

T.C.
ÇANAKKALE ON SEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
TOLL-LIKE 4 RESEPTÖR GEN MUTASYONU VE
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül SARGIN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ayla AKBAL

Çanakkale/2014

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
TOLL-LIKE 4 RESEPTÖR GEN MUTASYONU VE
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül SARGIN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ayla AKBAL

Çanakkale/2014

Bu araştırma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2013-98 Proje
Kodu ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Arş.Gör.Dr.Betül ÇAKIR SARGIN'ın Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/06/2014

TEZ KONU BAŞLIĞI
Ankilozan Spondilit Hastalarında Toll-Like 4 Reseptör Gen Mutasyonu ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Ayla AKBAL

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Yrd.Doç.Dr.Ayla AKBAL

Yrd.Doç.Dr.Adem KARACA

Yrd.Doç.Dr.Ferhat GÖKMEN

İmzası

.....

.....

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 25.106./2014 tarih ve 2014/18 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
ÇOMÜ Tıp Fakültesi
DEKAN

TEŐEKKÖRLER

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, her aşamada yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocam, tez danışmanım ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız Sayın Yard. Doç. Dr. Ayla AKBAL' a,

Tezin her aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve hoşgörülerinden faydalandığım değerli hocalarım Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Yard. Doç. Dr. Coşkun ZATERİ, Sayın Yard. Doç. Dr. Ferhat GÖKMEN, Sayın Yard. Doç. Dr. Yılmaz SAVAŐ ve Sayın Yard. Doç. Dr. Hatice REŞORLU' ya, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR ve öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fatma SILAN' a; Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Coşkun BAKAR' a,

Mesai saatleri ile nöbetlerimi paylaştığım değerli asistan, hemşire, fizyoterapist arkadaşlarım ile servis ve hastane personeline,

Her zaman yanımda, bana her konuda destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Betül SARGIN

Çanakkale, 2014

ÖZET

Giriş: Ankilozan Spondilit (AS) kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalık olup izleminde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. İnflamatuvar hücrelerden salınan TLR ligandları, otoimmün hastalıkların başlaması veya ilerlemesine neden olabilir. Artmış TLR ekspresyonu klinik inflamatuvar belirteçler ile ilişki içindedir. Fakat bu konuyla ilgili az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın amacı, AS hastalarında Toll-Like 4 reseptör (TLR-4) gen mutasyonu ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya, 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan 41 hasta ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yorgunluk düzeyleri ve yaşam kalitesi sedimantasyon, CRP, BASFI, BASDAI, BASMI, BASRI, FSS Questionnaire, HAQ ve SF-36 ile değerlendirildi. TLR-4' ün G ve A alleleri gerçek zamanlı PCR analizi ile belirlendi. SPSS 19.0 istatistik programında, Kolmogorov-Smirnov, Student-t, Mann-Whitney U testi ve Ki-Kare analizi yapıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: AS tanılı 41 hastanın yaş ortalaması $40,24 \pm 9,44$ yıl, 41 sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $40,76 \pm 8,41$ yıldır. Hasta grubunda; BASMI skoru ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) ve pozitif ($r = 0,473$) korelasyon saptandı. Hastaların 2 tanesinde heterozigot ve 1 tanesinde homozigot mutasyon vardı. Hasta grubunda TLR-4 gen polimorfizmi kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak TLR-4 gen mutasyonu ile sedimantasyon, CRP değeri, BASFI, BASDAI, BASMI, BASRI-total ve BASRI-vertebra skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). TLR-4 gen mutasyonu olanlarda vitalite skoru ortalaması, TLR-4 gen mutasyonu olmayanlara göre daha yüksek saptandı ($p < 0,05$).

Tartışma: AS' li hastalarda TLR-4 gen polimorfizmi kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Fakat bu polimorfizmin hastalık şiddeti ile ilişkisi olmadığını gördük. Daha fazla hasta sayısı ve daha aktif dönemdeki hastaların alındığı çalışmalarla ilişkinin daha iyi değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Hastalık aktivitesi, Toll-Like 4 reseptör

ABSTRACT

Objective: Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic, systemic inflammatory disease and whether there are many methods used for monitoring. TLR ligands that were released from inflammatory cells may result onset or progression of autoimmune diseases. Increased TLR expression is correlated with clinical inflammatory markers. But there are few studies on this topic. The aim of our study is to determine relationship between with Toll-Like receptor-4 (TLR-4) mutation and disease activity in patients with AS.

Materials and Method: 41 patients diagnosed as AS with 1984 Modified New York criteria and 41 healthy volunteers as a control group were enrolled this study. Disease activity, functional status, quality of life, fatigue levels and sedimentation, CRP, BASFI, BASDAI, BASMI, BASRA, the FSS Questionnaire, HAQ and SF-36 were evaluated. TLR-4 the G and A alleles were determined by real-time PCR analysis. Kolmogorov-Smirnov, Student-t, Mann-Whitney U test and Chi-square analysis was performed with SPSS 19.0 statistical program, and $p < 0,05$ was considered as statistically significant.

Results: The mean age of the 41 patients with AS 40.24 ± 9.44 years, the mean age of 41 healthy control group was 40.76 ± 8.41 years. In the patient group; it's found that there was statistically significant ($p < 0,05$) and positive ($r = 0.473$) correlation between BASMI and CRP. Two of patients had heterozygous and one of them had homozygous mutation. TLR-4 gene polymorphism was higher in patients group compared with control group. However, there were no statistically significant differences between TLR-4 gene mutation with sedimentation, CRP, BASFI, BASDAI, BASMI, BASRA and BASRA of-the-spine, total scores ($p > 0,05$). The average score of vitality were significantly higher in the patients with TLR-4 gene mutations than those in patients without TLR-4 gene mutations ($p < 0,05$).

Conclusion: TLR-4 gene polymorphism was found higher in patients with AS compared with control group. However, this polymorphism is not associated with disease severity. We believe that it will be better study with more number of patients and more patients in the active period.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, disease activity, Toll-like receptor 4

İÇİNDEKİLER

İç kapak.....	i
Teşekkür.....	ii
Özet ve anahtar sözcükler	iii
Abstract ve key words	iv
İçindekiler.....	v
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	vii
Şekil ve tablolar dizini.....	viii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Ankilozan Spondilit	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyopatogenez	2
2.1.3. Tanı Kriterleri	4
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.5. Fizik Muayene	9
2.1.6. Ektra-artiküler Bulgular.....	10
2.1.7. Radyolojik Bulgular	11
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.9. Tedavi.....	12
2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	17
2.1.11. Prognoz.....	18
2.2. Toll-Like Reseptör	18
3. Gereç ve Yöntem	23
3.1.Çalışma Grubu.....	23
3.2. Araştırmanın Tipi.....	24
3.3.Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan indeksler.....	24
3.4. TLR-4 Mutasyon Ölçümü.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26
4. Bulgular	27
5. Tartışma	39
6. Sonuçlar.....	43

7. Kaynaklar54
8. Ekler56
Ek 1: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ).....	56
Ek 2: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI).....	57
Ek 3: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI).....	58
Ek 4: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI).....	59
Ek 5: Yorgunluk Şiddet Ölçeği Anketi (FSS).....	60
Ek 6: Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ).....	61
Ek 7: Sağlık Değerlendirme Anketi-SpA (HAQ-S).....	62
Ek 8: Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36).....	63

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
AS	Ankilozan Spondilit
MHC	Major histokompatibilite
ASAS	Assessments in Ankylosing Spondylitis
ESSG	The European Spondyloarthritis Study Group
MR	Manyetik rezonans
NSAİİ	Non-steroid antiinflatuar ilaç
CRP	C-reaktif protein
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	The European League Against Rheumatism
VAS	Vizüel analog skala
BASDAI	Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath AS Fonksiyonel İndeksi
DFI	Dougados Fonksiyonel İndeksi
BAS-G	Bath AS Global Değerlendirme Skoru
MASES	Maastricht AS Entesit Skoru
HAQ-S	Hastalık Değerlendirme Anketi
AS-AIMS2	Ankylosing spondylitis-Arthritis Impact Measurement Scale
SF-36	Kısa Form (Short 15 form) 36
AS-QoL	Ankylosing Spondylitis-Quality of Life Questionnaire
BASRI	Bath AS Radyoloji İndeksi
SASSS	Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns
TLR	Toll-like reseptör
MD-2	Miyeloid farklılaşma faktörü-2
IRAK	IL-1R ilişkili kinaz
NF-Kb	Nükleer faktör kappa-beta
SLE	Sistemik lupus eritematozis
RA	Romatoid artrit

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Roma Ankilozan Spondilit Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.2: New York Ankilozan Spondilit Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.3: Modifiye New York Ankilozan Spondilit Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.4: Amor Spondioartropati Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.5: ESSG' ye (The European Spondyloarthropathy Study Group) göre inflamatuvar bel ağrısı tanı kriterleri

Tablo 2.6: ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis)/ EULAR tedavi önerileri

Tablo 2.7: Ankilozan spondilit hastalarında kullanılan NSAİİ, yarılama süresi ve artrit için onaylanmış günlük en yüksek dozlar

Tablo 2.8: Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ASAS önerileri

Tablo 2.9: TLR-4'ün eksprese edildiği hücre tipleri, ligandları ile sentezini indüklediği sitokinler

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik bulgular

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması, boy, kilo ve VKİ dağılımı

Tablo 4.3: Hasta grubunda eşlik eden hastalık grubuna göre vakaların dağılımı

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

Tablo 4.5: AS ölçüm indeksleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki

Tablo 4.6: BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-vertebra skorları ile sedimantasyon ve CRP arasındaki korelasyon

Tablo 4.7: FSS, HAQ, HAQ-S, MCS ve PCS skorları ile sedimantasyon ve CRP arasındaki korelasyon

Tablo 4.8: Hasta grubunda sakroiliak kompresyon, Mennel ve Gaenslen's testi dağılımı

Tablo 4.9: Hasta grubunda AS ile ilişkili ölçümlerin dağılımı

Tablo 4.10: Hasta ve kontrol grubunda TLR-4 gen mutasyon sıklığı

Tablo 4.11: TLR-4 gen mutasyonu ile sedimantasyon ve CRP değerleri arasındaki ilişki

Tablo 4.12: Hasta grubunda TLR-4 gen mutasyonu ile HLA-B27 arasındaki ilişki

Tablo 4.13: TLR-4 gen mutasyonu ile periferik eklem bulguları ile entezit bölgeleri palpasyonu arasındaki ilişki

Tablo 4.14: Hasta grubunda AS ile ilişkili ölçümler ile TLR-4 gen mutasyonu arasındaki ilişki

Tablo 4.15: TLR-4 gen mutasyonu ile hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde kullanılan testler arasındaki ilişki

Tablo 4.16: TLR-4 gen mutasyonu ile FSS, HAQ ve HAQ-S arasındaki ilişki

Tablo 4.17: Hasta grubunda SF-36 yaşam kalitesi ölçeği dağılımı

Tablo 4.18: TLR-4 gen mutasyonu ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametreleri arasındaki ilişki

Şekil-1: Toll-like reseptör-4 ve sinyal yolu

Grafik 1: MCS skoru ile sedimantasyon arasındaki regresyon eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalık olup, iskelet sisteminin özellikle aksiyel eklemlerinde hareket kısıtlılığı yapar. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Seronegatif spondiloartropatilerin prototipidir. Klinik bulguları geç adolesan dönemde ortaya çıkar. Sıklıkla erkeklerde ve 30'lu yaşlarda gözlenir. Başlangıç yaşı %90 oranında 15-40 yaş aralığı olup, ortalama görülme yaşı 28,3' tür (1-3).

AS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörler ile enfektif ajanlar suçlanmaktadır. AS, genetik eğilimli bireylerde, çevresel faktörlere karşı oluşan bağışıklık sistemi yanıtlarının tetiklenmesi sonrasında gelişmektedir (2). İskelet sisteminde en erken tutulum sakroiliak eklemdedir. Eklem aralığındaki inflamasyon ile ileri dönemdeki ankiloz hareket kısıtlılığını oluşturur. Ankiloz oluşumu ile omurganın hareketi kısıtlanır ve iskelet sisteminde şekil bozuklukları oluşur (4).

Hastaların büyük kısmında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri artmıştır (5). Ancak AS 'li hastalarda ESH ve CRP ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki RA' da olduğu gibi net değildir (6,7). Hastalık izleminde kullanılan ve güvenilirlikleri tartışılan birçok yöntem vardır. Klinik olarak oksiput-duvar, el-yer mesafesi ya da göğüs ekspansiyonu ölçülerek AS aktivitesi değerlendirilebilir. İnflamatuvar hücrelerden salınan TLR ligandları, TLR sinyal yolunu aktive eder. Aktive olan sinyal yolu ile sitokin, büyüme faktörleri ile antiapoptotik proteinler eksprese olur (8-10). Genlerin aktivasyonu ile TNF-alfa IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 vb. sitokinler ile diğer bazı proinflamatuvar sitokinler aktive olur (8). İnflamatuvar hücrelerden salınan TLR ligandları, otoimmün hastalıkların başlaması veya ilerlemesine neden olabilir. RA, SLE gibi otoimmün hastalıklar ile Alzheimer hastalığında TLR' nin ekspresyonu ile etkilerini değerlendiren ve patogeneizde rolü olduğunu gösteren birçok çalışma bildirilmiştir (11-13). Fakat AS hastalarında Toll-Like 4 reseptör (TLR-4) gen mutasyonu ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın amacı, AS hastalarında Toll-Like 4 reseptör (TLR-4) gen mutasyonu ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

Ankilozan Spondilit (AS) kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalık olup, iskelet sisteminin özellikle aksiyel eklemlerinde hareket kısıtlılığı yapar. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Seronegatif spondiloartropatilerin prototipidir. Klinik bulguları geç adolesan dönemde ortaya çıkar. Sıklıkla erkeklerde ve 30'lu yaşlarda gözlenir. Başlangıç yaşı %90 oranında 15-40 yaş aralığı olup, ortalama görülme yaşı 28,3' tür (1-3).

2.1.1. Epidemiyoloji

Ankilozan Spondilitin insidansı coğrafik bölge ve etnik gruplara göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde AS insidansı 100,000' de 6,6 bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara göre 3-5 kat daha fazla görülür. Etnik gruplara göre AS sıklığı %0,52-0,55 arasında değişmektedir (1). Prevalans insidansda olduğu gibi coğrafik bölge ve etnik gruplara göre değişmekte ve HLA-B27 pozitifliği ile orantılı olarak artmaktadır (3,14). Önen ve arkadaşlarının İzmir ve çevresinde yaptığı çalışmada AS' nin prevalansı erkeklerde %0,54, kadınlarda ise %0,44 olarak saptanmıştır (15).

2.1.2. Etyopatogenez

AS'nin etyopatogenezini net olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörler ile enfektif ajanlar suçlanmaktadır. AS, genetik eğilimli bireylerde, çevresel faktörlere karşı oluşan bağışıklık sistemi yanıtlarının tetiklenmesi sonrasında gelişmektedir (2).

Hastalık için genetik risk % 16-50 olup, rolü kesin belirlenen tek gen HLA-B27' dir. Major histokompatibilite-1 (MHC) geni 6.kromozom üzerinde bulunan ve iki polipeptid grubundan oluşan bir glikoproteindir (16-18). Tüm çekirdekli hücrelerde bulunan bu yapının görevi, hücre içindeki antijenlerin hücre yüzeyinde tanınmasını sağlamaktır. Hücre yüzeyinde tanımlanan antijenler CD 8 pozitif T hücrelerince tanınmakta ve immun sistem işlevini sürdürmektedir. MHC-1; α 1, α 2, α 3 ve β -2 mikroglobulin gruplarından oluşur. HLA-B27 ise HLA-B grubunun bir allelidir.

Etyopatogenezde HLA-B27 yapısının bozulması ve bozulan yapının CD4 pozitif hücreler tarafından tanınması bulunmaktadır (17). Protein yıkımı ile oluşan peptidler HLA-B27 ile birlikte T hücrelerine sunulmaktadır. Bu genin en sık rastlanan alt tipi HLA-B2705' dir. Avrupa'da HLA-B2707, Yahudilerde en sık HLA-B2702 görülürken, Japonya'da ise en sık HLA-B2704 alt tipi görülür (6,14). HLA-B27 populasyonun % 1,4-8' inde bulunur. HLA-B27 pozitif olan erişkinlerde AS gelişme sıklığı; sağlıklı bireyler için %2 iken AS' li hastaların 1. derece yakınlarında bu oran %10-30' dur. AS' li hastaların %90'ında HLA-B27 pozitifdir (6,16). Monozigotlarda AS görülme oranı %75 iken, dizigotlarda bu oran % 27' dir. Ayrıca, HLA-B27 dışında kromozom 22'nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6, kromozom 1p, 2q, 9q birçok genin de AS patogenezinde rolü olduğu bildirilmiştir (16, 19). X kromozomu ile ilgili bir bölge tanımlanmamıştır (20).

Endoplazmik retikulumda HLA-B27' nin yapısının bozulması hücresel strese yol açabilir. Bozulan yapı proinflamatuvar sitokin gibi davranarak immun sistemi tetiklemektedir (21). HLA-B27, etyopatogenezde otoantijen olarak rol alabilir. Buna göre sitotoksik T hücreleri HLA-B27' yi hedef alarak AS' ye yol açabilir (22). Diğer bir teori ise başka artritogenik mikroorganizmaların HLA-B27 pozitif sitotoksik T hücrelerine bağlanarak hastalığa yol açmasıdır (23). Artrojenik peptidler HLA-B27' de yer alan B cebine bağlanmaktadır (17). Bağlanan peptidler HLA- B27' nin stabilitesini bozarak hataya yol açmaktadır. Hatalı molekül ise proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar (24,25).

Bazı HLA-B27 bölgeleri bakterilerdeki proteinler ile benzerlik göstermektedir. AS' li hastalarda özellikle Klebsiella suçlanmıştır. Klebsiella ile HLA-B27' nin bazı antijen bağlayıcı bölgeleri arasında moleküler benzerlik vardır. Anti Klebsiella antikorları özellikle periferik artritli olgularda saptanmıştır. AS hastalarında Klebsiella' ya karşı spesifik antikor bulunmuştur (6). Bunun dışında Escherichia coli' ye karşı da spesifik immunglobin artışı saptanmıştır (26). İnflamasyon dışında intestinal bakteri, intestinal geçirgenlik artışının da rolü vardır. Periferik eklem tutulumu olan AS' li hastalarda intestinal inflamasyon saptanmıştır (27). İntestinal T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması ile inflamasyon ilerlemektedir (6).

AS' li olgularda fazla miktarda eksprese olan TNF- α , IL-2 ve IFN- γ ekspresyonunda soruna yol açmaktadır (28). Tedavide kullanılan TNF- α bloke edici ajanlar ile bozulan Th1 yanıtları düzelmektedir. Makrofaj, CD4 ve CD8 pozitif T hücreleri ile sitokinlerden özellikle TNF- α ' nın AS' nin etyopatogenezde rolü fazladır (29).

2.1.3. Tanı Kriterleri

Tanı amacıyla Roma, New York, Modifiye New York, Amor kriterleri ile aksiyel spondilartropatilerin sınıflandırılması için 2009 yılında inflamatuvar bel ağrısı eksperlerinin tanımladığı ASAS gibi kriterler bulunmaktadır (18). İlk olarak 1961 yılında AS' yi tanımlayan Roma kriterleri yayınlanmıştır.

Roma AS sınıflama kriterlerine göre kesin AS tanısı için grade 3-4 bilateral sakroileit ve en az bir klinik kriter veya en az 4 klinik kriter olması gerekmektedir (Tablo 2.1). Ancak Roma kriterlerinin kullanımı ile hafif seyirli veya erken evre AS atlanabilmektedir (18,30).

Tablo 2.1: Roma Ankilozan Spondilit Sınıflama Kriterleri

Klinik kriterler
Üç aydan fazla sebat eden ve istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve sertlik
Torakal bölgede ağrı ve sertlik
Lomber omurgada hareket kısıtlılık
Göğüs ekspansiyonunda azalma
İritis öyküsü veya varlığı
Radyolojik kriterler
Röntgenografik olarak Bilateral AS' ye özgü SİE Değişikliklerinin Olması

New York AS sınıflama kriterlerine göre kesin AS tanısı için en az bir klinik kriter ile birlikte grade 3-4 bilateral sakroileit, grade 3-4 unilateral veya grade 2 bilateral sakroileit ile birlikte ilk klinik kriter veya ikinci ve üçüncü klinik kriterler gerekir. Bu sınıflamada klinik ve radyolojik kriterler bulunmaktadır (Tablo 2.2). Olası AS tanısı için grade 3-4 sakroileit ve klinik kriterlerin yokluğu gerekir. Erken evre ve hafif form AS için bu kriterlerin yetersiz olduğu görülmüştür (30,31).

Tablo 2.2: New York Ankilozan Spondilit Sınıflama Kriterleri

Lomber omurganın 3 planda hareket kısıtlılığı öne fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon
Dorsolomber bileşke veya lomber omurgada ağrı veya ağrı öyküsü
Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonun 2,5 cm ve altında olması
Radyografilerin gradelenme
0: Normal I: Şüpheli (minimal düzensizlik bulanıklaşma, skleroz) II: Minimal (I + erozyon ve sklerozda artma) III: Orta (II + skleroz ve erozyonda artma, eklem aralığında daralma ve obliterasyon) IV: Ağır (total ankiloz)

Erken ve hafif formları olan AS için diğer kriterlerde olduğu gibi Modifiye New York sınıflama kriterleri de yetersiz kalmaktadır (30,31). Kesin AS tanısı için unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2-4 sakroileit ve herhangi bir klinik kriter yeterlidir. Üç klinik kriter varlığı veya radyolojik kriterlerin klinik kriterler olmaksızın varlığı durumunda ise olası AS söz konusudur (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Modifiye New York Ankilozan Spondilit Sınıflama Kriterleri

Klinik Bulgular
En az üç aydır var olan egzersiz ile düzelen, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsine göre normal değerlerin altında olması
Radyolojik Bulgular
Bilateral Grade 2-4 Sakroileit Unilateral Grade 3-4 Sakroileit

Amor kriterlerinde puanlama ön planda olup, tüm kriterlerden toplamda en az 6 puan olması spondilartropati olarak düşünülür (Tablo 2.4). Amor kriterleri geniş kapsamlı olup, klinik uygulamalar için daha uygundur.

Asıl amacı hastalığın klasifikasyonu olsa da tanı için de yararlıdır. AS tanısındaki sensitivitesi %85 ve spesifitesi %90 olarak bildirilmiştir (32).

Tablo 2.4: Amor Spondioartropati Sınıflama Kriterleri

Klinik Semptomlar veya Öykü	Puan
Bel veya sırtta gece ağrısı/tutukluk	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Yerdeğiştiren gluteal ağrı	2
Sosis parmak (el veya ayak parmağı)	2
Topuk ağrısı veya entezopatik ağrı	2
İritis	2
Artrit başlangıcından önceki 1 ay içerisinde nongonokoksik üretrit veya servisit	1
Artrit başlangıcından 1 ay önce diyare	1
Psoriasis balanit veya İnflamatuvar barsak hastalığı	2
Radyolojik Bulgu	
Sakroileit (Bilateral evre 2 veya unilateral evre 3)	2
Genetik Altyapı	
HLA-B27 pozitifliği ve/veya AS, reaktif artrit, üveit, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığı aile öyküsü	2
Tedaviye Yanıt	
NSAİİ ile 48 saat içinde belirgin düzelme veya ilaç kesilince ağrının tekrarı	2

ESSG (The *European Spondyloarthritis Study Group*) çalışma grubunun AS sınıflama kriterlerinde inflamatuvar spinal ağrı/sinovite (asimetrik alt ekstremite ağırlıklı) ek olarak; yer değiştiren gluteal ağrı, entezopati, sakroileit, pozitif aile öyküsü, artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde üretrit/servisit/diyare, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı olması bulunmaktadır. ESSG' nin AS için sensitivitesi % 75, spesifitesi ise %87' dir (33).

ESSG çalışma grubunun AS sınıflama kriterlerinde kullandığı inflamatuvar spinal ağrı tanımı için 5 kriter belirlemiş ve bu kriterlerin 4'ünün olması gerektiğini vurgulamıştır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: ESSG' ye (The *European Spondyloarthritis Study Group*) göre inflamatuvar bel ağrısı tanı kriterleri

Bel, sırt veya servikal bölgede geçmişte veya halen mevcut ve sinsi başlangıç
45 yaşından önce
Egzersizle düzelen
Sabah tutukluğunun eşlik ettiği
En az 3 aydır devam eden ağrı

ESSG çalışma grubuna göre sinovit; geçmişte oluşmuş veya halen mevcut asimetrik artrit veya alt ekstremite ağırlıklı artritini, aile öyküsü ise birinci veya ikinci derecede yakınlarda ankilozan spondilit, psoriasis, akut üveit, reaktif artrit veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi hastalıklardan herhangi birisinin öyküsünün bulunmasını tarif etmektedir. Psoriasis, geçmişte veya halen mevcut olmalı ve hekim tarafından tanı konulmalıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı geçmişte veya halen mevcut olan crohn veya ülseratif koliti kapsar. Tanı hekim tarafından konulmuş ve radyografik veya endoskopik olarak onaylanmış olmalıdır. Akut diyare; artrit gelişiminden önceki 1 ay içerisinde olan diyare öyküsünü, üretrit ise artrit gelişiminden önceki 1 ay içerisinde oluşmuş nongonokoksik üretrit veya servisiti tarif etmektedir.

İnflamatuvar karakterde bel ağrısı tanısı için Calin ve Berlin kriterleri de kullanılabilir. Calin kriterine göre inflamatuvar bel ağrısı; 40 yaşın altında başlangıç, 3 aydan uzun süren, sinsi başlangıcı olan, sabah tutukluğu ile ilişkili

ve egzersiz ile düzelmenin olmadığı 5 kriterden 4' ünün pozitifliğini karşılamalıdır (34). Berlin kriterine göre egzersizle düzelmeyen, gecenin bir yarısında ağrıdan dolayı uyanma, kalça ağrısı ve 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğunun bulunduğu 4 kriterden 2' sinin pozitifliği inflamatuvar bel ağrısı olarak tanımlanır (35).

Aksiyel spondilartropatilerin sınıflandırılmasında 2009 yılında inflamatuvar bel ağrısı eksperlerinin tanımladığı ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) kriterleri kullanılır (36).

Üç ay ve daha uzun süreli bel ağrısı ve başlangıç yaşı 45' in altında olan hastalar ve görüntülemelerde sakroileit ile SPA bulgusu veya HLA-B27 pozitif olup SPA bulgusunun eşlik ettiği hastalar tarif edilmektedir. ASAS kriterlerine göre inflamatuvar bel ağrısı; 3 aydan uzun süren, 40 yaşından önce, sinsi başlangıçlı, egzersizle düzelen, istirahat ile düzelmeyen ve gece ağrı ile uyanmanın eşlik ettiği 5 kriterden en az 4' ünün varlığında söz konusu olmaktadır. Artrit; geçmişte veya halen mevcut olan ve doktor tarafından tanı konulan aktif sinovit varlığını, aile geçmişi ise birinci veya ikinci derecede yakınlarda ankilozan spondilit, psoriasis, akut üveit, reaktif artrit veya inflamatuvar barsak hastalıklarından herhangi birisinin bulunması anlamına gelmektedir. Geçmişte veya halen mevcut olan aşil tendon yapışma bölgesi veya plantar fasiada muayene sırasında oluşan spontan ağrı veya hassasiyet entozopati olarak değerlendirilir.

Sırt ağrısının tam doz non-streoid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alımından 24-48 saat sonra devam etmemesi ve kişinin kendisini daha iyi hissetmesi NSAİİ' ye iyi yanıt olduğunu gösterir. Manyetik rezonans (MR) görüntülerinde aktif yada akut inflamasyon SPA ile ilişkili sakroileit için oldukça fazla fikir vericidir. X-ray görüntülemesinde sakroileit modifiye New York kriterlerine göre bilateral grade 2-4 yada unilateral grade 3-4 sakroileit olarak tanımlanmıştır. MR' da ise sakroiliak eklemlerin aktif inflamatuvar lezyonları olan kemik iliği ödemi ve osteitis SPA ile ilişkili sakroileiti tanımlamaktadır.

2.1.4. Klinik Bulgular

AS genellikle sinsi başlangıçlı olup erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Ağrı inflamatuvar karakterde, hareket ile düzeliyor istirahat ile artmaktadır. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ya da subfebril ateş görülebilir (4,5).

İskelet sisteminde en erken tutulum sakroiliak eklemedir. Eklem aralığındaki inflamasyon ile ileri dönemdeki ankiloz hareket kısıtlılığını oluşturur. Hastalık ilerledikçe postür bozuklukları meydana gelebilir. Ankiloz oluşumu ile omurganın hareketi kısıtlanır ve iskelet sisteminde şekil bozuklukları oluşur. Lomber lordoz düzleşir, lordozun kaybı ile kifoz gelişir (4,5).

AS' de periferik eklem tutulumu daha az görülmektedir. Periferik eklem tutulumunda hastalık daha şiddetli olabilir (37). Omuz ve kalça eklemleri sık, atlantookspital subluksasyon ise daha az sıklıkta görülür. Diğer eklem tutulumları genellikle asimetrik, geçici ve noneroziv özelliktedir.

Kalça ve omuz eklemlerinin tutulumu ile eklem aralığı daralır ve bazen de ankiloz gelişebilir (4). Eklem aralığındaki daralma simetriktir. Kalça eklemlerinin tutulumu ile fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Sonuç olarak hastalar dik durmak için dizlerini fleksiyon pozisyonuna getirir (38). Atlantoaksiyel subluksasyon, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu ve spinal stenoz nörolojik bulgulara yol açabilir (38).

Entezit, tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerlerinde olan inflamasyondur. Entezit, Seronegatif Spondilartropatilere özgü bir bulgudur. Özellikle aşil tendonu ve plantar fasianın entezis yerleri, interkostal kas bağlantıları, kostokondral bileşkeler, krista iliaka ve tibial tüberkülda ağrı ve duyarlılık olabilir (38).

2.1.5. Fizik Muayene

Sakroiliak eklemler; sakroiliak, pelvik kompresyon, Faber testi, Mennel yada Gaenslen's testi ile değerlendirilebilir. Ancak bu testler sakroileit için spesifik değildir (4). Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır (1,3). Faber testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemden ağrı meydana gelir. Mennel testinde yan yatan hastadan aşağıdaki dizini fleksiyonda tespit etmesi istenir yukarıdaki bacak kalçadan ekstansiyona getirilir. Sakroiliak eklemden ağrı olması testin pozitif olması anlamına gelir. Gaenslen's testinde sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiperekstansiyona getirilir.

Schober testi intervertebral eklem hareketlerini göstermek için kullanılır. Bu testte, beşinci lomber vertebranın spinöz çıkıntısının 5 cm alt ve 10 cm üstü işaretlenir. Hasta dizlerini bükülmeden öne doğru eğilir. Eğilme sonrasında 5 cm'den az artışın olması mobilitedeki azalmayı göstermektedir (4,38). Mobilitedeki azalmanın gösterilmesi için dizler tam ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek el parmağı ile zemin arasındaki mesafe de ölçülebilir.

Lateral spinal fleksiyonda, topuklar ve sırt duvara yaslanır. Uyluğa işaret konulduktan sonra, hasta dizlerini bükmeden topuklarını kaldırmadan yana doğru eğilir. İkinci işaret konularak mesafe farkı kaydedilir. Sağ ve sol lateral spinal fleksiyon için iki ayrı denemenin en iyisi kaydedilir ve lateral spinal fleksiyon için sağ ve solun ortalaması hesaplanır (4,5).

Servikal omurga tutulumu için servikal rotasyon değerlendirilir veya tragus-duvar mesafesi ölçülür. Tragus-duvar mesafesi için topuklar ve sırt duvara dayanır. Çene ağız kapalıyken normal pozisyonundadır. Oksiput ile duvar, tragus ile duvar arasındaki mesafe ölçülür (4,5). Servikal rotasyonun değerlendirilmesi için hasta bir sandalyede dik oturur. Gonyometre başın tepe noktasına, buruna paralel olacak şekilde yerleştirilir. Boynun maksimal sola doğru döndürülmesini istenerek gonyometre ile takip edilir ve rotasyon sonrası sagittal plan ile yeni plan arasındaki açı kayıt edilir (5).

Göğüs ekspansiyonunun değerlendirilmesi için eller başın üzerinde veya dinlenme pozisyonuna alınır. Ölçüm 4. interkostal seviyeden ve önden yapılır. Maksimal inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark cm olarak hesaplanır (4,5).

Periferik eklem tutulumu bulgusu olarak da şiş ve hassas eklemler değerlendirilebilir.

2.1.6. Ektra-artiküler bulgular

AS' in en sık rastlanan eklem dışı tutulumu akut anterior üveittir. HLA-B27 pozitif hastalarda daha siktir. HLA-B27 negatif olan hastalarda başlangıç daha geç ve anterior üveit atağı daha azdır (39). Üveit dışında pitozis, episklerit, sklerit ve kornea ülseri görülebilir (40).

Pulmoner tutulum olan hastalarda öksürük, dispne ve hemoptizi olabilir. Hastalık akciğer parankiminin daha çok üst loblarını tutar ve parankimde

bilateral apikal fibrozis gelişebilir. Kostavertebral ve kostasternal eklemlerin tutulumu solunum ile ilgili sorunlar oluşturarak göğüs ekspansiyonunu azaltabilir. İncspiryum sınırlanabilir ancak solunum yetmezliği gelişmez. Göğüs ekspansiyonunu değerlendirmek için göğüs çevresi ölçülür. Derin incspiryum ve ekspiryum arasında fark olması anlamlı kabul edilmekle birlikte ölçümler yaşla birlikte azalmaktadır (41). İnterstisyel akciğer hastalığını saptamada yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi yararlıdır (4).

Kardiyovasküler sistem tutulumu nadir görülür, HLA-B27 pozitifliği eşlik eder. Klinik olarak aortit, aort kapak yetmezliği, dilatasyonu, miyokardit ve perikardit görülebilir (4).

Renal tutulumda böbrek fonksiyon testleri bozulur, artan inflamasyona bağlı olarak sekonder amiloidoz, Ig A nefropatisi ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir (42). Gastrointestinal sistem tutulumunda, asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar veya asemptomatik inflamatuvar barsak hastalığı bulunabilir (43).

Nörolojik sistemde, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, omurgada instabilite, disk lezyonları ve spinal stenoz görülebilir. Atlantoaksiyel subluksasyon ile sıklıkla servikal bölge kırıkları quadriplejiye yol açabilir. Kauda equina sendromu da diğer bir nörolojik sistem bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (44).

2.1.7. Radyolojik Bulgular

Sakroileit tanısında pelvis ön-arka grafisi kullanılmaktadır. Sakroileit genellikle çift taraflıdır ve en erken bulgulardan birisidir. Erken dönemde kırıkdağ, sinovya ve subkondral kemiğin inflamasyonu nedeni ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Bu görüntüyü, önce kırıkdağın daha ince olduğu eklem iliak tarafında, daha sonra sakral tarafında gelişen erozyonlar izler. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. Sakroiliak eklemden tam kemik ankilozu oluşabilir. Sakroileit şüpheli ise sakroiliak eklem oblik grafisi ya da Ferguson grafisi kullanılır (4).

Entezit, grafide kemik erozyonları ve saçaklanma olarak görünür (37). Kemiğin epifize yapıştığı fibrokırıkdağ yapıda tutulum gözlenir. Omurgada

erozyon, skleroz ve periostit kareleşme ile sonuçlanır. AS' de omurlardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Omurların normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz omurların kareleşmesine yol açar (37,38) .

Romanus lezyonları, vertebra köşelerinde olan sklerozunun direkt grafide parlak beyaz görünümüdür. Spondilodiskit (Anderson lezyonu) %1-28 oranında görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme ile diskit tanısı konulabilir. Ayrıca, spinal ligamentlerin kalsifikasyonu sonucu vertebra korpusları arasında sindesmofit köprüleri ile bambu kamışı veya demir yolu görünümü oluşabilir (4,38). Marjinal sindesmofitler, bilateral ve simetrik olup tutunma noktaları birbirini izleyen omur cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır.

Direkt grafide bir bulgu saptanmazsa kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı gösterilebilir. Sakroiliak eklem kemik sintigrafisi inflamasyonun aktif olduğu dönemde sakroileiti saptamada yardımcıdır (45).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Hastaların büyük kısmında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri artmıştır (5). Ancak AS 'li hastalarda ESH ve CRP ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki RA' da olduğu gibi net değildir. Kronik hastalık anemisi, trombositoz ve serum Ig A düzeylerinde hafif-orta derecede poliklonal artış saptanabilir. AS' li hastalarda antinükleer antikor negatif olup, %90 vakada HLA-B27 pozitifdir (6,7).

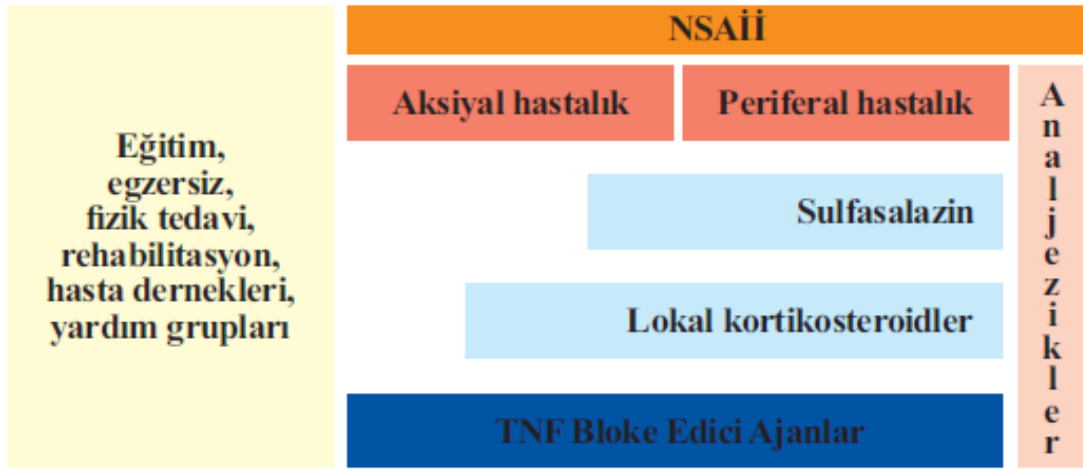
Solunum fonksiyon testlerinde vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede ise artma saptanır. Ancak hava akımı ölçümleri ve diffüzyon testleri normaldir (46).

2.1.9. Tedavi

AS tedavisinde amaç hastalığın progresyonunu azaltmak, fonksiyonel kapasitenin korunması ve düzeltilmesi ile yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır (2). Tedavinin temeli; hasta eğitimi, düzenli egzersiz, fizik tedavi yöntemleri ile birlikte uygun dozlarda medikal tedaviden oluşmaktadır (47). Hastalık ve tedavi konusunda bilgi verilmesi ile eğitim ve uyum tedavinin başarısı için önemlidir.

Tedavi farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemleri içermelidir. Nonfarmakolojik tedavi hasta eğitimi, düzenli egzersiz, balneoterapi, fizik tedavi modaliteleri, iş ve uğraş tedavisini içerir. Ankilozan spondilit için ASAS/EULAR tedavi önerileri Tablo 2.6’ da belirtilmiştir (48).

Tablo 2.6: ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis)/ EULAR tedavi önerileri



a) Hasta eğitimi

Hastalar; hastalığın gelişimi, evreleri ve tedavisi konularında bilinçlendirilmeli ve tedaviye aktif katılımı konusunda ikna edilmelidir. Literatürde AS’ de eğitimle ilgili yayın yetersizdir. AS tedavisinde hasta eğitiminin önemi büyüktür. Hastalar geleceğine dair belirsizlikten rahatsızlık duyarlar (49). Hastalığın seyrinde gelişen artrit yaşam kalitesini bozmaktadır. Bozulan yaşam kalitesi depresyona yol açabilir (50). AS tanısı konulduğu anda hasta eğitimi ile hastalık hakkında bilgi verilmelidir.

Hastanın uyumu uzun dönem tedavide başarı için en gerekli ve en önemli faktördür (47,49). Hasta kendine bakımı konusunda bilgilendirilirse motivasyonu artar ve anksiyetesi azalır (50). Yapılan bir çalışmada, kendine bakım ve psikolojik iyilik halinin sağlanmasının AS üzerine pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir (51).

b) AS tedavisinde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yöntemleri

Egzersiz tedavisinin amacı deformite gelişimini önlemek, eklem hareketliliğini sağlamak, ağrı ve tutukluğu gidermek olmalıdır (52). Egzersiz ağrının azalmasına ve eklem hareketliliğine yardımcı olur. Omurga hareket açıklığına yönelik germe, pulmoner ve kardiyak fonksiyonları geliştirmeye yönelik aerobik egzersizlerin yapılması önerilmektedir (53).

Boyun ve kalça gibi eklemler için kas güçlendirme egzersizleri, akciğer kapasitesi için solunum egzersizleri ve aerobik egzersizler yapılır. Ağır kifoza olan AS' li hastalar için koltuk değneği, servikal eklem sorunları için boyunluk kullanılabilir (51). Harekete yardımcı olmak için baston, koltuk değneği ve tekerlekli iskemle de kullanılabilir. Hastalarda eklem hareket açıklığını korumak için eklem hareket açıklığı egzersizleri yapılmalıdır. Egzersiz ile birlikte kas kuvveti ve kemik kitlesi artar, depresyon ve anksiyete azalır (50).

Kardiyovasküler sistem performansını arttırmak için yürüme, koşma ve yüzme gibi aerobik egzersiz yapılmalıdır. Egzersiz ile kalp atım hacmi ve sonucunda kalp debisi artar. Dinamik egzersiz ile oksijen tüketimine paralel kalp hızı da artar (47). Hastalar düzenli olarak spor yapmalı, ancak futbol ve basketbol gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır (51).

Pulmoner fonksiyonları geliştirici solunum egzersizleri göğüs ekspansiyonunu arttırıcı ve inspiratuar solunum kaslarına yönelik olmalıdır (46). Bu egzersizler, yaklaşık 20-30 dakika süreyle ve haftada 2-5 kez yapılmalıdır. Pulmoner fonksiyonların geliştirilmesi için üst ekstremiteler ve germe egzersizlerine yer verilmelidir.

Yüzeyel sıcak-soğuk uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi), analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar) gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının artırılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (49). Akut dönemde istirahat, analjezik akımlar ve yüzeyel soğuk uygulama, kronik dönemde yüzeyel sıcak uygulama, analjezik akımlar ve derin ısıtıcılardan faydalanılır (49,52).

c) Medikal Tedavi

Medikal tedavi için semptomları ve hastalığı kontrol eden ilaçlar kullanılmaktadır (48,53). NSAİİ ve analjezikler semptomları kontrol altına alan ilaçlardır. NSAİİ kullanımı ile semptomatik iyileşme sağlanmakta, sabah tutukluğu ve ağrı azalmakta ancak yapısal hasar devam etmektedir. NSAİİ ilaçlardan indometazin, diklofenak, naproksen kullanılabilir (54). AS' li hastalarda NSAİİ ilaçların etkinliğinin araştırılması için yapılan bir çalışmada Celekoksib (200mg/g), Ketoprofen (200mg/g) ve plasebo değerlendirilmiş ve hastaların VAS ve BASFI değerlerinin selekoksib ve ketoprofen grubunda belirgin azaldığı saptanmıştır (30).

AS tedavisinde önemli olan bu ilaçların ne kadar süre kullanılacağıdır. NSAİİ kullanımı ile hastalık kontrol altına alınamıyorsa verilen optimal doz, farklı dozlar ve yeterli süre ilaç kullanımı olup olmadığı gözden geçirilmelidir (53,54). Hasta optimal doza dirençli hale geldiğinde, inatçı eklem tutulum olduğunda, hastalıkta hızla ilerleme görüldüğünde ya da NSAİİ ile ciddi yan etkiler olduğunda ikinci seçenek ilaçlar verilebilir. ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre NSAİİ' ler ağrı ve sertliği olan AS hastalarında ilk seçenek tedavi yöntemi olarak kullanılır (48).

Parasetamol ve opioid gibi analjezikler ağrının kontrolü için NSAİİ' ların yetersiz, kontraendike ya da iyi tolere edilmediği hastalarda tercih edilebilir. AS hastalarında kullanılan NSAİİ ve dozları Tablo 2.7' de belirtilmiştir (55).

Tablo 2.7: Ankilozan spondilit hastalarında kullanılan NSAİİ, yarılanma süresi ve artrit için onaylanmış günlük en yüksek dozlar (55)

İlaç	Yarılanma Süresi (saat)	Artrit için onaylanmış en yüksek doz (mg/gün)
Diklofenak	Yaklaşık 2	125-150
İbuprofen	1.8-3.5	2400-3200
İndometazin	Yaklaşık 2	150-200
Ketoprofen	1.5-2.5	200-300
Meloksikam	Yaklaşık 20	15
Naproksen	125-150	1000
Fenilbutazon	50-100	600
Piroksikam	30-60	20

Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroid kullanılmasını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Sistemik steroid tedavisinin aksiyel hastalıkta yeri olmamasına rağmen lokal inflamasyon bölgelerine kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir (56).

Hastalığı kontrol altına alan modifiye edici ilaçlar romatoid artrittekine göre AS' de daha az etkindir. Sülfasalazin periferik eklem tutulumu olan hastalarda etkilidir. Ancak bu yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konulamamıştır (57,58). Sülfasalazin günde 2-3 gram olacak şekilde kullanılabilir. Gastrointestinal yan etkiler bu ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle doz parçalı ve kademeli olarak artacak şekilde ayarlanmaktadır. Stevens Johnson sendromu, hepatotoksite ve kemik iliği depresyonu nadiren görülen yan etkilerdir (57).

AS' li hastaların serumunda yüksek miktarda TNF- α rastlanmıştır (59). TNF- α inflamasyonda rol oynayan önemli bir sitokindir. İnfiliksımab, etanercept ve adalimumab TNF- α bloke edici ajanlar olup AS' de etkinlikleri gösterilmiştir (60).

Golimumab, AS tedavisinde kullanılabilen bir diğer anti-TNF ilaçtır (61). Bu ajanların kullanımı konvansiyonel tedaviye rağmen hastalık aktivitesinin devam ettiği olgularda tercih edilmelidir. ASAS önerilerine göre konvansiyonel tedaviye rağmen hastalık aktivitesi süren olgularda anti-TNF tedavi verilmelidir (48).

Başlangıçta İndometazin dahil en az 3 NSAİİ yeterli dozda kullanılmasına rağmen yeterli cevap alınamayan, BASDAI>5 ve ESR>28 mm/saat veya CRP normalden yüksek ya da MR/sintigrafide aktif sakroileit/spondilit bulgusu olan aksiyel tutulumlu AS hastalarında Anti-TNF ajanlar ile tedaviye başlanabilir. Periferik tutulumu olan AS hastalarında ise aksiyel tutulumdaki kriterlere ek olarak maksimum dozda NSAİİ ile birlikte sülfasalazin kullanılmasına rağmen yeterli cevap alınamaması durumunda Anti-TNF ajanlar ile tedaviye başlanabilir (48).

İlacın etkinliği ilaç başlandıktan 3 ay sonra değerlendirilir. BASDAI' de 2 birimden daha az düzelme olması yeterli cevap alınmaması anlamına gelmektedir. Bu durumda Anti-TNF ajanlar ile tedaviye devam edilir. Anti-TNF tedaviler geleneksel tedavilere göre daha etkindir. Anti-TNF ajanlar genellikle iyi tolere edilir. Bu ilaçlar için optimal doz, tedavi süresi ve hastalık progresyonu üzerindeki etkisine ait cevaplanmamış sorular vardır (48).

Anti-TNF ajan tedavisi alan hastalar yan etki gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Kullanımları latent tüberkülozun alevlenebilmesi, lenfoma, anemi ve pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar, demiyelinizan hastalıklar, otoantikör gelişimi ve hipersensitivite reaksiyonları nedeniyle kısıtlanabilir (60). Anti-TNF ajanların kullanımı ile ilgili uzun dönem etkinlik ve yan etkilerini araştıran çalışmalar halen devam etmektedir (62).

d) Cerrahi Tedavi

Cerrahi özellikle spinal deformite ve hasarlı periferik eklem düzeltilmesi için kullanılır. Kalça artroplastisi, total kalça replasmanı ve osteotomiler uygulanmaktadır. Total kalça artroplastisi, genellikle ağrı şikayetinde gerileme olmayan, özürülük ve radyolojik hasarı mevcut olan hastalarda yaşa bağlı olmaksızın uygulanabilir (48). Düzeltici osteotomi ve stabilizasyon işlemleri de

uygun olgularda yapılan cerrahi yöntemlerdir (47). Artroplastik operasyonunda başarı oranı heterotropik ossifikasyon gelişimine bağlı azalabilir (47).

Kifoz, horizontal görme kaybı, ağırlı spinal psödoartroz veya Anderson lezyonu, ağrı ve instabil spinal kırıklar gibi durumlarda, spinal stenoz, miyelopati, kauda ekuina sendromu gibi nörolojik komplikasyonlarda spinal cerrahi gerekebilir (48).

2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık izleminde kullanılan ve güvenilirlikleri tartışılan birçok yöntem vardır. Klinik olarak oksiput-duvar, el-yer mesafesi ya da göğüs ekspansiyonu ölçülerek AS aktivitesi değerlendirilebilir. Hastaların büyük kısmında izlemde değerli olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri artmıştır. Bu değerler hastalığın durumunu ve şiddetini tanımlamada yetersiz kalabilir (38). Ancak AS 'li hastalarda ESR ve CRP ile hastalık aktivitesi arası ilişki RA' da olduğu gibi net değildir (58). Radyolojik olarak servikal, lomber, pelvis grafileri değerlendirilebilir (48).

Hastanın global değerlendirilmesi için vizüel analog skala (VAS) ile bir önceki hafta içindeki bel ve gece ağrısı değerlendirilir. Hastalık aktivitesi için Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve işlevsel değerlendirme için Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), Dougados Fonksiyonel İndeksi (DFI) ile Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) kullanılır (63-65).

AS' de önemli bir klinik bulgu olan entezis için BASDAI ile iyi korele olan Mander Entesit İndeksi (MEI) tanımlanmıştır (66) Ayrıca entezis yerlerindeki duyarlılık bakılarak Maastricht AS Entesit Skoru (MASSES) hesaplanabilir (67).

AS' de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ASAS önerileri Tablo 2.8' de gösterilmiştir (68).

Tablo 2.8: Hastalık aktivitesininin değerlendirilmesinde ASAS önerileri (68)

Fiziksel İşlev	BASFI DFI
Ağrı	VAS
Yorgunluk	BASDAI
Tutukluk	BASDAI
İnflamasyon	BASDAI
Global Değerlendirme	BAS-G
Spinal mobilite	Baş-duvar uzaklığı Göğüs ekspansiyonu Modifiye Schober testi Lateral lomber fleksiyon BASMI

Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), Hastalık Değerlendirme Anketi (HAQ-S) ve AS-Artrit Etkilenme Ölçümü² (Ankylosing spondylitis-Arthritis Impact Measurement Scale) (AS-AIMS2), Kısa Form (Short 15 form) 36 (SF-36) ve AS-Yaşam Kalitesi Anketi'nin (Ankylosing Spondylitis-Quality of Life Questionnaire (AS-QoL) gibi ölçekler ile hastalığın hasta üzerindeki etkileri ve yaşam kalitesi belirlenmeye çalışılır (69-71).

Radyografik değerlendirme için Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), BASRI-spine, BASRI-hip, Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve duyarlılığı daha yüksek olan modifiye-SASSS (M-SASSS) kullanılabilir (63-67). BASRI ile omurga ve kalça değerlendirilirken, aksiyel bölge için BASMI daha duyarlı olarak tanımlanmıştır (72).

2.1.11. Prognoz

Hastaların prognozu çoğunlukla iyi olup %10-20 oranda uzun süreli sakatlık meydana gelebilir.

ESR değeri 30' un üzerinde olan hastalarda klinik gidiş ağır olabilir. CRP yüksekliği, NSAİİ ve sülfosalazin yanıtın alınamaması kötü prognostik belirteçlerdir (43). Erken yaşta başlangıç (16 yaş veya öncesi), kalça artrit,

eklem dışı sistemik tutulumun bulgularının olması iritis ve pulmoner fibrozis ağır klinik gidişin diğer belirleyicileridir. Boyun omurlarında ankiloz gelişimi kötü prognozu gösterir. AS' li hastalarda yapılan çalışmada CRP' nin hastalık aktivitesini eritrosit sedimentasyon hızına göre daha iyi belirlediği bildirilmiştir (73).

2.2. Toll-Like Reseptör

Vücuda giren patojenler doğal ve kazanılmış immun sistem ile yok edilir. Bu sistemler birbiriyle sıkı ilişki içerisindedir. Bakterilerde lipopolisakkarit, lipoprotein ve lipoteikoik asit bulunurken, bu yapılar ökaryot hücreler tarafından yapılamaz.

Toll, Almandada 'şaşırtıcı' anlamına gelmektedir. Toll ailesi üyeleri sitoplazmik ve ekstrasellüler bölgeden oluşan transmembran proteinlerdir. Toll, ilk olarak *Drosophila melanogaster* embriyosunda tanımlanmıştır (74,75). Memelilerdeki IL-1 yolağı ile *Drosophila' nın* Toll yolağı birbirine benzemektedir (76,77). *Drosophila* Toll'unun homologları memelilerde saptanmış ve bu reseptörlere TLR adı verilmiştir.

Toll reseptörleri Medzhitov ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve doğal immün sistemin bir parçası olduğu görülmüştür (78). Toll reseptörlerinin ekstrasellüler kısmı lösinden zengin tekrar bölgeleri içeren 550-980 aminoasit; sitoplazmik, intrasellüler kısmı ise yaklaşık 200 aminoasitten oluşmaktadır (76).

Doğal immün sistem kendine ait olan ve ait olmayanı ayırma özelliğine sahiptir. Doğal immün sistemin elemanları; polimorfonükleer lökosit, eozinofil, bazofil, monosit ve makrofajlardır (79). Doğal immün sistemin hücreleri, kendine ait olan ve ait olmayanı ayırırken, patojenlerde ortak olan moleküler yapıları tanırlar. Bu yapıları 'Pathogen Associated Molecular Patterns' (PAMP) adı verilir (80). Doğal immün sisteme ait hücrelerde PAMP tanıyan reseptörlere 'Pattern Recognition Receptor' (PRR) adı verilir. Bu reseptörlerin sinyal ileten grubunu Toll-like reseptör (TLR) ailesi oluşturur. PRR' nin görevi; opsonizasyon, kompleman ile koagülasyon sisteminin ve proinflamatuvar yolların aktivasyonudur (80,81).

Günümüzde TLR ailesine ait TLR-1' den TLR-13' e kadar 13 üye bulunmaktadır. İlk tanımlanan TLR-1 olmasına rağmen bu reseptörlerden fonksiyonu ilk ve en çok araştırılan TLR-4' dür.

TLR-1, 2,4, 5, 6, 10 tipleri hücre yüzeyinde, TLR 3, 7, 8, 9 ise endozomlarda bulunur (82,83). TLR-1; monosit, nötrofil, B-lenfositleri, TLR-2; monosit, nötrofil, dendritik hücreler, TLR-3; dendritik hücreler ve TLR-5 monosit ve dendritik hücrelerden eksprese olmaktadır (84). TLR'nin kromozomal haritası 1996 yılında çıkarılmıştır (85). İnsan TLR-4 geni kromozom 9q32-33 üzerindedir (86). Bu gen 3 ekzon ve 299 ile 399. sıradaki aminoasitlerde olan 2 nükleotid polimorfizmini içermektedir (87).

İnsanda en çok araştırılan ve fonksiyonu aydınlatılan TLR-4; CD14, MD-2 (miyeloid farklılaşma faktörü-2) ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinden oluşan bir komplekstir (88). Bu reseptör endotel, monosit, nötrofil ve dentritik hücrelerden eksprese olur (89). TLR-4' ün aktivasyonu için MD-2 ve CD14 gereklidir. TLR-4 ve MD-2' nin lipopolisakkaritlerin ayırt edilmesinde rolleri vardır. Bakteri, virus ve fungal patojenler gibi çeşitli ekzojen ligandlar ile hücre hasarı sonucu oluşan endojen ligandlar TLR-4'ü aktive eder (Tablo 2.5). TLR-4, gram negatif bakterilerin membranında bulunan lipopolisakkarit ve bunun dışında konağa ait olan ya da olmayan birçok molekülü tanır (90). Ayrıca bu reseptör lipopolisakkarit dışında respiratuvar sinsityal virüsün F-proteini ile ısı şok proteini (HSP) 60' ı da tanımaktadır (91,92). Endojen ligandlar; hücresel hasar ve stres durumlarında ortaya çıkan HSP-60, doymuş ve doymamış yağ asitleri, hiyalüronik asit ve fibronektinlerdir (93). TLR-4' e ait genel özellikler ve ligandları Tablo 2.9' da gösterilmektedir.

Tablo 2.9: TLR-4'ün eksprese edildiği hücre tipleri, ligandları ile sentezini indüklediği sitokinler (94-96)

Endojen Ligandlar	Ekzojen Ligandlar	Aracılar	Hücre tipleri	Sitokinler
<ul style="list-style-type: none"> • HSP60 • HSP70 • Fibronektin • Hyaluronan • Heparan Sulfat • Fibrinojen • Beta-Defensin • Tenascin C 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipopolisakkarit • Viral zarf glikoproteini 	<ul style="list-style-type: none"> • MyD88 • MAL • TRIF • TRAM 	<ul style="list-style-type: none"> • Monosit • Makrofaj • Mast hücreleri 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN-gama • IL-1beta

TLR aktivasyonu sonucu patojenlere karşı konakçı cevabı ve otoimmün yanıt oluşur. TLR-4 ve MD-2 ile yardımcı reseptör olarak görev yapan bir diğer lipopolisakkarit reseptörü CD14' tür. MD-2 ise ekstraselüler bir proteindir ve TLR-4 cevabı için gereklidir. TLR sinyal yolu; MyD88 (miyeloid farklılaştırma faktörü 88) bağımlı ve MyD88 bağımsız olmak üzere 2 yoldan oluşmaktadır.

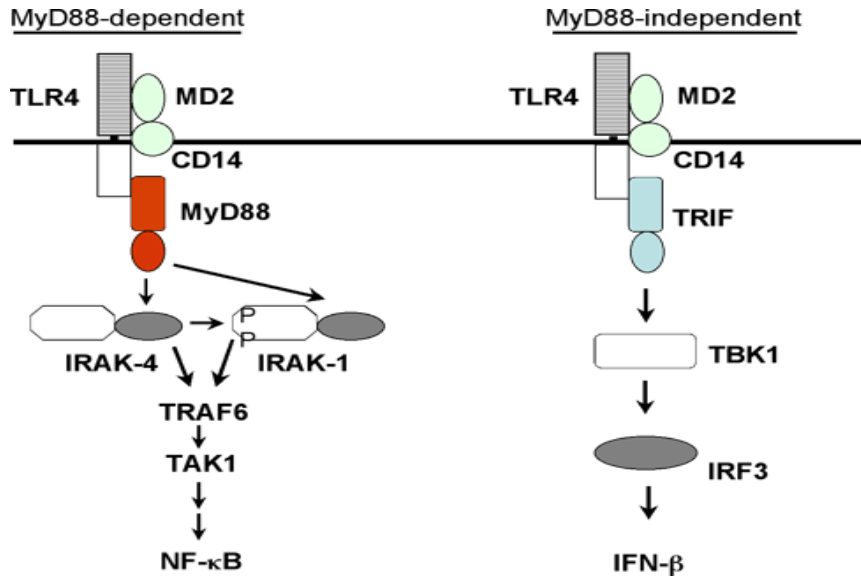
Bağımlı yolda MyD88; TLR' nin sitoplazmik kısmı ile birleşir ve IL-1R ilişkili kinaz (IRAK) ile etkileşimde bulunur (83). Sitoplazmik alanda Toll/IL-1 reseptör (TIR) bulunmaktadır. Ligandın bağlanması ile TIR bölgesi MyD88 ile birleşir. IRAK; TLR ve IL-1 reseptör sinyallerinde önemli role sahiptir. Özellikle IRAK1 ve IRAK4; TLR ilişkili inflamasyonda yer almaktadır. Bu sinyal yollarının çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar için önemlidir (97).

MyD88, TLR ve IL-1 reseptör ailelerinin üyelerine sinyal ileten ve hücre içi sinyaller ile etkileşiminde bulunan sitoplazmik proteindir. İntrasitoplazmik TIR aracılığı ile bir dizi sinyal iletim yolağı aktive olur. MyD88 bağımlı yoldaki sinyaller ile, proinflamatuvar sitokin ve reaktif oksijen ürünleri oluşmaktadır (98).

Sonuçta antimikrobiyal protein ve inflamatuvar sitokinler sentezlenmekte, patojenlerin fagositozunu uyarılmakta ve inflamatuvar yanıt güçlenmektedir (99).

TLR, liganda bağlanınca aktive olur ve nükleer faktör kappa-beta (NF- κ B) ile protein kinaz ailelerini uyarır. NF- κ B düzenleyici genlerin aktivasyonunu sağlar. Genlerin aktivasyonu ile TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 vb. sitokinler ile diğer bazı proinflamatuvar sitokinler aktive olur. IL-12 ile Th1 hücrelerin gelişimini sağlarken, IL-10 ve IL-4 gibi sitokinler Th2 immun yanıtın oluşmasına yol açar (8). 986 C/A ve 1115 C/T polimorfizimi, MyD88 fonksiyonunun bozulmasına yol açar. Böylece NF- κ B aktivasyonu, IL-8 ve TNF- α üretimi bozulur (9).

MyD88 bağımsız sinyal yolunda TLR-3, TRIF üzerinden TRAF ve IRF3'ü uyararak tip 1 interferon cevabına neden olur. TLR-4 ise TRAM üzerinden TRIF'ı uyararak bu cevaba neden olur (10). Bunlar, inflamatuvar süreçleri başlatır ve patojenlerin ortadan kalkması için immun sistemi aktive eder. TLR-4 ve sinyal yolu Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Toll-like reseptör-4 ve sinyal yolu (83)

Kazanılmış immun sistem doğal immun sistemin reseptörleri tarafından kontrol edilir. TLR' ler makrofajlar ile dendritik hücrelerin maturasyonuna yol açar. Doğal immun sistemin aktivasyonun ardından spesifik T ve B lenfositleri

aktive olur (79,90). Kazanılmış bağışıklık sistemi antijene spesifik olup tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda daha güçlü immun yanıt oluşturmaktadır. TLR' lerin patojenlerin tanimasında, kazanılmış immun sistem ile yakın ilişki içinde bulunan doğal immun sistemin aktivasyonunda önemli rolleri vardır (82). Ayrıca, patojenlerin öldürülmesinin arttırılmasına yol açar (99). Ancak, bu reseptörlerin immunitedeki rolleri ile Th1 ve Th2 hücre gelişimi arasındaki dengeyi nasıl sağladığı net değildir.

Mutant TLR-4 varlığında HSP60 ile makrofaj cevabının olmadığı bildirilmiştir (100). Yoğun bakım hastalarında yapılan başka bir çalışmada da TLR-4 mutasyonu ile gram negatif infeksiyonu arasında ilişki olduğunu saptamıştır (100). TLR-4 geninde meydana gelen mutasyon lipopolisakkaridlere karşı yanıtın azalmasına yol açar. Ayrıca, Asp299Gly ve Thr399Ile mutasyonları ile ağır gram negatif bakteri infeksiyonları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (101,102). Endojen ligandlar TLR aktivasyonuna yol açarak otoimmün hastalıkların başlaması ve ilerlemesine yol açabilir. RA, SLE gibi otoimmün hastalıklar ile Alzheimer hastalığında TLR' nin ekspresyonu ile etkilerini değerlendiren ve patogeneizde rolü olduğunu gösteren birçok çalışma bildirilmiştir (103-105).

İnflamatuar hücrelerden salınan TLR ligandları, TLR sinyal yolunu aktive eder. Aktive olan sinyal yolu ile sitokin, büyüme faktörleri ile antiapoptotik proteinler eksprese olur (8-10).

- **Sistemik Lupus Eritematozis**

TLR-7 ve TLR-9 otoimmün hastalıklarda, özellikle SLE ve immün kompleks ilişkili glomerulonefritte rol oynar. Sistemik lupus eritematoziste (SLE), immunkompleksler TLR-7 ve TLR-9 aracılığıyla MyD88 bağımlı yolu aktive edip inflamatuvar sitokin salınımına yol açar (106).

- **Romatoid Artrit**

TLR-2 ile TLR-4' ün ekspresyonu romatoid artritte (RA) artmıştır (107). Başka bir çalışmada RA hastalarının sinovyal dokularında TLR-2, TLR-3, TLR-4 ve TLR-7 saptanmıştır (108-109). RA' de inflamasyona bağlı sentezlenen endojen TLR ligandları, hastalığın hasar verici ve kalıcı etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Bunun dışında sinovyal dokularda fibrinojen, ısı şok proteini-60 ve fibronektin gibi birçok endojen TLR ligandları da belirlenmiştir (110).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada, 01.08.2013-01.11.2013 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvurarak, 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan 41 hasta incelendi. Kontrol grubu olarak da 41 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Romatoid artrit, Sistemik lupus eritamosus, bağ dokusu hastalığı gibi romatolojik hastalık öyküsü
- Malignite öyküsü
- Sistemik hastalık öyküsü
- Enfeksiyon öyküsü
- İnme, nörolojik ve nöromusküler sistem hastalığı olanlar
- Enfektif nedenlere bağlı artrit öyküsü olarak belirlendi.

Çalışma öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 01.08.2013 tarihinde onay alındı (Sayı: KLİ. ARŞ. ETİK. KURUL. BŞK./050.99-221, Karar No: 2013-15-17). Çalışmaya katılanlara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı onamları alındı. Çalışma Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile Tıbbi Genetik Anabilim Dalı işbirliğiyle ve vaka-kontrol çalışması olarak planlandı.

Değerlendirmeye alınan hastaların demografik veriler, sistemik hastalıklar, ilaç kullanımları, boy, kilo değerlerini içeren bir anket uygulandı. Boy ve kilo değerlerinden vücut kitle indeksleri $\text{kilo}/(\text{boy})^2$ formülüne göre kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Bütün hastaların hemogram ve biyokimyasal değerleri, sedimantasyon ve C-reaktif protein değerleri kaydedildi.

Hastaların sakroiliak, aksiyel ve periferik eklem muayeneleri yapıldı. Palpasyon yöntemi ile entezis bölgeleri değerlendirildi. Sakroilak eklem; sakroiliak kompresyon, Mennel, Gaenslen's testi ile değerlendirildi. Aksiyel iskeletin değerlendirilmesi için Schober testleri, lateral fleksiyon ölçümleri,

göğüs ekspansiyonu, yer-zemin mesafesi, tragus-duvar, oksiput duvar ölçümleri yapıldı. Periferik eklemleri artrit açısından hassasiyet, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığı varlığına göre değerlendirildi. Kalça eklemine değerlendirilmesinde ek olarak intermalleoler mesafe ölçümü yapıldı. Tüm hastaların pelvis anterior-posterior, lumbosakral anterior-posterior-lateral ve servikal lateral grafipleri değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerin adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, eğitim durumu, meslekleri, sigara-alkol kullanım öyküsü ile sistemik hastalık öyküleri ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Elde edilen tüm bulgular olgu takip formuna kaydedildi.

3.2. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma Vaka-kontrol tipinde epidemiyolojik çalışmadır. Araştırma kapsamında AS tanısı alan 41 hasta ve kontrol grubu olarak da 41 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

3.3. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan indeksler

Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde BASFI, BASDAI, BASMI, BASRI hesaplandı. Yorgunluk düzeyleri değerlendirilmesinde FSS Questionnaire ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde HAQ ve SF-36 kullanıldı.

BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) skorunun hesaplanması için hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istendi. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal VAS üzerine işaret konarak yanıtlandı. Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak anketteki her soruya yanıt için, her bir çizgi üzerine işaret konuldu. BASDAI' de verilen 6 yanıt sonrası ilk 4' ü kendi aralarında toplandı ve son 2 sorunun ortalamaları alındı. Bu ortalama ilk 4 sorudan elde edilen sayıya eklenip beşe bölünerek BASDAI skoru hesaplandı (Ek-1). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği çalışılmıştır.

BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks) hastaların fonksiyonel durumunu değerlendiren bir skaladır. 10 soru içerir . Her sorunun cevabı 10 üzerinden değerlendirildi. Hastalar son bir hafta için anketteki aktiviteleri ne ölçüde yapabileceklerini göstermek için çizgiler üzerinde işaret

koydu. Skorlar puanların toplamının soru sayısına bölünmesiyle hesaplandı (Ek 2). Orijinali İngilizce olarak hazırlanmış olan bu indeksinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği sağlanmıştır.

BASMI (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi) fonksiyonel kapasiteyi spinal ölçümlerle değerlendiren ve 5 parametreden oluşan bir indekstir. Servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral lomber fleksiyon, anterior lomber fleksiyon ve intermalleoler mesafe ölçümünden oluşan bu değerlendirmede 0-1 ve 2 puanlık skorlar kullanılarak maksimum 10 puanlık bir skora ulaşılabilir. Beş ölçümün puanları toplamı alınarak toplam skor hesaplanır. Düşük olan skorlar spinal hareketin daha iyi olduğunu gösterir (Ek 3).

Radyolojik değerlendirmede geçerliliği ve güvenliği kanıtlanmış olan BASRI (Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi) hesaplandı (Ek 4).

Dokuz sorudan oluşan “Yorgunluk Şiddet Ölçeği” (FSS) geçtiğimiz hafta boyunca her soru için 1 (hiç katılmıyorum) ve 7 (tamamıyla katılıyorum) arasında puanlandırıldı. FSS puanı olarak soruların ortalama değerleri alındı. Ortalama puan 5 ve üzerinde ise “yorgunluk var” olarak değerlendirildi (Ek 5).

Fonksiyonel durumu gösteren anket olan “Sağlık Değerlendirme Anketi” (HAQ) ile giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama ve günlük işleri sorgulandı. Her cevap 0-3 arası derecelendirildi (Ek 6). Spondilartropatilerde fonksiyonel durumu gösteren anket olan “Sağlık Değerlendirme Anketi-SpA” (HAQ-S) ile hastalar geçen hafta içerisinde olağan olarak yapabildiği aktiviteleri en iyi tanımlayan cevabı işaretledi. Cevaplar 0: hiç zorlanmadan, 1: biraz zorlanarak, 2: çok zorlanarak ve 3: yapmak imkansız olarak değerlendirildi (Ek 7).

SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile sorulan sorular ile hastalardan sağlıkları hakkındaki görüşleri, kendilerini nasıl hissettiği ve günlük aktiviteleri ne kadar yerine getirebildikleri öğrenilmeye çalışıldı. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin olmayan hastalar için en uygun yanıtı vermeleri istendi. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorum yazabilecekleri belirtildi (Ek 8).

3.4. TLR-4 Mutasyon Ölçümü

TLR-4 mutasyonunun değerlendirilmesi için hasta ve sağlıklı gönüllülerden venöz kan örnekleri alındı. Tüm primer ve problemleri içeren ajan

tüpüne 66 µl PCR-grade su ilave edilerek çözelti karıştırıldı. 20 µl PCR reaksiyonu için 4 µl ajan kullanıldı. Kontrol DNA'nın hazırlanması için 40 µl PCR-grade su ilave edilerek çözelti karıştırıldı. 20 µl PCR reaksiyonu için 5 µl kontrol DNA kullanıldı.

Reaksiyon karışımı bir reaksiyon için 7,4 µl PCR-grade su, 1.6 µl Mg²⁺ solüsyonu, 4 µl ajan miksi (primer ve problemleri içerir), 2 µl Roche Fast Start Master mix ile hazırlandı. 5 µl kalıp DNA eklenerek son reaksiyon hacmi elde edildi. Protokol, denatürasyon 95 °C'de 10 dakika, kuantifikasyon 45 döngü 95 °C'de 5 saniye, 60 °C'de 10 saniye ve 72 °C'de 15 saniye, erime-melting 95 °C'de 20 saniye, 40 °C'de 20 saniye ve 85 °C'de 0.2 devamlı mod, soğutma 40 °C'de 30 saniye olarak uygulandı.

Wild type (normal allel) 894G/G, 640 kanalında 52 °C'lik Tm'de (erime noktası), mutant allel 894T/T ise 59 °C'lik Tm'de tespit edildi. TLR-4' ün G ve A allelleri gerçek zamanlı PCR analizi ile belirlendi. İzole edilen DNA dan TLR 4 Gen polimorfizmi ve CRP 4 genetiğine bakıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS 19.0 istatistik programına aktarılmış olup, veri kontrolü ve analizler bu programda yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak değerlendirildi. Hem vaka hem kontrol gruplarında değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterdiği durumda kontrol ve vaka gruplarının karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesine Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Hastalık süresi, sedimantasyon, CRP değerleri ile ölçüm indeksi ve BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-vertebra skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Bağımlı değişken ile bağımsız değişken arasındaki ilişki için 'odd's ratio' hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 41'i kontrol grubu ve 41'i AS tanısı almış hasta olmak üzere 82 vaka alındı. Hastaların 25'i erkek (%61), 16'sı kadın (%39), kontrol grubunun ise 25'i erkek (%61) ve 16'sı kadın (%39) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 40,24±9,44 (25-60) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 40,76±8,41(27-57) yıl olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grupları alkol ve sigara kullanma durumları açısından benzer olarak değerlendirilmiştir ($p>0,05$). AS tanısı alan hastaların 20'si (%48,8) sigara kullanmamış, 2'si (%4,9) sigarayı bırakmış ve 19'u (%46,3) ise halen sigara kullanımına devam etmekteydi. Kontrol grubunda ise 22'si (%53,7) sigara kullanmamış ve 19'u (%46,3) halen sigara kullanımına devam etmekteydi.

Alkol kullanımı açısından değerlendirildiğinde hastaların 12'si (%29,3) ve kontrol grubunun 15' i (%36,6) alkol kullanmakta, hastaların 20'si (%48,8) ve kontrol grubunun 29'u (%70,7) alkol kullanmamaktaydı. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik bulgular Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik bulgular

	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
Erkek	25 (%61)	25 (%61)
Kadın	16 (%39)	16 (%39)
Sigara Kullanan	21 (%51,2)	19 (%46,3)
Alkol Kullanan	12 (%29,3)	15 (%36,6)

Hasta ve kontrol grubu arasında; yaş ortalaması, boy, kilo ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ortalaması, boy, kilo ve VKİ dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubunda yaş ortalaması, boy, kilo ve VKİ dağılımı

	Hasta grubu Ortalama±SS	Kontrol grubu Ortalama±SS	p değeri
Yaş ortalaması	40,10±9,66	40,76±8,41	0,796
Boy (cm)	167,5±9,6	172,0±10,8	0,049
Kilo (kg)	76,76±14,58	77,36±12,79	0,097
VKİ (kg/m²)	27,56±5,51	26,10±3,54	0,162

SS: Standart Sapma VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya alınan tüm vakaların 38' i (%46,3) ilköğretim, 18' i (%22) lise ve 26' sı (%31,7) üniversite mezunuydu. Bunlarda AS tanısı olan hastalar incelendiğinde ise 24' i (%58,5) ilköğretim, 9'u (%22) lise ve 8'i (%19,5) üniversite mezunuydu. Grupların eğitim durumlarının karşılaştırılmasında vaka grubunda ilköğretim, kontrol grubunda ise üniversite mezunlarının daha fazla olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,05$).

Değerlendirmeye alınan ve AS tanısı alan 41 hastanın 3'ünde (%7,3) hipertansiyon, 1'inde (%2,4) diabetes mellitus ve hipertansiyon, 1'inde (%2,4) bening prostat hipertrofisi, 1'inde (%2,4) hipertansiyon ve depresyon, 1'inde (%2,4) hipertansiyon ve tiroid hastalığı ve 2'sinde (%4,9) ise depresyon hastalığı bulunmaktaydı.

AS tanısı alan 32 (%78) hastada ek bir hastalık yoktu. AS tanısı alan hastaların 36' sı (%%87,8) NSAİİ, 4'ü (%9,8) NSAİİ ve sülfasalazin kullanmakta, 1 hasta (%2,4) ise ilaç kullanmamaktaydı. Ortanca hastalık süresi 3 ve ortalama hastalık süresi $5,6\pm6,6$ yıldır. Kontrol grubunda ek hastalığı olan kişi bulunmamaktaydı. Eşlik eden hastalık grubuna göre vakaların dağılımı Tablo 4.3' te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta grubunda eşlik eden hastalık grubuna göre vakaların dağılımı

Ek Hastalık	n (%)
Yok	73 (%89)
Hipertansiyon	3 (%3,7)
Hipertansiyon + Diabetes Mellitus	1 (%1,2)
Bening Prostat Hipertrofisi	1 (%1,2)
Depresyon	2 (%2,4)
Hipertansiyon + Depresyon	1 (%1,2)
Hipertansiyon + Tiroid Hastalığı	1 (%1,2)

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri incelendiğinde, hasta grubunun hemoglobin değerlerinin ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).

Hemoglobin ortalaması hasta grubunda $13,45\pm 1,83$ gr/dl ve kontrol grubunda $14,21\pm 1,18$ gr/dl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,03$) (Tablo 4.4).

AS tanısı alan hastaların sedimantasyon ortalaması $31,97\pm 20,26$ mm/h, kontrol grubunun ise $12,68\pm 6,89$ mm/h idi. Hasta ve kontrol grupları sedimantasyon ve CRP değerleri ortalamaları açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun hem sedimantasyon hem de CRP değerleri ortalamaları, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo 4.4' te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	Hasta grubu Ortalama\pmSS	Kontrol grubu Ortalama\pmSS	p değeri
Hemoglobin (gr/dl)	$13,45\pm 1,83$	$14,21\pm 1,18$	0,03
Sedimantasyon (mm/h)	$31,97\pm 20,26$	$12,68\pm 6,89$	0,0001
CRP (mg/L)	$1,11\pm 1,15$	$0,29\pm 0,16$	0,0001

Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-vertebra kullanıldı. Hasta grubunda skorların ortalaması sırasıyla; $2,82\pm 2,01$, $3,40\pm 1,83$, $3,90\pm 1,44$, $3,24\pm 1,78$ ve $4,02\pm 1,54$ idi.

Hastalık süresi ile tüm skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: AS ölçüm indeksleri ile hastalık süresi arasındaki ilişki

Ölçüm indeksi	Süre	
	r	p
BASFİ	0,270	0,088
BASDAİ	0,070	0,664
BASMI	0,148	0,356
BASRI-total	0,100	0,535
BASRI-vertebra	0,148	0,356

r: Korelasyon Katsayısı (Spearman Korelasyon analizi)

Hasta grubunda; BASFİ, BASDAİ, BASMI, BASRI-total ve BASRI-vertebra skorları ile sedimantasyon ve CRP arasındaki korelasyon incelendi. Yapılan analizde sadece BASMI skoru ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) ve pozitif ($r = 0,473$) korelasyon saptandı. Korelasyon analizine ait bulgular Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: BASFİ, BASDAİ, BASMI, BASRI-total ve BASRI-vertebra skorları ile sedimantasyon ve CRP arasındaki korelasyon

	Sedimantasyon (mm/h)		CRP (mg/L)	
	r	P	r	P
BASFİ	0,169	0,290	0,177	0,267
BASDAİ	0,293	0,063	0,200	0,211
BASMI	0,282	0,074	0,473	0,002
BASRI-total	0,114	0,479	0,259	0,102
BASRI-vertebra	0,151	0,345	0,094	0,559

r: Korelasyon Katsayısı (Spearman Korelasyon analizi)

Hasta grubunda; "Yorgunluk Şiddet Ölçeği" (FSS), "Sağlık Değerlendirme Anketi" (HAQ), "Sağlık Değerlendirme Anketi-SpA" (HAQ-S), Mental Bileşen Skoru (MCS) ve Fiziksel Bileşen Skoru (PCS) ile sedimantasyon ve CRP arasındaki korelasyon incelendi. Korelasyon analizinde PCS ile CRP, PCS ile sedimantasyon ve

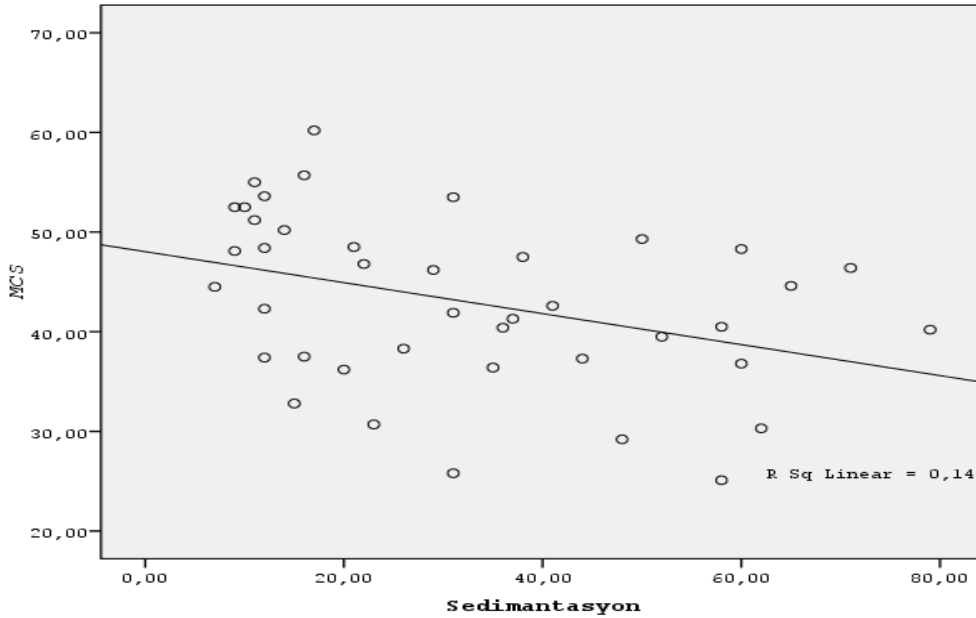
MCS ile sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

PCS ile CRP arasında negatif ($r = -0,484$), PCS ile sedimantasyon arasında negatif ($r = -0,460$) ve MCS ile sedimantasyon arasında negatif ($r = -0,426$) korelasyon mevcuttu (Tablo 4.7, Grafik 1).

Tablo 4.7: FSS, HAQ, HAQ-S, MCS ve PCS skorları ile sedimantasyon ve CRP arasındaki korelasyon

	Sedimantasyon (mm/h)		CRP (mg/L)	
	r	p	r	p
FSS	0,293	0,293	0,046	0,775
HAQ	0,126	0,126	0,152	0,344
HAQ-S	0,060	0,709	0,470	0,772
MCS	-0,426	0,005	-0,214	0,180
PCS	-0,460	0,002	-0,484	0,001

r:Korelasyon Katsayısı (Spearman Korelasyon analizi)



Grafik 1: MCS skoru ile sedimantasyon arasındaki regresyon eğrisi ($r = -0,426$; $P = 0,005$)

AS tanısı olan hastaların 16'sında (%30,02) sakroiliak kompresyon testi pozitif ve 25'inde (%70,98) ise sakroiliak kompresyon testi negatifti. Çalışmamızda, Mennel testi pozitif olan 14 (%34,14) hasta ve Gaenslen's testi pozitif olan 11 (%26,82) hasta bulunmaktaydı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hasta grubunda sakroiliak kompresyon, Mennel ve Gaenslen's testi dağılımı

Fizik Muayene Testleri	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Total n (%)
Sakroiliak kompresyon testi	16 (%30,02)	25 (%70,98)	41 (%100)
Mennel testi	14 (%34,14)	27 (%65,86)	41 (%100)
Gaenslen's testi	11 (%26,82)	30 (%73,18)	41 (%100)

AS tanısı olan hastalarda lomber Schober testi ortalaması $2,68 \pm 1,57$, modifiye Schober testi ortalaması $3,79 \pm 1,9$, göğüs ekspansiyonu ortalaması $3,51 \pm 0,92$, yer-parmak mesafe ortalaması $15,6 \pm 13,48$, tragus-duvar mesafe ortalaması $14,7 \pm 4,14$ ve intermalleolar mesafe ortalaması $93,9 \pm 24 \pm 18$ olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hasta grubunda AS ile ilişkili ölçümlerin dağılımı

Ölçümler	Ortalama\pmSS (cm)
Lomber Schober	$2,68 \pm 1,57$
Modifiye Schober	$3,79 \pm 1,9$
Göğüs Ekspansiyonu	$3,51 \pm 0,92$
Yer-Parmak Mesafesi	$15,6 \pm 13,48$
Tragus-Duvar Mesafe	$14,7 \pm 4,14$
İntermalleolar Mesafe	$93,9 \pm 24 \pm 18$

Çalışmada, AS tanısı olan 3 hastada TLR-4 gen mutasyonu saptandı. Bu hastalardan 2 tanesi heterozigot ve 1 tanesi de homozigot özellikte mutasyon taşımaktaydı. Odds ratio 7,54 olarak hesaplandı.

Tablo 4.10: Hasta ve kontrol grubunda TLR-4 gen mutasyon sıklığı

TLR-4 gen mutasyonu	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
Mutasyon var	3 (%7,3)	0 (%0)
Mutasyon yok	38 (%92,7)	41 (%100)
Toplam	41 (%100)	41 (%100)

AS tanısı olan hastalarda, TLR-4 gen mutasyonu ile laboratuvar verileri arasında ilişki incelendi. TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda sedimantasyon ortalaması $34,00 \pm 32,08$ mm/h, negatif olan hastalarda ise sedimantasyon ortalaması $31,82 \pm 19,69$ mm/h idi. Hasta grubunda TLR-4 gen mutasyonu ile sedimantasyon değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.11).

TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda CRP ortalaması $1,26 \pm 1,02$ mg/L, negatif olan hastalarda ise CRP ortalaması $1,17 \pm 1,10$ mg/L idi. TLR-4 gen mutasyonu ile CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: TLR-4 gen mutasyonu ile sedimantasyon ve CRP değerleri arasındaki ilişki

	TLR-4 gen mutasyonu		p
	Mutasyon yok <i>Ortalama ± SS</i>	Mutasyon var <i>Ortalama ± SS</i>	
Sedimantasyon (mm/h)	$31,82 \pm 19,69$	$34,00 \pm 32,08$	0,860
CRP (mg/L)	$1,17 \pm 1,10$	$1,26 \pm 1,02$	0,817

Hastaların 33'ünde HLA-B27 pozitif ve 8'inde HLA-B27 negatif idi. HLA-B27 pozitif olan 33 hastanın 2' inde (%9) TLR-4 gen mutasyonu pozitif ve 31'inde (%91) TLR-4 gen mutasyonu negatifti. HLA-B27 negatif olan 8 hastanın ise 1'inde (%12,5) TLR-4 gen mutasyonu pozitif ve 7'sine (%87,5) TLR-4 gen mutasyonu negatif olarak bulundu. HLA-B27 ile TLR-4 gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Hasta grubunda TLR-4 gen mutasyonu ile HLA-B27 arasındaki ilişki

		TLR-4 gen mutasyonu		p*
		Mutasyon yok n (%)	Mutasyon var n (%)	
HLA-B27	Pozitif	31 (%93,9)	2 (%6,1)	0,488
	Negatif	7 (%87,5)	1 (%12,5)	

P: Ki-Kare testi (Fisher'in kesin düzeltmesi yapıldı)

AS tanısı olan hastalarda, TLR-4 gen mutasyonu ile periferik eklem bulguları ile entezit bölgeleri palpasyonunun varlığı arasında ilişki incelendi. Hasta grubunda TLR-4 gen mutasyonu ile periferik eklem bulguları ile entezit bölgeleri palpasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: TLR-4 gen mutasyonu ile periferik eklem bulguları ile entezit bölgeleri palpasyonu arasındaki ilişki

		TLR-4 gen mutasyonu		p*
		Mutasyon yok n (%)	Mutasyon var n (%)	
Entezit Bölgeleri Palpasyonu	Pozitif	18 (%100)	0 (%0)	0,243
	Negatif	20 (%87)	3 (%13)	
Periferik Eklem Bulguları	Var	5 (%100)	0 (%0)	1,000
	Yok	33 (%91,7)	3 (%8,3)	

p: Ki-Kare testi (Fisher'in kesin düzeltmesi yapıldı)

Hasta grubunda AS ile ilişkili ölçümler yapılarak ortalama değerleri hesaplandı ve TLR-4 gen mutasyonu arasındaki ilişki değerlendirildi. TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan AS tanılı hastalarda lomber Schober testi ortalaması $3,00\pm 1,00$; modifiye Schober testi ortalaması $4,17\pm 1,26$; göğüs ekspansiyonu ortalaması $4,33\pm 0,58$ idi. Lomber Schober, modifiye Schober ve göğüs ekspansiyonu ile TLR-4 gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan AS tanılı hastalarda yer-parmak mesafesi ortalaması $22,33\pm 20,40$, tragus-duvar mesafe ortalaması $13,17\pm 2,84$ ve intermalleolar mesafe ölçüm ortalaması $101,00\pm 29,55$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Hasta grubunda AS ile ilişkili ölçümler ile TLR-4 gen mutasyonu arasındaki ilişki

Ölçümler (cm)	TLR-4 gen mutasyonu		p*
	Mutasyon yok <i>Ortalama±SS</i>	Mutasyon var <i>Ortalama±SS</i>	
Lomber Schober	2,66±1,62	3,00±1,00	0,724
Modifiye Schober	3,77±1,95	4,17±1,26	0,732
Göğüs Ekspansiyonu	3,45±0,92	4,33±0,58	0,111
Yer-Parmak Mesafesi	15,08±13,04	22,33±20,40	0,376
Tragus-Duvar Mesafesi	14,75±4,26	14,17±2,84	0,818
İntermalleolar Mesafe	93,34±24,10	101,00±29,55	0,604

Hasta grubunda; BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-vertebra skorları ile TLR-4 gen mutasyonu arasındaki ilişki değerlendirildi. Parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: TLR-4 gen mutasyonu ile hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde kullanılan testler arasındaki ilişki

	TLR-4 gen mutasyonu		p*
	Mutasyon yok <i>Ortalama±SS</i>	Mutasyon var <i>Ortalama±SS</i>	
BASFİ	2,84±2,09	2,63±1,01	0,864
BASDAİ	3,46±1,87	2,67±1,32	0,477
BASMİ	3,87±1,49	4,33±,58	0,598
BASRİ-Total	3,26±1,86	3,00±,00	0,809
BASRİ-Vertebra	4,11±1,57	3,00±,00	0,236

Yorgunluk düzeyleri değerlendirilmesinde kullanılan “Yorgunluk Şiddet Ölçeği” (FSS) ile TLR-4 gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. TLR-4 gen mutasyon varlığı ile yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan “Sağlık Değerlendirme Anketi” (HAQ) ve spondilartropatilerde fonksiyonel durumu gösteren “Sağlık Değerlendirme Anketi-SpA” (HAQ-S) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: TLR-4 gen mutasyonu ile FSS, HAQ ve HAQ-S arasındaki ilişki

	TLR-4 gen mutasyonu		p*
	Mutasyon yok Ortalama±SS	Mutasyon var Ortalama±SS	
FSS	4,16±1,86	4,17±1,59	0,992
HAQ	0,20±0,15	0,17±0,03	0,691
HAQ-S	0,63±0,49	0,50±0,17	0,654

Çalışmaya alınan hastalar SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirildiğinde; SF-36' nın Fiziksel Bileşen Skoru (PCS) ortalaması 38,18±10,51 ve Mental Bileşen Skoru (MCS) ortalaması 43,06±8,43 idi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Hasta grubunda SF-36 yaşam kalitesi ölçeği dağılımı

SF-36	Ortalama±SS
Fiziksel Fonksiyon	58,80±29,47
Fiziksel Rol Kısıtlanması	53,24±43,14
Emosyonel Rol Kısıtlanması	55,35±44,38
Mental Sağlık	54,39±18,72
Vücut Ağrısı	42,39±22,89
Vitalite	46,93±20,31
Sosyal Fonksiyonlar	64,85±26,72
Genel Sağlık Anlayışı	42,62±21,03
Fiziksel Bileşen Skoru (PCS)	38,18±10,51
Mental Bileşen Skoru (MCS)	43,06±8,43

AS tanısı olan hastalarda, TLR-4 gen mutasyonu ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametreleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, mental sağlık, vücut ağrısı, vitalite, sosyal fonksiyonlar ve genel sağlık arasında ilişki incelendi. Hastalığın aktivasyonu gösteren bu parametreden sadece vitalite skoru ile TLR-4 gen mutasyonu arasında ilişki saptandı.

Buna göre TLR-4 gen mutasyonu olanlarda vitalite skoru ortalaması, TLR-4 gen mutasyonu olmayanlara göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Ancak diğer parametrelerin hiçbiri ile TLR-4 gen mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: TLR-4 gen mutasyonu ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği parametreleri arasındaki ilişki

	TLR-4 gen mutasyonu		p*
	Mutasyon yok <i>Ortalama±SS</i>	Mutasyon var <i>Ortalama±SS</i>	
Fiziksel Fonksiyon	60,29±28,38	43,59±40,00	0,256
Fiziksel Rol Kısıtlanması	52,18±42,62	66,67±57,74	0,582
Emosyonel Rol Kısıtlanması	54,45±44,03	66,67±57,74	0,652
Mental Sağlık	53,53±19,15	65,33±6,11	0,299
Vücut Ağrısı	41,34±22,91	55,67±22,19	0,303
Vitalite	45,11±19,85	70,00±10,00	0,039
Sosyal Fonksiyonlar	64,05±27,01	75,00±25,00	0,502
Genel Sağlık Anlayışı	42,69±21,86	41,67±2,89	0,936
Fiziksel Bileşen Skoru (PCS)	38,41±10,48	35,43±12,97	0,643
Mental Bileşen Skoru (MCS)	42,33±8,17	52,27±7,13	0,048

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda bilinen ek hastalığı olmayan ve hasta grubunun ağırlıklı olarak genç erkeklerden oluştuğu AS' li hastalarda TLR-4 reseptör gen mutasyonu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin belirlenmesini amaçladık. AS' li hastalarda serum TLR-4 reseptör gen polimorfizm düzeyini kontrol gruba göre yüksek bulmamıza rağmen hastalık aktivitesi ile arasında ilişkinin olmadığını saptadık. İnflamatuar hücrelerden salınan TLR ligandları, TLR sinyal yolunu aktive ederek etki ederler ve endojen ligandlar aracılığıyla otoimmün hastalıkların başlamasına veya ilerlemesine neden olabilirler. TLR aktivasyonu ile çeşitli doku ve organlarda inflamasyon ortaya çıkar. Artmış TLR ekspresyonunun CRP gibi klinik inflamatuvar belirteçler ile ilişki içinde olduğu düşünülmektedir. Fakat bu konuyla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

AS tanılı hastalarda TLR reseptörleri ile yapılmış olan çalışmalarda TLR-4 reseptörlerinin farklı SNP' leri çalışılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Shervin Assassi ve ark. 16 AS, 14 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, kontrol grubu ile hasta grubu arasında 83 değişik transkripti değerlendirmişler ve AS' li hastalarda TLR-4 ve TLR-5 ekspresyonunun arttığı göstermişlerdir. (111). Bu da AS patogenezinde TLR subtiplerinin önemini desteklemektedir.

AS tanısı olan 200 Koreli ve 197 kontrol grubu ile yapılan çalışmada TLR4 Asp299Gly (A/G polimorfizm) ve TLR-4 (Thr399Ile) (C/T polimorfizm) incelenmiş (112). Çalışmanın bulguları TLR4 genindeki polimorfizmlerin Kore nüfusunda AS gelişimi için önemli katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Snelgrove T ve ark. tarafından yapılan çalışmada AS hastalarında Asp299Gly varyantının minör allel sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (113).

Gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalarda çalışılan hasta grubunun etnik kökeni önemlidir. Şimdiye kadar Türk halkında AS tanılı hastalarda TLR-4 reseptör gen polimorfizm düzeyi ve hastalık aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda Türkiye'nin Batı bölgesindeki göçmen olmayan yerli bir halk ve yine aynı bölgedeki sağlıklı kontrol grubunu değerlendirdik. Çalışmamızda, AS tanısı olan 3 hastada TLR-4 gen mutasyonu saptadık. Bu hastalardan 2 tanesinin heterozigot ve 1 tanesinin de homozigot

özelliğinde mutasyon taşımakta olduğunu gözlemledik. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise TLR4 mutasyonu saptamadık. Bu da bize inflamatuvar bir hastalık olan ankilozan spondilitin gelişiminde TLR-4 polimorfizminin önemli olabileceğini düşündürmüştür. TLR 2 ve TLR 4 düzeyleri ile infliximab tedavisine yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada 8 AS, 9 RA ve 9 kontrol vakası çalışmaya alınmış, AS ve RA grubuna 0, 2, 6.haftalarda infliximab (5 mg/ kg ve 3 mg/ kg, sırayla) ile tedavi edilmiştir. Tedavi öncesi, 2. ve 6. Haftalarda TLR-2 ve TLR-4 düzeylerine bakılmıştır. AS'li hastalarda infliximab tedavisi ile TLR-2 ve TLR-4 üretiminin azalmış olduğu, RA hastalarında ise TLR-4' ün önemli ve anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. SpA hastalarında artmış TLR-4 ekspresyonunun CD163+ fagositleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (114).

AS hastalarında en sık incelenen ve patogeneziyle ilişkisi olduğu düşünülen gen HLA B-27 genidir. Bir çalışmada hastalar HLA-B27 geninin pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirilmiş, bu hastalarda TLR-4 gen polimorfizmi ve akut faz reaktanlarının düzeyi değerlendirilmiştir. HLA B27 pozitif olan AS hastalarında TLR-4 polimorfizmi ile ESH yada CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (111). Başka bir çalışmada ise HLA-B27 ile TLR-4 gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki hastaların HLA 27 pozitif olanların 2 tanesinde, negatif olanlarında 1 tanesinde gen polimorfizminin olduğunu bulduk. Fakat gen polimorfizmi ile HLA-B27 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Literatürdeki farklı bilgilerin çalışmalara alınan hastaların hastalık aktivite şiddetlerinin farklı olması ve çalışmaya alındıkları dönemde hastalığın kontrol altında olup olamadığına göre değişebileceğini düşünüyoruz.

AS' li hastalarda CD14 ve TLR-4 arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. AS tanılı hastalarda CD14-260bp' nin T varyantı anlamlı ilişki gösterirken TLR-4 ile zayıf ilişki göstermiştir (115). Fakat İngiliz halkının değerlendirildiği çalışmalarda herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Sadece bu bölgede yaşayan Finlilerde CD14 ve TLR-4 AS' li hastalarda ilişkili olduğu bildirilmiştir (115).

TLR-4, bazı bakteriyel enfeksiyonlara karşı inflamatuvar yanıtta önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonlar genetik yatkınlığı olan bireylerde AS ve Reaktif Artrit (ReA) gibi spondilartropatilerin oluşumunu

tetikleyebilir. (116) Bu bilgiler ışında TLR-4 gen polimorfizminin inflamatuvar yanıtı arttırmasının yanı sıra enfeksiyonlara karşı yanıtı da etkileyerek hastalık oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Hayvan modellerinde, TLR-4 fagositozda erken sitokin yanıt olarak önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle Yersinia, Salmonella ve Chlamydia gibi Gram-negatif bakterilerin eşlik ettiği reaktif artrit ile ilişkili bulunmuştur (117,118). Bu durum TLR-4 ile genetik polimorfizmlerinin AS' e duyarlılığını da etkileyebileceğini akıllara getirmektedir (119). Fakat bu bilginin tersini düşündüren çalışmalar da vardır. Macar ırkında 138 AS, 91 ReA ve 140 kontrol grubunun alındığı bir çalışmada TLR-4 Asp299Gly ve TLR4 Thr399 ile polimorfizmleri değerlendirilmiştir (120). Bu çalışmaya göre TLR-4 Asp299Gly ve TLR4 Thr399 ile polimorfizmlerinin AS veya ReA hastalarında hastalıkla ilişkili olmadıkları bildirilmiştir. Bu çalışma spondilartropatilerde TLR-4 sinyal yolundaki fonksiyonel anormalliklerin genetik olarak katkıda bulunmadıklarını desteklemektedir.

Seronegatif bir başka hastalık olan Psoriatik Artrit (PsA) ile ilgili yapılan bir çalışmada 10 PsA ve 8 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş. Bu çalışmada PsA tanılı hastalarda TLR-2 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Artmış TLR-2 seviyesinin PsA' li hastalarda immun sistem patogenezi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Yine PsA tanılı hastaların periferik kanında TLR araştırıldığı bir çalışmada PsA hastalarda TLR2 ve TLR4' ün ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Ancak, başka bir çalışmada ise PsA tanılı hastalarda TLR-4 ekspresyonunun bağlantısı olmadığı bildirilmiştir (121). TLR-4 ve CRP polimorfizmleri allel sıklığı, klinik parametreler ve gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırılmasının hedeflendiği bir çalışmada 31 PsA ve 41 kontrol grubunu çalışmaya dahil edilmiştir. TLR gen haploid sıklığı değerlendirilmiş ve tüm kontrol grubunun wild tip AA alleleline sahip olduğu gösterilmiştir. PsA' li hastalarda ise GA alleli sıklığı %6,5 oranında saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamış ancak GA mutant allel sıklığı ile PsA arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir. TLR-4 gen polimorfizminin PsA ile ilişkili olduğu saptanmıştır (122).

TLR-4 gen polimorfizmi, seronegatif spondilartropatiler dışında diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarda da araştırılmıştır. Sistemik Lupus

Eritamatozus (SLE), nükleer antijenlere karşı otoantikör üretimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Son zamanlardan elde edilen verilerle anti nükleer B hücre aktivasyonunda TLR'lerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. SLE' deki immünkomplekslerin TLR-7 ve TLR-9 aracılığıyla MyD88 bağımlı yolu aktive edip inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açtığı düşünülmektedir (12). Aynı zamanda TLR-7 ve 9' un B lenfositlerini aktive ederek lupus nefritinin patogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda, TLR-7 negatif farelerde lupus nefritinden koruyucu anti-Smith veya antiribonükleoprotein antikörleri yapılmadığı, TLR-9 negatif farelerde ise anti-DNA antikörlerinin yapılmadığı, ancak hastalığın arttığı görülmüştür (106).

RA' da gelişen inflamasyona bağlı olarak sentezlenen ve salınan endojen TLR ligandları, hastalığın hasar verici ve kalıcı etkisiyle ilişkilendirilmiştir. 40 RA' lı hastanın alındığı bir çalışmada CD14, 16, TLR-2 ve TLR-4 seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre RA grubu karşılaştırıldığında CD16 seviyesinde anlamlı artış ile birlikte CD16 pozitif ve negatif monositlerde TLR-4 üretiminin de anlamlı oranda arttığı saptanmıştır (107). Aynı çalışmada CD16 pozitif monositlerde CD16 negatif monositlere oranla TLR-2 seviyelerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir.

TLR-2, TLR-4 ve sitokinlerin IL1-Beta, IL-12, IL-17, IL-18 ve TNF-alfa gibi sinovyal dokudaki değerlerinin değerlendirildiği bir çalışmada klinik olarak aktif şiddetli inflame sinoviyumu olan RA hastalarında TLR-2 (%78) ve TLR-4 (%70) düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır (123). 22 RA, 21 sağlıklı olgunun dahil edildiği bir çalışmada da RA hastalarının sinovyal dokularında TLR-3, TLR-4 ve TLR-7 saptanmıştır (123,124). Ayrıca aynı sinovyal dokularda fibrinojen, ısı şok proteini-60 ve fibronektin gibi birçok endojen TLR ligandları belirlenmiştir (125). RA' da inflamasyona bağlı sentezlenen endojen TLR ligandlarının hastalığın hasar verici ve kalıcı etkisiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (123-125).

Biz çalışmamızda AS'li hastalarda TLR-4 gen polimorfizmine ek olarak hastalık aktivitesi indeksleri, aksiyel ve periferik eklem muayene bulguları ile inflamatuvar markırlar ve TLR-4 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi de araştırdık. TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda ESH ve CRP düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptamamıza rağmen farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-

vertebra skorları gibi hastalık aktivitesini gösteren skalalar ile ESH ve CRP arasındaki korelasyonu incelendik. BASMI skoru ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon saptadık. Çalışmamızda ayrıca hastalarımızın fonksiyonel düzeyleri ile ESH ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. HAQ-S skalasının Fiziksel Bileşen Skoru (PCS) ile sedimantasyon ve CRP değerleri negatif korelasyon, Mental Bileşen Skoru (MCS) ile ESH arasında negatif korelasyon saptadık. Fakat fonksiyonel indeksler, hastalık aktivite indeksleri ve muayene bulguları ile TLR-4 gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişkiye rastlamadık.

6. SONUÇLAR

AS tanılı hastalarda TLR-4 gen mutasyonu ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi tespit etmeye yönelik yapmış olduğumuz bu çalışmada elde ettiğimiz veriler;

1. Ortanca hastalık süresi 3 ve ortalama hastalık süresi $5,6 \pm 6,6$ yıldır. BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-vertebra ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.
2. Hasta grubunda; BASMİ skoru ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) ve pozitif ($r = 0,473$) korelasyon saptandı.
3. AS tanısı olan 3 hastada TLR-4 gen mutasyonu saptandı. Bu hastalardan 2 tanesi heterozigot ve 1 tanesi de homozigot özellikte mutasyon taşımaktaydı. Odds ratio 7,54 olarak hesaplandı.
4. TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda sedimantasyon ortalaması $34,00 \pm 32,08$ mm/h, negatif olan hastalarda ise sedimantasyon ortalaması $31,82 \pm 19,69$ mm/h idi. Hasta grubunda TLR-4 gen mutasyonu ile sedimantasyon değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
5. TLR-4 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda CRP ortalaması $1,26 \pm 1,02$ mg/L, negatif olan hastalarda CRP ortalaması $1,17 \pm 1,10$ mg/L idi. TLR-4 gen mutasyonu ile CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
6. HLA-B27 ile TLR-4 gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
7. BASFİ, BASDAİ, BASMİ, BASRİ-total ve BASRİ-vertebra skorları ile TLR-4 gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada AS' li hastalarda TLR-4 gen polimorfizmi kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Fakat bu polimorfizmin hastalık şiddeti ile ilişkisi olmadığını gördük. Daha fazla hasta sayısı ve daha aktif dönemdeki hastaların alındığı çalışmalarla ilişkinin daha iyi değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci.* 2013;345:431-6.
2. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritis. *Rheumatology* 2000;39:360-68.
3. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician.* 2013;42:780-4.
4. Linden SVD, Heijde DVD, Braun J. Ankylosing Spondylitis. Harris ED, JR. Kelley's text book of Rheumatology. 7th Edition, 2005;1125-41.
5. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology.* Philadelphia, 2003:1161-81.
6. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:362.
7. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-28.
8. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:241-9.
9. Kutikhin AG. Association of Polymorphisms in TLR Genes and in Genes of the Toll-like Receptor Signaling Pathway with Cancer Risk. *Hum Immunol.* 2011;72:1095-116.
10. O'Neill LAJ. and Bowie A.G. The family of five: TIR domaincontaining adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology* 2007;7:353-64.
11. Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic Mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008;5:23.
12. Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;28:131-43.

13. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, Oppers-Walgreen B, van Riel PL, Barrera P, Joosten LA, van den Berg WB. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3856-65.
14. Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1111-14.
15. Önen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gürler O, Ergor A, Manisali M, Akkoç N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-09.
16. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-28.
17. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, Bowness P. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2002;46:2972-82.
18. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
19. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, Rubin L, Siminovitch KA, Weeks DE, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2001;68:918-26.
20. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993;20:1900-4.
21. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol* 2003; 33:748-59.

22. Ekman P, Kirveskari J, Granfors K. Modification of disease outcome in Salmonella-infected patients by HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1527-34.
23. Kuon W, Holzhütter HG, Appel H. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the *Chlamydia trachomatis* proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol* 2001; 167:4738-46.
24. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, Rowland-Jones SL, Colbert RA. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol*. 1999;163:6665-70.
25. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett*. 2004;575:1-8.
26. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited 2003; 1183–92.
27. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:1542-51.
28. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T cell production of TNF-alpha and IFN-gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:36-42.
29. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:499-505.

30. Rigby AS, Wood PH. Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:5-12.
31. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* 1973;3:354-63.
32. Amor B, Dougados M, Lustrat V. Are classification criteria for spondyloarthropathy usefull as a diagnostic criteria? *Rev Rheum* 1995;6:10-15.
33. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R. The European spondyloarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathies. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34:1218-27.
34. Calin A, Porta J, Fries JF. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-4.
35. Rudwaleit M. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
36. Sieper J. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-8.
37. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004;51:154-9.
38. Haywood KL, Garrat AM, Joordan K. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity, and responsiveness *Rheumatology* 2004;43:750-7.
39. Zheng MQ, Wang YQ, Lu XY, Wang YL, Mao LP, Gu YF, Chen PF. Clinical analysis of 240 patients with HLA-B27 associated acute anterior uveitis. *Eye Sci*. 2012;27:169-72.
40. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:47-56.

41. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:728471.
42. Samia B, Hazgui F, Abdelghani KB, Hamida FB, Goucha R, Hedri H, Taarit CB, Maiz HB, Kheder A. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Nephrol Ther*. 2012;8:220-5.
43. Jacques P, Van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:569-82.
44. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharaa F, Abdalla AK. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int*. 2009;29:1031-40.
45. Peh WC, Ho WY, Luk KD. Applications of bone scintigraphy in ankylosing spondylitis. *Clin Imaging*. 1997;21:54-62.
46. Fisher LR, Cawley MID, Holgate ST. Relation Between Chest Expansion, Pulmonary Function and Exercise Tolerance in Patients with Ankylosing Spondylitis, *Ann Rheum Dis*. 1990;49:921-25.
47. Braun J, Baraliakos X. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 324-334.
48. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904.
49. Vliet Vlieland TPM, Li LC. Rehabilitation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: differences and similarities. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:171-8.
50. Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Patient Educ Couns* 1996;27:257-67.
51. Ytteberg SR, Mahowald ML, Krug HE. Exercise for arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8:161-89.

52. Colina M, Ciancio G, Govoni M. Rehabilitation treatment strategies in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38:2266.
53. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles Ede S, Pinheiro Mde M, Ximenes AC, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Carneiro S, Ranza R, Bernardo WM, Gonçalves CR. Recommendations for the management and treatment of ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:242-57.
54. Scalapino, K.J., Davis, J.C., *The Treatment of Ankylosing Spondylitis*, *Clin Exp. Med* 2003;2:159-65.
55. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008;58:929-38.
56. Gunaydin I, Pereira PL, Daikeler T, Mohren M. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injections of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropaty:a pilot study. *J Rheumatol* 2000; 27: 424-8.
57. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: relic or niche medication? *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1472-4.
58. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, Freundlich B. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1543-51.
59. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33: 927-31.
60. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, Perrotta FM, Olivieri I, Punzi L, Salvarani C. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- α drugs: a national multicentre study. *Rheumatology*. 2013;52:1914-9.
61. Armstrong N, Joore M, van Asselt T, Misso K, Manning N, Tomini F, Kleijnen J, Riemsma R. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:415-25.

62. Heldmann F, Dybowski F, Saracbasi-Zender E, Fendler C, Braun J. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:325-31.
63. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index. *J Rheumatol* 1994 ;21:2286-91.
64. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*;46:197-202.
65. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-70.
66. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:197-202.
67. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32.
68. Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowich W, Braun J, Hallegua DS, Bruckel J; ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group. ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:386-94.
69. Doward LC Spoorenberg A Cook SA Whalley D Helliwell PS Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
70. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *Rheumatol* 2003;30:764-73.

71. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:577-86.
72. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
73. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG. A new approach to defining disease status in Ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index. *J Rheumatol* 1994;22:86-91.
74. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*. 1988;52:269-79.
75. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996;86:973-83.
76. Takeuchi O, Akira S. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes Infect.* 2002;4:887-95.
77. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2004;5:987-95.
78. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388:394-7.
79. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216.
80. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:103-10.
81. Hansson GK, Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1085-7.
82. Akira S. Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem.* 2003;278:38105-8.
83. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
84. Muzio M, Bosisio D, Polentarutti N, D'amico G, Stoppacciaro A, Mancinelli R, van't Veer C, Penton-Rol G, Ruco LP, Allavena P,

- Mantovani A. Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J Immunol.* 2000;164:5998-6004.
85. Taguchi T, Mitcham JL, Dower SK, Sims JE, Testa JR. Chromosomal localization of TIL, a gene encoding a protein related to the Drosophila transmembrane receptor Toll, to human chromosome 4p14. *Genomics.* 1996;32:486-8.
86. Uthaisangsook S, Day NK, Bahna SL, Good RA, Haraguchi S. Innate immunity and its role against infections. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:253-64.
87. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Tarach J, Ksiazek A. Toll-like receptor 4 gene polymorphism and early onset of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Hum Immunol.* 2009;70:121-4.
88. Ve T, Gay NJ, Mansell A, Kobe B, Kellie S. Adaptors in toll-like receptor signaling and their potential as therapeutic targets. *Curr Drug Targets.* 2012;13:1360-74.
89. Tapping RI, Akashi S, Miyake K, Godowski PJ, Tobias PS. Toll-like receptor 4, but not toll-like receptor 2, is a signaling receptor for Escherichia and Salmonella lipopolysaccharides. *J Immunol.* 2000;165:5780-7.
90. Kawasaki K, Akashi S, Shimazu R, Yoshida T, Miyake K, Nishijima M. Mouse Toll-like receptor 4, MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction by Taxol. *J Biol Chem* 2000;275:2251-4.
91. Werling D, Jungi TW. Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003;91:1-12.
92. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:103-10.
93. Lien E, Ingalls RR. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2002;30:1-11.
94. Kodaira Y, Nair SK, Wrenshall LE, Gilboa E, and Platt JL. Phenotypic and functional maturation of dendritic cells mediated by heparan sulfate. *Journal of Immunology* 2000;165:1599-1604.

95. Hodgkinson CP, Patel K, Ye S. Functional Toll-like receptor 4 mutations modulate the response to fibrinogen. *Thrombosis and Haemostasis* 2008;100:301-7.
96. Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC, Luthringer D, Xu XP, Rajavashisth TB, Yano J, Kaul S, Arditi M. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation*. 2001;104:3103-8.
97. Gottipati S, Rao NL, Fung-Leung WP. IRAK1: A Critical Signaling Mediator of Innate Immunity. *Cell Signal*. 2008;20:269-76.
98. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010.
99. Bafica A, Santiago HC, Goldszmid R, Ropert C, Gazzinelli RT, Sher A. Cutting age: TLR9 and TLR2 signaling together account for MyD88-dependent control of parasitemia in *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol*. 2006;177:3515-19.
100. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science*. 1998;282:2085-8.
101. Schmitt C, Humeny A, Becker CM, Brune K, Pahl A. Polymorphisms of TLR4: rapid genotyping and reduced response to lipopolysaccharide of TLR4 mutant alleles. *Clin Chem*. 2002;48:1661-7.
102. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, Lowry SF. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis*. 2002;186:1522-5.
103. Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic Mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008;5:23.
104. Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 2006;28:131-43.
105. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, Oppers-Walgreen B, van Riel PL, Barrera P, Joosten LA, van den Berg WB. Expression of toll-like receptors 2

- and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3856-65.
106. Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;28:131-43.
107. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, Okamoto A, Ueno A, Ogawa N. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1457-67.
108. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, Oppers-Walgreen B, van Riel PL, Barrera P, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3856-65.
109. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, van Lieshout AW, Sprong T, van den Hoogen FH, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2313-22.
110. Huang QQ, Sobkoviak R, Jockheck-Clark AR, Shi B, Mandelin AM, Tak PP, et al. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J Immunol* 2009;182:4965-73.
111. Assassi S, Reveille JD, Arnett FC, Weisman MH, Ward MM, Agarwal SK, Gourh P, Bhula J, Sharif R, Sampat K, Mayes MD, Tan FK. Whole-blood gene expression profiling in ankylosing spondylitis shows upregulation of toll-like receptor 4 and 5. *J Rheumatol.* 2011;38:87-98.
112. Na KS, Kim TH, Rahman P, Peddle L, Choi CB, Inman RD. Analysis of single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor 4 shows no association with ankylosing spondylitis in a Korean population. *Rheumatol Int.* 2008;28:627-30.

113. Snelgrove T, Lim S, Greenwood C, Peddle L, Hamilton S, Inman R, Rahman P. Association of toll-like receptor 4 variants and ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2007;34:368-70.
114. Yang ZX, Liang Y, Zhu Y, Li C, Zhang LZ, Zeng XM, Zhong RQ. Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood leucocytes and serum levels of some cytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:48-55.
115. Pointon JJ, Chapman K, Harvey D, Sims AM, Bradbury L, Laiho K, Kauppi M, Kaarela K, Tuomilehto J, Brown MA, Wordsworth BP. Toll-like receptor 4 and CD14 polymorphisms in ankylosing spondylitis: evidence of a weak association in Finns. *J Rheumatol.* 2008;35:1609-12.
116. Snelgrove T, Lim S, Greenwood C, Peddle L, Hamilton S, Inman R, Rahman P. Association of toll-like receptor 4 variants and ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2007;34:368-70.
117. Bulut Y, Faure E, Thomas L, Karahashi H, Michelsen KS, Equils O, Morrison SG, Morrison RP, Arditi M. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through Toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway. *J Immunol.* 2002;168:1435-40.
118. Sing A, Tvardovskaia N, Rost D, Kirschning CJ, Wagner H, Heesemann J. Contribution of toll-like receptors 2 and 4 in an oral *Yersinia enterocolitica* mouse infection model. *Int J Med Microbiol.* 2003;293:341-8.
119. Tan FK, Farheen K. The potential importance of Toll-like receptors in ankylosing spondylitis. *Int J Clin Rheumtol.* 2011;6:649-654.
120. Gergely P Jr, Blazsek A, Weiszár Z, Pazár B, Poór G. Lack of genetic association of the Toll-like receptor 4 (TLR4) Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with spondylarthropathies in a Hungarian population. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1194-6.
121. Garcia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandrés-López R, Castellote L, Zumaquero E, Navarro P, Buendía-Eisman A, Ruiz JC, Orgaz-Molina J, Sancho J, M Zubiaur. Increased gene expression of Toll-like receptor

- 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:242-50.
122. Akbal A, Oğuz S, Gökmen F, Bilim S, Reşorlu H, Silan F, Uludağ A. C-reactive protein gene and Toll-like receptor 4 gene polymorphisms can relate to the development of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014 Apr 3. [Epub ahead of print]
123. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, Oppers-Walgreen B, van Riel PL, Barrera P, Joosten LA, van den Berg WB. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3856-65.
124. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, van Lieshout AW, Sprong T, van den Hoogen FH, van den Berg WB, Radstake TR. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2313-22.
125. Huang QQ, Sobkoviak R, Jockheck-Clark AR, Shi B, Mandelin AM 2nd, Tak PP, Haines GK 3rd, Nicchitta CV, Pope RM. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J Immunol.* 2009;182:4965-73.

8. EKLER

Ek 1: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

1	Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? Yok 0-----10 Çok Şiddetli
2	Ankilozan Spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? Yok 0-----10 Çok Şiddetli
3	Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? Yok 0-----10 Çok Şiddetli
4	Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini nasıl tanımlarsınız? Yok 0-----10 Çok Şiddetli
5	Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız? Yok 0-----10 Çok Şiddetli
6	Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0-----5-----10 Yok 1 saat 2 saat veya daha fazla

BASDAİ skoru: 5-6.sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

Ek 2: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFi)

1	Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor musunuz ? Kolay 0-----10 İmkansız
2	Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
3	Yüksek bir rafa başkasından yardım almadan ya da yardımcı bir araç olmadan uzanabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
4	İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
5	Yerde sırtüstü yatarken yardım almadan kalkabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
6	Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
7	Her basamağa bir adım atarak, merdiven trabzanı veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
8	Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor musunuz ? Kolay 0-----10 İmkansız
9	Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri, spor yapabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız
10	Evde ya da iş yerinde, bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz? Kolay 0-----10 İmkansız

BASFi skoru: Toplam /10

Ek 3: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)

Skor	1	2	3
Servikal rotasyon	>70 ⁰	20 ⁰ -70 ⁰	<20 ⁰
Tragus-duvar mesafesi	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Anterior lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Lateral lomber fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Total Skor (5-15)			

Ek 4: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI)

BASRI-s (Total skor: 2-12)
<u>Sakroiliak eklemler için derecelendirme</u> <ol style="list-style-type: none">0. Normal (Değişiklik yok)1. Şüpheli (Şüpheli değişiklikler var)2. Minimal (Eklem aralığında değişiklik olmaksızın erozyonlu veya sklerozlu küçük lokalize alan)3. Orta (Erozyon, skleroz, eklem aralığında genişleme, daralma veya parsiyel ankilozla karakterize orta ya da ileri sakroileit)4. Şiddetli (Total ankilozla karakterize şiddetli anormallik)
<u>Servikal ve Lomber grafiler için değerlendirme</u> <ol style="list-style-type: none">0. Normal (Değişiklik yok)1. Şüpheli (Şüpheli ama kesin değişiklik yok)2. Minimal (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindesmofit var ya da yok)3. Orta (≥ 3 vertebrada sindesmofit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)
BASRI-h (Total skor: 0-4)
<u>Kalça eklemleri için değerlendirme</u> <ol style="list-style-type: none">0. Normal (Değişiklik yok)1. Şüpheli (Olası fokal eklem aralığı daralması)2. Minimal (Sirküferansiyal eklem aralığında 2 mm üzerinde mesafe bırakacak şekilde kesin daralma)3. Orta (Sirküferansiyal eklem aralığında 2 mm ya da daha az bırakacak şekilde daralma ya da 2 cm'den daha az olacak şekilde kemik kemik üzerine binmesi)4. Şiddetli (Kemik deformitesi ya da 2 cm'den daha fazla kemik kemik üzerine binmesi)
BASRI-t: Dört skorun toplamı (2-16)

Ek 5: Yorgunluk Şiddet Ölçeği Anketi (FSS)

1	Yorgun olduğumda motivasyonum düşüyordu. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
2	Egzersiz yapınca yorgunluğum artıyordu. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
3	Çabucak yoruluyordum. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
4	Yorgunluk fiziksel faaliyetlerimi engelliyordu. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
5	Yorgunluktan dolayı birçok sorun yaşadım. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
6	Yorgunluğumdan dolayı fiziksel faaliyetlerime devam edemiyordum. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
7	Yorgunluktan dolayı bazı görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getiremedim. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
8	Yorgunluk beni en çok kısıtlayan üç belirtiden biriydi. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum
9	Yorgunluk; iş, aile ve sosyal hayatımı engelliyordu. Hiç Katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Tamamıyla Katılıyorum

Ek 6: Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3
GİYİNME/ GENEL BAKIM				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				
OTURUP/ KALKMA				
3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				
YEMEK YEME				
5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
7-Açılmamış <u>karton</u> bir süt kutusunu açmak				
YÜRÜYÜŞ				
8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				
HİJYEN				
10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
UZANMA				
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?				
KAVRAMA				
15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER				
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOTAL=	TOTAL/20=			

Ek 7: Sağlık Değerlendirme Anketi-SpA (HAQ-S)

Aktiviteler	0	1	2	3
Alışveriş poşetleri gibi ağır paket veya poşetleri taşıyabiliyor musunuz?				
Uzun süre oturabiliyor musunuz? Örn: İşyerinde olduğu gibi				
Masa başında iş görebiliyor musunuz?				
Araba kullanmak; Ehliyetiniz veya arabanız yok ise burayı işaretleyiniz				
Dikiz aynasına bakabiliyor musunuz?				
Geri geri kullanırken başınızı çevirebiliyor musunuz?				

Ek 8: Yaşam kalitesi ölçeği (SF-36)

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Mükemmel
Çok iyi
İyi
Orta (fena değil)
Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi
Bir yıl öncesinden biraz iyi
Hemen hemen aynı
Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığımız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Öne eğilme, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)İki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer yaptığımız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmaktaki güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi

Çok az

Orta derecede

Epeyce

Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç olmadı
- Çok az
- Az
- Orta derecede
- Çok
- Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Biraz etkiledi
- Orta derecede etkiledi
- Epey etkiledi
- Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yorum:



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

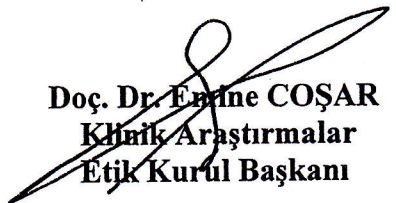
Sayı : KLİ.ARŞ.ETİK.KURUL.BŞK./050.99-221
Konu : Başvuru İncelemesi

01/08/2013

Sayın Arş. Gör. Dr. Betül ÇAKIR

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz “Ankilozan Spondilit Hastalarında Toll-Like 4 Reseptör Gen Mutasyonu ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi” başlıklı EK-2012-131 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 01/08/2013 tarih ve 15-17 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.


Doç. Dr. Emine COŞAR
Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Karar Tarihi : 01.08.2013 15:00

Karar No : 2013-15

Karar-17) EK-2012-131 no’lu araştırma 19.12.2012 tarih ve 2012-24 sayılı toplantısından Etik Kurul onayı almıştır. Ancak proje yürütücüsü Arş. Gör. Dr. Betül ÇAKIR’ın çalışmasının başlığı “Ankilozan Spondilit hastalarında TRAILR 1 gen mutasyonu sıklığı prevalansı ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi” yerine “Ankilozan Spondilit Hastalarında Toll-Like 4 Reseptör Gen Mutasyonu ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi” olarak değiştirilmesi hakkında sunmuş olduğu Araştırma Projesi değişiklik Bildirim Formu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygun bulunmuştur.