$; $p:0,016$). AS'li hasta grubu ve kontrol grubu olarak yapılan ikili karşılaştırmada ise; AS'li hasta grubunda serum resistin düzeyleri ile ASDAS-CRP arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır($r:0,244$; $p:0,005$). Çalışmamızın sonuçları, ASDAS ile değerlendirilen AS hastalık aktivitesinin serum resistin düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır.

AS' de ağrı, omurga tutulumu, fonksiyonel kısıtlılık ve organ tutulumuna bağlı yaşam kalitesinde bozulma görülebilmektedir(104). AS'de yaşam kalitesinin değerlendirmesinde AS-QoL, NHP, SF-36 ve BDÖ gibi ölçekler sıklıkla kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda AS'li hastalardaki yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla AS-QoL, NHP ve BDÖ'yü kullandık. AS'li hastalarda yaşam kalitesinin etkilenmesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Bodur ve arkadaşları 962 AS'li hastada yaptığı çalışmada; AS-QoL ile değerlendirilen yaşam kalitesiyle, BASDAİ, BASMİ, BASFİ, BASRİ, MASES, hastalık süresi, gece ağrısı ve yorgunluk arasında güçlü bir korelasyon saptamışlardır(177). Bostan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise, NHP'nin ağrı ve fiziksel aktivite alt parametrelerinin periferik artrit ve fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca NHP'nin psikososyal alt parametrelerinin BASDAİ ve BASMİ ile güçlü korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir(104). AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada; infliksimab infüzyonu öncesi ve 0, 2. ve 6. haftalarda hastalar BDÖ ile depresyon açısından değerlendirildiklerinde infüzyon öncesine

göre 0,2 ve 6. haftalarda BDÖ'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görmüşlerdir(178).

Çalışmamız AS'li hastalarda serum resistin düzeylerinin yaşam kalitesi ve depresyonla ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalar SOAİİ kullanan grup, anti-TNF alfa kullanan grup ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldığında AS-QoL(SOAİİ grubu için ortalama AS-QoL düzeyleri $6,87 \pm 5,64$, anti-TNF alfa grubunda ortalama AS-QoL düzeyleri $6,07 \pm 4,64$ ve kontrol grubunda ortalama AS-QoL düzeyleri $0,52 \pm 1,03$, $p<0,001$) ve NHP(SOAİİ grubu için ortalama NHP düzeyleri $9,79 \pm 8,22$, anti-TNF alfa grubunda ortalama NHP düzeyleri $9,46 \pm 9,00$ ve kontrol grubunda ortalama NHP düzeyleri $3,10 \pm 3,73$, $p<0,001$) ölçekleri her iki grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. NHP alt parametrelerinden sosyal izolasyon ve emosyonel reaksiyon değerlendirmesinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla $p=0,627$ ve $p=0,153$). Benzer olarak BDÖ'de de 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($p=0,094$). Üç grup serum resistin düzeylerinin AS-QoL, NHP, NHP alt ölçekleri ve BDÖ ölçekleri ile korelasyonu açısından değerlendirildiğinde; sadece NHP sosyal izolasyon alt ölçeğinde serum resistin düzeyleriyle orta düzeyli pozitif yönlü korelasyon saptandı($r=0,321$, $p=0,046$).

AS'li hastalar ve kontrol grubu olarak yapılan ikili karşılaştırmada AS-QoL(AS grubunda ortalama AS-QoL düzeyleri $6,46 \pm 5,14$ ve kontrol grubunda ortalama AS-QoL düzeyleri $0,52 \pm 1,03$, $p<0,001$) ve NHP(AS grubunda ortalama NHP düzeyleri $9,62 \pm 8,58$ ve kontrol grubunda ortalama NHP düzeyleri $3,10 \pm 3,73$, $P<0,001$) ölçekleri AS'li hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı. Benzer olarak ikili karşılaştırmada da NHP sosyal izolasyon alt parametresi, NHP emosyonel reaksiyon alt parametresi ve BDÖ'de AS'li hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İkili karşılaştırmada da AS'li hasta grubu ve kontrol grubunda serum resistin düzeyleriyle AS-QoL, NHP, NHP alt ölçekleri ve BDÖ ölçeklerinin korelasyon analizinde NHP alt ölçeklerinden sosyal

izolasyon($r=0,232$, $p=0,038$) alt parametresi dışında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

NHP'nin sosyal izolasyon ve emosyonel reaksiyon alt ölçekleri, BDÖ'de olduğu gibi hastalardaki psikososyal durumu değerlendirmektedir. Bu sonuçlar BDÖ ile paralellik göstermiş olup hastaların depresyon semptomlarının olmadığını göstermiştir.

Steppan ve arkadaşlarının resistin ve obezite ilişkisini ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; genetik ve diyetle bağlı obez farelerde dolaşımdaki resistin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır(7). Romatoid artritli kadın hastalarda resistin ve insülin direncinin abdominal obezite ile ilişkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, serum resistin düzeyleriyle VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(179). Benzer olarak Kocabaş ve arkadaşlarının AS'li hastalarda yaptıkları çalışmada da serum resistin düzeyleriyle VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır(163). Biz de çalışmamızda; SOAİİ kullanan grup, anti-TNF alfa kullanan grup ve kontrol grubu olarak karşılaştırdığımızda, anti-TNF alfa tedavi alan hasta grubunda serum resistin düzeyleriyle VKİ arasında negatif yönlü orta düzeyli ilişki saptadık($r:-0,285$; $p:0,028$). AS'li hasta grubu ve kontrol grubu olarak yaptığımız ikili karşılaştırmada ise AS'li hasta grubu ve kontrol grubunda serum resistin düzeyleriyle VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sigara kullanımıyla serum resistin düzeyleri arasında SOAİİ kullanan grup($r:-0,029$, $p:0,822$), anti-TNF alfa tedavi alan grup($r:0,206$, $p:0,097$) ve kontrol grubu($r:0,222$, $p:0,081$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. AS'li hasta grubu($r:0,093$, $p:0,291$) ve kontrol grubu($r:-0,222$, $p:0,081$) olarak yapılan ikili karşılaştırmada da serum resistin düzeyleriyle sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5. SONUÇLAR

Çalışmamıza dahiledilen 80 AS tanılı hastanın 50(%62,5)'si erkek 30(%37,5)'u kadındı. Üç grup arasında cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SOAİİ kullanan grup ve anti-TNF alfa ilaç kullanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı VAS, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, AS-QoL ve NSP skorlarına sahipti. Beck depresyon ölçeğinde ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

AS'li hasta grubu ve kontrol grubu olarak yapılan ikili karşılaştırmada da üçlü karşılaştırmaya benzer olarak cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı ve yaş açısından farklılık saptanmadı. AS grubunda kontrol grubuna göre VAS, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, AS-QoL, NSP ve BDÖ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.

SOAİİ, anti-TNF alfa ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum resistin düzeylerinde sayısal veriler açısından, değersel farklılık saptanmasına rağmen istatistiksel analizde üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,123$). Benzer şekilde AS'li hastaların kontrol grubuyla yapılan ikili karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi($p=0,060$). Hem SOAİİ kullanımının hem de anti-TNF alfa ilaç kullanımının resistin düzeylerini kontrol grubuyla benzer serum düzeylerine getirmesinden dolayı bu sonuçların görüldüğünü düşünebiliriz. Daha önce RA'lı hastalarda anti-TNF alfa öncesi ve sonrası serum resistin düzeylerinde görülen hızlı düşüş de bu tezi desteklemektedir. Ayrıca hastaların mevcut anti-TNF alfa tedavide kullanılan ilacın tipi, kullanım süresi ve son uygulamadan kaç gün sonra hastadan kan alındığı sonuçları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda hastalar mevcut tedaviyi minimum 4 aydır almaktaydı. Ancak son uygulamanın serum resistin düzeyi ölçümünden ne kadar önce olduğu sorgulanmamıştır. Bu açıdan daha ileri çalışmalarda SOAİİ ve anti-TNF alfa ilaç kullanmamış AS'li hastalar tespit

edilerek serum resistin düzeyleri ölçülmeli ve uygun kontrollerle karşılaştırılmalıdır.

SOAİİ kullanan grup ve anti-TNF alfa kullanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SOAİİ grubunda ve anti-TNF alfa grubunda serum TNF-alfa ve CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı($p<0,001$). Benzer şekilde AS'li hastalar ve kontrol grubu olarak yapılan karşılaştırmada da serum TNF-alfa ve CRP düzeyleri AS grubunda daha yüksekti($p<0,001$). Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Resistin düzeylerinin CRP ve TNF-alfa düzeyleriyle korelasyonunu analiz ettiğimizde SOAİİ kullanan hasta grubunda serum resistin düzeyleri ile, TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(sırasıyla $r:0,319$; $p:0,048$, $r:0,489$; $p:0,002$). Anti-TNF alfa grubunda serum resistin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r:0,439$; $p:0,004$). Benzer olarak kontrol grubunda da serum resistin düzeyleriyle CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü korelasyon saptandı($r:0,364$; $p:0,023$). AS'li hasta grubu ve kontrol grubu olarak yapılan ikili karşılaştırmada da serum resistin düzeyleriyle TNF-alfa ve CRP düzeylerinin korelasyonunu analiz ettiğimizde; AS'li hasta grubunda serum resistin düzeyleriyle TNF-alfa ve CRP düzeyleri arasında orta düzeyli pozitif yönlü ilişki saptandı(sırasıyla $r:0,290$; $p:0,009$, $r:0,436$; $p<0,001$). Bu sonuçlar serum resistin düzeylerinin SOAİİ grubunda ve anti-TNF alfa grubunda AS için inflamasyon parametreleri olan serum CRP ve TNF-alfa düzeyleriyle ilişkili olduğunu ve inflamasyon için bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

SOAİİ kullanan grup, Anti-TNF alfa kullanan grup ve kontrol grubu Resistin düzeylerinin; VAS, BASDAİ ölçeği, BASFİ ölçeği, BASMİ ölçeği ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. SOAİİ kullanan hasta grubunda serum resistin düzeyleri ile Nottingham sağlık profilinin sosyal izolasyon alt parametresi arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki bulunmuştur($r:0,321$; $p:0,046$). Üç grup Resistin düzeylerinin; diğer NSP alt parametreleri ve BDÖ ölçekleri ile ilişkisi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. AS tanılı

hastalar ve kontrol grubu olarak yapılan ikili karşılaştırmada da serum resistin düzeylerinin VAS, BASDAİ, BASFİ, BASMİ ve AS-QoL ölçekleri ile ilişkisi açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. AS tanılı hasta grubunda serum resistin düzeyleri ile NSP sağlık profili alt parametresi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptandı($r:0,232$; $p:0,038$). Sağlık profili dışında kalan NSP alt parametreleri ve BDÖ ölçeği ile resistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar serum resistin düzeylerinin yaşam kalitesi ve depresyon düzeyiyle ilişkisiz olduğunu göstermiştir. Ancak hasta sayısının az olması, belirli bir hasta popülasyonunu içermesi ve hastaların tedavi altında olması nedeniyle serum resistin düzeylerinin düşüklüğünün bu sonuçlara neden olabileceği düşünülebilir.

SOAİİ kullanan grupta serum resistin düzeyleriyle ASDAS-ESR düzeyleri arasında pozitif yönlü orta düzeyli ilişki saptandı($r:0,259$; $p:0,040$). Anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta grubunda serum resistin düzeyleriyle ASDAS-CRP arasında pozitif yönlü, VKİ ile arasında negatif yönlü orta düzeyli ilişki saptandı(sırasıyla $r:0,299$; $p:0,016$; $r:-0,285$; $p:0,028$). AS'li hasta grubu ve kontrol grubu olarak yapılan ikili karşılaştırmada ise; Ankilozan spondilitli hasta grubunda serum resistin düzeyleriyle ASDAS-CRP düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır($r:0,244$; $p:0,005$). Bu sonuçlar; serum resistin düzeylerini araştırdığımız hasta grubunda, serum resistin düzeylerinin hastalık aktivite düzeyi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Daha geniş ve henüz tedavi almamış hasta grubunda; serum resistin düzeylerinin hastalık aktivitesinin bağımsız bir göstergesi olabileceği tahmin edilmektedir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Resistin düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyon göstermesinin nedeni; SOAİİ ve anti-TNF alfa tedavinin serum resistin düzeylerini baskılamış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızın güçlü yanları; AS'li hastalarda serum resistin düzeylerinin SOAİİ kullanan ve anti-TNF alfa ilaç kullanan hasta gruplarının kontrol grubuyla ilk kez karşılaştırıldığı çalışma olmasıdır. Ek olarak hastaların ASDAS-CRP, ASDAS-ESR gibi güncel hastalık aktivite ölçekleriyle ilk kez değerlendirilmiş olması ve

serum resistin düzeyleriyle hastaların yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin daha önce araştırılmamış olması çalışmamızın diğer güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızın eksikleri aynı zamanda kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bu kısıtlılık veya eksiklikler; çalışmaya dahiledilen hasta sayısının az olması, hastaların tedavi altında olmaları nedeniyle hastalık aktivite düzeylerinin baskılanmış olması, tedavi öncesi ve sonrası şeklinde değerlendirme yapılmamış olması, hastanın kullandığı anti-TNF alfa ilaç tipiyle ilişkisine bakılmamış olması ve AS ile ilişkili olduğu gösterilen diğer inflamatuvar sitokinlerin(IL-6, IL17, IL-23...) serum resistin düzeyleriyle ilişkisinin araştırılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak; serum resistin düzeyleri hasta grubunda sayısal değer olarak farklılık göstermesine rağmen kontrol grubuyla istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Ancak; hastalık aktivite ölçeklerinden ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR ile ilişkili olması, TNF-alfa ve CRP düzeyleriyle korelasyon saptanması resistin düzeylerinin AS'nin patofizyolojisiyle ilişkili bir protein olabileceğini düşündürmüştür. Bunun aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla yapılmış, hastaların henüz hiçbir tedavi almadan serum resistin düzeylerinin ölçülüp, tedavi sonrası değişimle karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. Lancet, 2007. **369**(9570): p. 1379-90.
2. Sieper, J., et al., *Concepts and epidemiology of spondyloarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 401-17.
3. GV, B., *Arthritis and allied conditions*. 12 ed. Vol. 1. 1993.
4. Van der linden S, V.d.H.D., Juergen B, *Ankylosing Spondylitis*. 7 ed, ed. H.E. Ruddy S, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M. Vol. 2. 2005.
5. Jaakkola, E., et al., *Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(6): p. 775-80.
6. Braun, J., et al., *International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 817-24.
7. Steppan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.
8. Holcomb, I.N., et al., *FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family*. Embo j, 2000. **19**(15): p. 4046-55.
9. Kaser, S., et al., *Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. **309**(2): p. 286-90.
10. Fellmann, J., *[Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis]*. Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis= Revue suisse de medecine Praxis, 1991. **80**(21): p. 576-579.
11. MR, C., *De Re Anatomica Venice*. 1559.

12. B., C., *An extract from a letter to Sir Charles Walgrave, published in French at Paris: Giving an account of a extraordinary humane skeleton, whose vertebrae of the back, the ribs and several bones down to the os sacrum, were firmly united into one solid bone, without jointing or cartilage.* 1695: Philos Trans. p. 21–7.
13. W., B., *Steifigkeit der Wirbelsaule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform.* Neurol Centralbl, 1893. **12**: p. 426–34.
14. Scott, F.J.G., *Ankylosing spondylitis at the beginning of the century.* Journal of the Charterhouse Rheumatism Clinic, 1964. **20**: p. 28-53.
15. Forestier J, J.F., Rodesquero J., *Ankylosing spondylitis: clinical considerations, roentgenology, pathologic anatomy, treatment.* Springfield (IL), 1956.
16. Moll, J., et al., *Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome.* Medicine, 1974. **53**(5): p. 343-364.
17. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.* Arthritis & Rheumatism, 1991. **34**(10): p. 1218-1227.
18. Braun, J. and J. Sieper, *[Inception cohorts for spondyloarthropathies].* Z Rheumatol, 2000. **59**(2): p. 117-21.
19. Feldtkeller, E., *[Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies].* Z Rheumatol, 1999. **58**(1): p. 21-30.
20. Brophy, S. and A. Calin, *Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression.* J Rheumatol, 2001. **28**(10): p. 2283-8.
21. Zink, A., et al., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers.* J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 613-22.

22. Dougados, M., et al., *Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial*. Rheumatology, 1999. **38**(3): p. 235-244.
23. Braunstein, E.M., W. Martel, and R. Moidel, *Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison*. Radiology, 1982. **144**(1): p. 91-4.
24. Resnick, D., et al., *Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis: a comparison of men and women*. Radiology, 1976. **119**(2): p. 293-7.
25. Sieper, J., et al., *Ankylosing spondylitis: an overview*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002. **61**(suppl 3): p. iii8-iii18.
26. Gran, J.T., G. Husby, and M. Hordvik, *Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway*. Ann Rheum Dis, 1985. **44**(6): p. 359-67.
27. Anagnostopoulos, I., et al., *The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey*. BMC musculoskeletal disorders, 2010. **11**(1): p. 1.
28. Onen, F., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. J Rheumatol, 2008. **35**(2): p. 305-9.
29. Gran JT, H.G., *Epidemiology of ankylosing spondylitis*, ed. Hochberg and M.e. al. 2003.
30. Belachew, D., et al., *Ankylosing spondylitis in sub-Saharan Africa*. Postgraduate medical journal, 2009. **85**(1005): p. 353-357.
31. Gunal, E.K., et al., *Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey*. Joint Bone Spine, 2008. **75**(3): p. 299-302.
32. Liao, Z., et al., *An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population*. Scandinavian journal of rheumatology, 2009. **38**(6): p. 455-459.
33. Geirsson, A.J., K. Kristjansson, and B. Gudbjornsson, *A strong familiarity of ankylosing spondylitis through several generations*. Annals of the rheumatic diseases, 2010: p. annrheumdis125914.

34. Akkoc, N., *Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review.* Current rheumatology reports, 2008. **10**(5): p. 371-378.
35. Linden, S.V.D., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.* Arthritis & Rheumatism, 1984. **27**(4): p. 361-368.
36. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, [*Criteria of the classification of spondylarthropathies*]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. **57**(2): p. 85-9.
37. Sieper, J., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis.* Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(Suppl 2): p. ii1-ii44.
38. Brophy, S., et al., *Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors.* The Journal of rheumatology, 2001. **28**(12): p. 2667-2673.
39. Arnett, F., *Ankylosing spondylitis 1992: from Connor to transgenes.* Journal of the Irish Colleges of Physicians and Surgeons, 1993. **22**(3): p. 207-211.
40. Brown, M.A., et al., *Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment.* Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**(10): p. 1823-1828.
41. JÄRvinen, P., *Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins.* Arthritis & Rheumatism, 1995. **38**(3): p. 381-383.
42. Baron, M. and I. Zendel, *HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions.* The Journal of rheumatology, 1989. **16**(5): p. 631-4; discussion 634-6.
43. Consortium, A.-A.-A.S., *Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci.* Nature genetics, 2010. **42**(2): p. 123-127.
44. Camcioğ lu Y, D.G., *Antijenin yakalanması ve lenfositlere sunumu*, ed. D.G. Camcioğ lu Y. 2007: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti;.
45. Gene Mayer, P.D. *MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC) AND T-CELL RECEPTORS - ROLE IN IMMUNE RESPONSES.*

46. (International IMunoGene Tics information system. 2011.
47. Reveille, J.D. and R.M. Maganti, *Subtypes of HLA-B27: history and implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis*, in *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies*. 2009, Springer. p. 159-176.
48. Taurog, J.D., *The mystery of HLA-B27: If it isn't one thing, it's another*. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. **56**(8): p. 2478-2481.
49. Ren, E., et al., *Possible protective role of HLA-B* 2706 for ankylosing spondylitis*. *Tissue antigens*, 1997. **49**(1): p. 67-69.
50. Fiorillo, M.T., et al., *Two distinctive HLA haplotypes harbor the B27 alleles negatively or positively associated with ankylosing spondylitis in Sardinia: implications for disease pathogenesis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. **48**(5): p. 1385-1389.
51. Benjamin, R. and P. Parham, *Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis*. *Immunology today*, 1990. **11**: p. 137-142.
52. Lahesmaa, R., et al., *Molecular mimicry between HLA B27 and Yersinia, Salmonella, Shigella and Klebsiella within the same region of HLA α 1-helix*. *Clinical & Experimental Immunology*, 1991. **86**(3): p. 399-404.
53. Smith, J.A., E. Märker-Hermann, and R.A. Colbert, *Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006. **20**(3): p. 571-591.
54. Brown, M.A., *Genetics of ankylosing spondylitis*. *Current opinion in rheumatology*, 2010. **22**(2): p. 126-132.
55. François, R.J., et al., *Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects*. *Arthritis & Rheumatism*, 2000. **43**(9): p. 2011-2024.
56. Bollow, M., et al., *Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis—cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2000. **59**(2): p. 135-140.

57. MA, K., *Clinical features of ankylosing spondylitis*. 3 ed, ed. S.A. MC and W.M. Smolen JS, Weisman MH. Vol. 2. 2003.
58. Sieper, J., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68 Suppl 2**: p. ii1-44.
59. J., R., *Clinical features of ankylosing spondylitis*. 4 ed. 2008, St. Louis: Mosby.
60. Shirley W. Pang, J.C.D., Uğur M. and (çev.), *Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropati*. 1 ed. Ankilozan Spondilitin Klinik Yönleri, ed. R.J. Weisman M, Van Der Heijde D, and Ö.S. (Çev.). 2008.
61. Gladman, D.D., *Clinical aspects of the spondyloarthropathies*. The American journal of the medical sciences, 1998. **316(4)**: p. 234-238.
62. Van Der Linden S, V.D.H.D., Braun J, and S.K. (Çev.), *Kelley Romatoloji*. 7 ed. Ankylosing Spondylitis, ed. B.R. Harris E, Firestein G, Arasil T (Çev.),. 2006.
63. Obermayer-Pietsch, B.M., et al., *Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis*. Osteoporosis international, 2003. **14(12)**: p. 995-1000.
64. Y., K., *Klinik Romatoloji El Kitabı*. 1 ed. Spondilartritler, ed. Doğanavşargil and G.G. E. 2003.
65. Gouveia, E.B., D. Elmann, and M.S. Morales, *Ankylosing spondylitis and uveitis: overview*. Rev Bras Reumatol, 2012. **52(5)**: p. 742-56.
66. Taugor, J.D., et al., *Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*. Immunological reviews, 1999. **169(1)**: p. 209-223.
67. Crowley, J.J., et al., *Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis*. The American journal of cardiology, 1993. **71(15)**: p. 1337-1340.
68. Feltelius, N., et al., *Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1986. **45(9)**: p. 736-740.

69. Souza Jr, A.S., et al., *Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients.* Journal of thoracic imaging, 2004. **19**(4): p. 259-263.
70. Casserly, I., et al., *Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis--correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography.* Rheumatology, 1997. **36**(6): p. 677-682.
71. J., R., *Rheumatology.* 4 ed. Clinical features of ankylosing spondylitis, ed. S.A. Hochberg M, Smolen and JS. 2008, St. Louis: Mosby.
72. Vilar, M., et al., *Renal abnormalities in ankylosing spondylitis.* Scandinavian journal of rheumatology, 1997. **26**(1): p. 19-23.
73. Murray, G.C. and R.H. Persellin, *Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis: a report of eight cases and review of the literature.* The American journal of medicine, 1981. **70**(5): p. 1033-1041.
74. Chou, L.-W., et al., *Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation.* American journal of physical medicine & rehabilitation, 2002. **81**(12): p. 952-955.
75. Ha, S.W. and B.C. Son, *Cauda equina syndrome associated with dural ectasia in chronic ankylosing spondylitis.* J Korean Neurosurg Soc, 2014. **56**(6): p. 517-20.
76. Rudwaleit, M. and D. Baeten, *Ankylosing spondylitis and bowel disease.* Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2006. **20**(3): p. 451-471.
77. Ozgocmen, S., et al., *Incidence of varicoceles in patients with ankylosing spondylitis evaluated by physical examination and color duplex sonography.* Urology, 2002. **59**(6): p. 919-922.
78. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.* Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(6): p. 770-776.

79. Khan, M.A., *Update on spondyloarthropathies*. Annals of Internal Medicine, 2002. **136**(12): p. 896-907.
80. Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* Arthritis & Rheumatism, 2005. **52**(4): p. 1000-1008.
81. van der Linden S, v.d.H.D., Landewé and R., *romatoloji*. Spondiloartritlerin epidemiyolojisi ve sınıflaması., ed. S.A. Hochberg MC, Smolen, W.M. JS, Weisman MH, eds. (Arasıl, and ç.e. T. Vol. 4. 2011, Ankara:Rotatıp Kitabevi;.
82. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. Arthritis & Rheumatism, 2009. **60**(3): p. 717-727.
83. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 777-83.
84. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. Annals of the rheumatic diseases, 2010: p. annrheumdis133645.
85. Ozgocmen, S., et al., *Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis*. The Journal of rheumatology, 2009. **36**(12): p. 2830-2833.
86. Andersson, G.B., *Epidemiological features of chronic low-back pain*. The lancet, 1999. **354**(9178): p. 581-585.
87. T., A., *Ankilozan Spondilit*, ed. G.-K.Y. Beyazova M. Vol. 2. 2000.
88. Calin, A., et al., *Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis*. Jama, 1977. **237**(24): p. 2613-2614.
89. 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.

90. 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.
91. Na, K.-S., T.-H. Kim, and R.D. Inman, *Biomarkers in spondyloarthritis*. Current rheumatology reports, 2006. **8**(4): p. 283-286.
92. Chen, C.H., D.T. Yu, and C.T. Chou, *Biomarkers in spondyloarthropathies*. Adv Exp Med Biol, 2009. **649**: p. 122-32.
93. Ehrenfeld, M., *Spondyloarthropathies*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012. **26**(1): p. 135-45.
94. T., A., *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2 ed. Ankilozan Spondilit, ed. G.-K.Y. Beyazova M. 2011, Ankara: Güneş Kitabevi. 2241-61.
95. Van der Heijde, D., et al., *Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis*. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. The Journal of rheumatology, 1997. **24**(11): p. 2225-2229.
96. Ozer, H.T., et al., *Evaluation of the turkish version of the bath ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G)*. Clinical rheumatology, 2006. **25**(2): p. 136-139.
97. 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.
98. Lukas, C., et al., *Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(1): p. 18-24.
99. 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.
100. 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.

101. Mander, M., et al., *Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1987. **46**(3): p. 197-202.
102. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2003. **62**(2): p. 127-132.
103. Forejtová, Š., et al., *Factors influencing health status and disability of patients with ankylosing spondylitis in the Czech Republic*. Clinical rheumatology, 2008. **27**(8): p. 1005-1013.
104. Bostan, E.E., et al., *Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatology international, 2003. **23**(3): p. 121-126.
105. Guillemin, F., et al., *Quality of life in ankylosing spondylitis: validation of the ankylosing spondylitis Arthritis Impact Measurement Scales 2, a modified Arthritis Impact Measurement Scales Questionnaire*. Arthritis Care & Research, 1999. **12**(3): p. 157-162.
106. 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.
107. N., H., *Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma*. Psikoloji Dergisi, 1988(22): p. 118-126.
108. Ulusoy, M., N. Sahin, and H. Erkmen, *Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties*. Journal of cognitive psychotherapy, 1998. **12**(2): p. 163-172.
109. Mandl, P., et al., *EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice*. Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(7): p. 1327-1339.
110. Feldtkeller, E., J. Bruckel, and M.A. Khan, *Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups*. Current opinion in rheumatology, 2000. **12**(4): p. 239-247.
111. Yu, W., et al., *Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis*. Skeletal radiology, 1998. **27**(6): p. 311-320.

112. Maksymowych, W.P., *Controversies in conventional radiography in spondyloarthritis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2012. **26**(6): p. 839-852.
113. Romanus, R. and S. Ydén, *Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans)*. Acta orthopaedica Scandinavica, 1952. **22**(1-4): p. 88-99.
114. Aufdermaur, M., *Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 1989. **48**(8): p. 628-631.
115. Dihlmann, W., *Current radiodiagnostic concept of ankylosing spondylitis*. Skeletal radiology, 1979. **4**(4): p. 179-188.
116. Brophy, S., et al., *The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression*. The Journal of rheumatology, 2002. **29**(6): p. 1236-1243.
117. Dwosh, I.L., D. Resnick, and M.A. Becker, *Hip involvement in ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatism, 1976. **19**(4): p. 683-692.
118. McGonagle, D., et al., *Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(9): p. 2694-2699.
119. Levine, D., S. Forbat, and A. Saifuddin, *MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis*. Clinical radiology, 2004. **59**(5): p. 400-413.
120. Remedios, D., C. Natali, and A. Saifuddin, *Case report: MRI of vertebral osteitis in early ankylosing spondylitis*. Clin Radiol, 1998. **53**(7): p. 534-6.
121. Bron, J.L., et al., *Discovertebral (Andersson) lesions of the spine in ankylosing spondylitis revisited*. Clinical rheumatology, 2009. **28**(8): p. 883-892.
122. Ozgocmen, S. and O. Ardicoglu, *Odontoid fracture complicating ankylosing spondylitis*. Spinal cord, 2000. **38**(2).
123. Maksymowych, W.P., *Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging*. Arthritis research & therapy, 2009. **11**(3): p. 1.

124. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(1): p. 58-67.
125. Kamel, M., H. Eid, and R. Mansour, *Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging*. The Journal of rheumatology, 2003. **30**(4): p. 774-778.
126. Resnick, D., G. Niwayama, and T. Goergen, *Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis*. American Journal of Roentgenology, 1977. **128**(2): p. 189-196.
127. Ward, M.M., et al., *American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis*. Arthritis & Rheumatology, 2016. **68**(2): p. 282-298.
128. 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.
129. Aaverns, H., et al. *Smoking and outcome in ankylosing spondylitis*. Scandinavian journal of rheumatology 1996 [cited 25 3]; 138-142].
130. <http://www.ashad.org/>.
131. İNCEOĞLU, L.A., *Ankilozan Spondilitte İlaç Dışı Tedaviler*. Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2011. **4**(1): p. 70-77.
132. Karapolat, H., et al., *Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study*. European journal of physical and rehabilitation medicine, 2009. **45**(4): p. 449-457.
133. ÖNCEL, S., *GÜNÜMÜZDE OSTEoarTRİT KORUNMA VE TEDAVİSİNDE KAPLICANIN YERİ ÖZ*.
134. WP, M., *tedaviler*. 1 ed. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler, ed. s. özgöçmen. 2008, istanbul: Veri Medikal Yayıncılık.

135. El Miedany, Y., et al., *The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(2): p. 311-317.
136. J, S., *Management of ankylosing spondylitis*, in *Rheumatology*, S.A. Hochberg MC, Smolen JS, and W.M. Weinblatt ME, Editors. 2007: Philadelphia: Mosby. p. 1143-64.
137. Van der Heijde, D., et al., *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(5): p. 1324-1331.
138. Heijde, D.v.d., et al., *Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(10): p. 3063-3070.
139. Kavanaugh, A., Z. Tutuncu, and T. Catalan-Sanchez, *Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis*. Current opinion in rheumatology, 2006. **18**(4): p. 347-353.
140. Sieper, J., et al., *Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab*. Rheumatology, 2005. **44**(12): p. 1525-1530.
141. Braun, J., et al., *Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. **64**(2): p. 229-234.
142. Breban, M., et al., *Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: Results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(1): p. 88-97.
143. Callhoff, J., et al., *Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis*. Annals of the rheumatic diseases, 2014: p. annrheumdis-2014-205322.

144. Maksymowych, W.P., et al., *Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety*. The Journal of rheumatology, 2002. **29**(5): p. 959-965.
145. Landewé, R., et al., *Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 39-47.
146. Steppan, C.M. and M.A. Lazar, *Resistin and obesity-associated insulin resistance*. Trends in endocrinology & Metabolism, 2002. **13**(1): p. 18-23.
147. Seow, K.M., et al., *Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance*. Human Reproduction, 2004. **19**(1): p. 48-53.
148. Steppan, C.M. and M.A. Lazar, *The current biology of resistin*. Journal of internal medicine, 2004. **255**(4): p. 439-447.
149. Steppan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-312.
150. Patel, S.D., et al., *Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones*. Science, 2004. **304**(5674): p. 1154-1158.
151. Patel, L., et al., *Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators*. Biochemical and biophysical research communications, 2003. **300**(2): p. 472-476.
152. Lu, S.-C., et al., *Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro*. FEBS letters, 2002. **530**(1-3): p. 158-162.
153. Kaser, S., et al., *Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro*. Biochemical and biophysical research communications, 2003. **309**(2): p. 286-290.
154. Bokarewa, M., et al., *Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties*. The Journal of Immunology, 2005. **174**(9): p. 5789-5795.
155. Bo, S., et al., *Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance*. International journal of obesity, 2005. **29**(11): p. 1315-1320.

156. Šenolt, L., et al., *Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(4): p. 458-463.
157. 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.
158. Akkoc, Y., et al., *A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity*. *Rheumatology international*, 2005. **25**(4): p. 280-284.
159. Karatepe, A.G., et al., *The Turkish versions of the bath ankylosing spondylitis and dougados functional indices: reliability and validity*. *Rheumatology international*, 2005. **25**(8): p. 612-618.
160. Bowling, A., *Measuring health: a review of quality of life measurement scales*. 1991: Open University Press Milton Keynes.
161. Erbauch, J., *An inventory for measuring depression*. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1961. **56**2: p. 53-63.
162. Steppan, C.M., et al., *A family of tissue-specific resistin-like molecules*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. **98**(2): p. 502-506.
163. Kocabas, H., et al., *The serum levels of resistin in ankylosing spondylitis patients: a pilot study*. *Rheumatology international*, 2012. **32**(3): p. 699-702.
164. Chou, C., et al., *AB0188 The serum levels of adipocytokines (leptin, adiponectin and resistin) in ankylosing spondylitis patients*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013. **71**(Suppl 3): p. 648-648.
165. Rho, Y.H., et al., *Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2009. **60**(7): p. 1906-1914.
166. Huang, Q., et al., *Serum resistin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. *Clinical rheumatology*, 2015. **34**(10): p. 1713-1720.

167. Gonzalez-Gay, M., et al., *Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis*. Clinical and experimental rheumatology, 2008. **26**(2): p. 311.
168. Migita, K., et al., *The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(6): p. 698-701.
169. Otero, M., et al., *Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(9): p. 1198-1201.
170. Dikbas, O., et al., *Serum levels of visfatin, resistin and adiponectin in patients with psoriatic arthritis and associations with disease severity*. International journal of rheumatic diseases, 2014.
171. Filková, M., et al., *Resistin in idiopathic inflammatory myopathies*. Arthritis research & therapy, 2012. **14**(3): p. 1.
172. Gheita, T.A., et al., *Elevated serum resistin in juvenile idiopathic arthritis: relation to categories and disease activity*. Journal of clinical immunology, 2013. **33**(1): p. 297-301.
173. Reilly, M.P., et al., *Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans*. Circulation, 2005. **111**(7): p. 932-939.
174. Lehrke, M., et al., *An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans*. PLoS Med, 2004. **1**(2): p. e45.
175. Konrad, A., et al., *Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2007. **19**(12): p. 1070-1074.
176. Miranda-Filloy, J., et al., *Adiponectin and resistin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy*. Clinical and experimental rheumatology, 2012. **31**(3): p. 365-371.
177. Bodur, H., et al., *Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis*. Quality of Life Research, 2011. **20**(4): p. 543-549.
178. Ertenli, I., et al., *Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level*. Rheumatol Int, 2012. **32**(2): p. 323-30.

179. Straburzynska-Lupa, A., et al., *Visfatin, resistin, hsCRP and insulin resistance in relation to abdominal obesity in women with rheumatoid arthritis*. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2010. **28**(1): p. 19.



EKLER

Ek-1 : Etik kurul onayı



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : KLARŞ.ETİK.KURUL.BŞK./050.99-154
Konu : Başvuru İncelemesi

31/07/2015

Sayın Yrd. Doç. Dr. Yılmaz SAVAS

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz “Ankilozan Spondilitli Hastalarda Serum Resistin Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ve Klinik Parametrelerle İlişkisi” başlıklı 2011-KAEK-27/2015-90 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 29/07/2015 tarih ve 12-05 nolu kararı aşağıdadır.

İlgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR
Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Karar Tarihi :29.07.2015 14:00

Karar No :2015-12

Kararın EK-2015-90 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Yrd. Doç. Dr. Yılmaz SAVAS'ın göndermiş olduğu düzeltmeler kontrol edildikten sonra yapılan oylamada “ETİK KURUL ONAYINI ALIR.” kararı verilmiştir.

Ek-2: Gönüllü bilgilendirme formu



| | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|---------------------------------|
| ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ | | | | | |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | | | | |
| GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU | | | | | |
| Doküman : | Form- 11 | Revizyon No: | 02 | Revizyon Tarihi: | 23 / 01 / 2012 |

1. Çalışmanın adı: Ankilozan Spondilitli Hastalarda Serum Resistin Düzeylerinin TNF-alfa, Hastalık Aktivitesi Ve Yaşam Kalitesiyle İlişkisi

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Arş.Gör.Dr.Beşir Şahin İNCEER; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD Çanakkale Tel: 0 286 2635950-2401

e-mail:drbshahin.inceer17@gmail.com

Yrd. Doç. Dr. Yılmaz SAVAŞ; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD Çanakkale Tel: 0 286 2635950-2420

e-mail: yilmaz_savas41@hotmail.com

Yrd. Doç. Dr. Hakan Türkön; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD Çanakkale Tel: : 0 286 2635950-1063

e-mail: hakanturkon@gmail.com

3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:

Ankilozan spondilit (AS) tedavi edilmediği takdirde belde, omurgada ve kök eklemlerde(omuz ve kalça) ağrıya ve omurgada şekil bozukluğuna ve vücudumuzda birden fazla organın rahatsızlanmasına sebep olan iltihaplı bir hastalıktır.AS'nin asıl nedeni hala bilinmemektedir. Hastalığın ortaya

çıkmasında kalıtsal ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Bu yüzden AS; nedenleri karışık olan ve gidişatı kişiden kişiye farklılık gösteren bir hastalıktır.

Ankilozan spondilitli hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde yüksek TNF-alfa konsantrasyonu saptanması ve hastaların TNF-alfa blokeri tedavisine iyi yanıt vermesi TNF-alfanın hastalık gelişiminde önemli bir rol üstlendiğini düşündürmüştür.

Resistin son zamanlarda keşfedilmiş yağ doku hücrelerinden ve daha yüksek konsantrasyonda olmak üzere inflamasyona neden olan makrofajlardan ve kemik iliği hücrelerinden salınan polipeptid yapılı bir proteindir. Daha önce yapılan çalışmalarda romatoid artrit,diyabetes mellitus gibi inflamasyonla ilişkili hastalıklarda serum resistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmış.Ayrıca ankilozan spondilitli hastalarda yapılan az sayıda çalışmada da hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda AS'li hastalar(80 hasta) ile sağlıklı gönüllülerde(80 sağlıklı kişi) serum resistin protein düzeyi ile hastalığın seyri ve klinik aktivite arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

4. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Bu araştırmaya katılım tamamen gönüllülük temeline dayanmaktadır. Bir başka deyiş ile araştırmaya katılıp/katılmama tercihiniz tamamen hür iradenize bağlıdır. Araştırmaya katılmamak tamamen sizin kararınızdır. Araştırmaya katılmamak/katılmak istememek sizin herhangi bir şekilde cezalandırılmanıza, yaptırım uygulanmasına yol açmayacaktır. Çalışmaya katılmamak sizin için herhangi bir şekilde dezavantaja dönüşmeyecektir. Bir başka deyiş ile çalışmaya katılmamak size herhangi bir şey kaybettirmeyecektir. Hastalığınızın takibi, tetkiklerinizin yapılması ve değerlendirilmesi, tedaviye yönelik girişimlerin uygulanması gibi herhangi bir aşamada size herhangi bir olumsuz yaklaşıma, kötü muameleye yol açmayacaktır. Araştırmaya katılmak istediğinizde katılımınız sağlandıktan sonra araştırma tamamlanmadan, araştırmanın herhangi bir evresinde ayrılmak isteyebilirsiniz. Bu tamamen sizin hür

kararınızdır. Bundan dolayı hiçbir şekilde suçlanamayacağınız gibi herhangi bir şekilde olumsuz yaklaşım, muamele ile karşılaşmayacaksınız. Sonuç olarak eğer araştırmaya katılır ancak devam etmek istemez iseniz istediğiniz zaman araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmadan ayrılmak istemeniz durumunda araştırmaya devam etmeniz konusunda hiçbir şekilde baskı ya da zorlama uygulanmayacaktır

5. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda polikliniğimize başvurunuzda hastalığınızla ilgili gerekli anamnez, fizik muayene, tetkik ve tedavi süreciniz tamamlandıktan sonra size hastalığınızla ilgili kişisel bilgilerinizi, eşlik eden hastalıklarınızı, kullandığınız ilaçları, sigara ve alkol kullanım geçmişinizi, ailede romatizmal hastalık öykünüzü sorgulayan bir anket formu doldurtulacak. Sonrasında sakroiliak eklemınızı ve ankilozan spondilite bağlı omurga tutulumunuzu, kalça eklemınızı ve diğer eklemlerinizi test etmek amacıyla hastalığınıza özgü fizik muayene yapılacaktır. Fizik muayene işlemi tamamlandıktan sonra sizden hemogram tüpüne 4 cc ve biyokimya tüpüne 6 cc olmak üzere toplam 10 cc kan alınacaktır.

6. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Bu araştırmaya katılmak size hiçbir şekilde zarar vermeyecek, olumsuz bir şekilde etkilemeyecektir. Araştırma sırasında yapılacak işlemlerin size hiçbir şekilde zararı yoktur. Herhangi bir risk içermemektedir.

7. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Araştırmaya katılmanın size yönelik belirgin bir faydası olmayacaktır. Bununla birlikte araştırma sonrasında elde edilecek sonuçların bilime potansiyel katkısı söz konusudur.

8. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Araştırma kapsamında, araştırmannın herhangi bir evresinde sizden hiçbir şekilde ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmanız nedeni ile sizden para ya da maddi değeri/içeriği olan herhangi bir şey talep edilmeyecektir.

9. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Araştırma dahilinde kimlik bilgileriniz, sizden elde edilen verilen gizli tutulacak, yukarıda açık şekilde kimlik bilgileri belirtilmiş araştırmacıların dışındaki kişilerin bu bilgilere/verilere ulaşması engellenecektir. Sizden elde edilen araştırma verileri ve sonuçlar kimlik bilgileriniz gizlenmek sureti ile başka araştırmalarda kullanılabilir.

10. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırma sonunda talep etmeniz durumunda araştırmannın genel sonuçları hakkında ve sizden elde edilmiş verilerin sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz. Eğer araştırma bilimsel bir dergide yayınlanır ise talep etmeniz durumunda söz konusu derginin bir kopyası tarafınıza verilecektir.

11. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırma sonuçlarının uluslararası/ulusal bir dergide yayınlanması mümkün olabilir. Yayınlanma aşamasında da kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Daha önce de bahsedildiği gibi araştırmadan elde edilen veriler başka bir araştırma için kullanılabilir.

12. Daha ayrıntılı bilgi için,

Aklınıza takılanlar, merak ettiğiniz noktalar için yukarıda açık ad ve adresleri yazılı olan araştırmacılara telefon, e-mail ya da doğrudan görüşme yöntemlerinden herhangi birisini kullanarak ulaşabilirsiniz

13. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Serum Resistin Düzeylerinin TNF-alfa,Hastalık Aktvitesi Ve Yaşam Kalitesiyle İlişkisi

| | Evet | Hayır |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i> | | |

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

Ek-3: VAS Ağrı Düzeyi Skalası



Ek-4: BASDAİ FORMU

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI)

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

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10

yok

çok şiddetli

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

0 _____ 10

yok

çok şiddetli

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

0 _____ 10

Yok

çok şiddetli

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

0 _____ 10

yok

çok şiddetli

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

0 _____ 10

yok

çok şiddetli

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 _____ 2

yok

2 saat veya daha

fazla saat

BASDAI;

Ek-5: ASDAS Formu

| ASDAS DEĞERLENDİRMESİ | |
|--|----------|
| Bel ağrısı | [0-10] : |
| Sabah tutukluğunun süresi | [0-10] : |
| Hasta global değerlendirme | [0-10] : |
| Periferik ağrılı/şiş eklem | [0-10] : |
| C-Reaktif Protein (mg/l) | : |
| Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat) | : |
| ASDAS-CRP SKORU | : |
| ASDAS-ESR SKORU | : |

Ek-6: BASMI Değerlendirme Formu

| | 0 | 1 | 2 |
|-----------------------------------|---------|-----------|--------|
| A.Tragus-duvar | <15 cm | 15-30 cm | >30 cm |
| B.modifiye schober | >4cm | 2-4 cm | <2cm |
| C.Lumbar lateral fleksiyon | >10 cm | 5-10 cm | <5 cm |
| D.Servikal rotasyon | >70° | 20-70° | <20° |
| E.İntermalleoler mesafe | >100 CM | 70-100 cm | <70 cm |
| Toplam BASMI Skoru | | | |

Ek- 7: BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKSİ (BASFI)

Geçen hafta boyunca, aşağıdaki aktiviteleri uygulamadaki güçlüğünüzü 0-10 arasında puanlayarak ifade ediniz.

- 1- Bir kişi yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çorapları giymek ()
- 2- Yardım almaksızın , yerde duran kalemleri öne eğilerek toplamak ()
- 3- Yardım almaksızın , yüksek bir rafa uzanmak ()
- 4- Ellerle destek almadan , yada başka bir şekilde yardım almadan , kolluksuz normal birsandalyeden kalkmak ()
- 5- Yerde sırt üstü yatarken , yardım almaksızın kalkma ()
- 6- Rahatsızlık hissetmeden , desteksiz 10 dakika ayakta durmak ()
- 7- Her basamağa bir ayak gelecek şekilde , yarımsız trabzanlara tutunmadan 12-15 basamak çıkmak ()
- 8- Gövde ile dönmeden , omuzların üzerinden bakma ()
- 9- Spor , egzersiz , bahçe işleri gibi fizik güç gerektiren işleri yapma ()
- 10- Evdeki ve işteki günlük aktiviteleri yapma ()

Toplam Skor:

Ek-8: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi ölçeği(Ankylosing spondylitis Quality of Life; AS-QoL)

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan tek seçeneği işaretleyiniz.

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor | Evet () Hayır () |
| 2. Bazen içimden ağlamak geliyor | Evet () Hayır () |
| 3. Giyinmede zorluk çekiyorum | Evet () Hayır () |
| 4. Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum | Evet () Hayır () |
| 5. Hastalığımın dolaylı uyumak imkansız | Evet () Hayır () |

| | |
|--|--------------------|
| 6. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor | Evet () Hayır () |
| 7. Her zaman yorgunum | Evet () Hayır () |
| 8. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum | Evet () Hayır () |
| 9. Dayanılmaz ağrım var | Evet () Hayır () |
| 10. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor | Evet () Hayır () |
| 11. Evdeki işleri yapmam imkansız | Evet () Hayır () |
| 12. Kolayca yoruluyorum | Evet () Hayır () |
| 13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum | Evet () Hayır () |
| 14. Her zaman ağrım var | Evet () Hayır () |
| 15. Hastalığımın dolayı çok şey kaçırdığımı hissediyorum | Evet () Hayır () |
| 16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum | Evet () Hayır () |
| 17. Hastalığım moralimi bozuyor | Evet () Hayır () |
| 18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum | Evet () Hayır () |

Ek-9: Nottingham Sağlık Profili

| NOTHINGAM SAĞLIK PROFİLİ | |
|--|------------|
| AĞRI | Evet Hayır |
| Gece ağrım var | _____ |
| Dayanılmaz ağrılarım var | _____ |
| Hareket ederken ağrım var | _____ |
| Yürürken ağrım var | _____ |
| Ayakta ağrım var | _____ |
| Devamlı ağrı içindeyim | _____ |
| Merdiven inip çıkarken ağrım var | _____ |
| Otururken ağrım var | _____ |
| FİZİKSEL AKTİVİTE | |
| Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum | _____ |
| Eğilmek benim için çok zor | _____ |
| Hiç yürüyemiyorum | _____ |
| Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum | _____ |
| Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum | _____ |
| Giyinmede güçlüğümlerim var | _____ |
| Uzun süre ayakta duramıyorum | _____ |
| Sokakta yürümek için yardım gerekiyor | _____ |
| YORGUNLUK | |
| Her zaman yorgunum | _____ |
| Her şey benim için gayret gerektiriyor | _____ |
| Hiç enerjim yok | _____ |
| UYKU | |
| Uyku ilacı alıyorum | _____ |
| Sabah erken saatte uyanıyorum | _____ |
| Gece uykum kaçıyor | _____ |
| Uyumakta güçlük çekiyorum | _____ |
| Gece uykum çok kötü | _____ |

| | Evet | hayır |
|---|-------|-------|
| SOSYAL İZOLASYON | | |
| Kendimi yalnız hissediyorum | _____ | _____ |
| İnsanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum | _____ | _____ |
| Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum | _____ | _____ |
| İnsanlara ayakbağı olduğumu düşünüyorum | _____ | _____ |
| İnsanlarla geçinemiyorum | _____ | _____ |
| EMOSYONEL REAKSİYONLAR | | |
| Olaylar beni zorluyor | _____ | _____ |
| Beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum | _____ | _____ |
| Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum | _____ | _____ |
| Günler zor geçiyor | _____ | _____ |
| Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum | _____ | _____ |
| Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum | _____ | _____ |
| Endişelerim gece uyumama engel oluyor | _____ | _____ |
| Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum | _____ | _____ |
| Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum | _____ | _____ |

Ek-10: Beck Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir

1.

| | |
|--|---|
| Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum | 0 |
| Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. | 1 |
| Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım bundan kurtulamıyorum. | 2 |
| O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum. | 3 |

2.

| | |
|--|---|
| Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. | 0 |
| Gelecek hakkında karamsarıyım. | 1 |
| Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. | 2 |
| Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor. | 3 |

3.

| | |
|--|---|
| Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum. | 0 |
| Çevremdeki bir çok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum. | 1 |
| Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum. | 2 |
| Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum. | 3 |

4.

| | |
|--|---|
| Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. | 0 |
| Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum. | 1 |
| Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor. | 2 |
| Herşeyden sıkılıyorum. | 3 |

5.

| | |
|---|---|
| Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. | 0 |
|---|---|

| | |
|--|---|
| Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. | 1 |
| Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. | 2 |
| Kendimi her zaman suçlu hissediyorum. | 3 |
| 6. | |
| Kendimden memnunum. | 0 |
| Kendi kendimden pek memnun değilim. | 1 |
| Kendime çok kızıyorum. | 2 |
| Kendimden nefret ediyorum. | 3 |
| 7. | |
| Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. | 0 |
| Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi-kendimi eleştiririm. | 1 |
| Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum. | 2 |
| Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum. | 3 |
| 8. | |
| Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok. | 0 |
| Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapamıyorum. | 1 |
| Kendimi öldürmek isterdim. | 2 |
| Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm. | 3 |
| 9. | |
| Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor | 0 |
| Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. | 1 |
| Çoğu zaman ağlıyorum. | 2 |
| Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum. | 3 |
| 10. | |
| Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim. | 0 |
| Eskisine kıyasla kolay kızıyor ya da sinirleniyorum. | 1 |
| Şimdi hep sinirliyim. | 2 |

| | |
|---|----------|
| Bir zamanlar beni sınırlendiren şeyler beni şimdi hiç sınırlendirmiyor. | 3 |
| 11. | |
| Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim | 0 |
| Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum. | 1 |
| Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim. | 2 |
| Hiç kimseyle görüşüp konuşmak istemiyorum | 3 |
| 12. | |
| Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum. | 0 |
| Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. | 1 |
| Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum. | 2 |
| Artık hiç karar veremiyorum. | 3 |
| 13. | |
| Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum. | 0 |
| Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor. | 1 |
| Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum. | 2 |
| Kendimi çok çirkin buluyorum. | 3 |
| 14. | |
| Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. | 0 |
| Birşeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor. | 1 |
| Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor. | 2 |
| Hiçbirşey yapamıyorum. | 3 |
| 15: | |

| | |
|--|---|
| Her zamanki gibi uyuyabiliyorum. | 0 |
| Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum. | 1 |
| Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum. | 2 |
| Her zamankinden daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum. | 3 |

16.

| | |
|--|---|
| Her zamankinden daha çok yorulmuyorum. | 0 |
| Her zamankinden daha çok yoruluyorum. | 1 |
| Yaptığım hemen herşey beni yoruyor. | 2 |
| Kenimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum. | 3 |

16.

| | |
|---------------------------------|---|
| İştahım her zamanki gibi. | 0 |
| İştahım eskisi kadar iyi değil. | 1 |
| İştahım çok azaldı. | 2 |
| Artık hiç iştahım yok. | 3 |

17.

| | |
|---------------------------------|---|
| Son zamanlarda kilo vermedim. | 0 |
| İki kilodan fazla kilo verdim. | 1 |
| Dört kilodan fazla kilo verdim. | 2 |
| Altı kilodan fazla kilo verdim. | 3 |

18.

| | |
|---------------------------------|---|
| Son zamanlarda kilo vermedim. | 0 |
| İki kilodan fazla kilo verdim. | 1 |
| Dört kilodan fazla kilo verdim. | 2 |
| Altı kilodan fazla kilo verdim. | 3 |

19.

| | |
|---|---|
| Sağlığım beni endişelendirmiyor. | 0 |
| Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor | 1 |
| Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor. | 2 |
| Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum. | 3 |

20.

| | |
|---|---|
| Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim. | 0 |
| Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim. | 1 |
| Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim. | 2 |
| Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim. | 3 |

21.

| | |
|---------------------------------------|---|
| Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor. | 0 |
| Cezalandırılabileceğimi seziyorum. | 1 |
| Cezalandırılmayı bekliyorum. | 2 |
| Cezalandırıldığımı hissediyorum. | 3 |