



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA İNTERLÖKİN
23'ÜN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. BİLAL ELBEY

İÇ HASTALIKLARI (İMMÜNOLOJİ) ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

DOKTORA TEZİ

DİYARBAKIR-2014



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA IL-23'ÜN KLİNİK
VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. BİLAL ELBEY

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET ORHAN AYYILDIZ

DİYARBAKIR 2014

T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Ankilozan Spondilitli Hastalarda IL-23’ün Klinik Ve Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisi” başlıklı Doktora Tezi tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ

Tezi Teslim Eden :Dr. Bilal ELBEY

Jüri Üyesinin Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

...../...../.....

Prof. Dr. ALİ CEYLAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, bu tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde değerli katkıları olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, hocam Prof. Dr. M.Orhan AYYILDIZ'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal NAS ve Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e teşekkür ederim

Bu tezin laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. İbrahim KAPLAN'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca her konuda uyumlu bir çalışma içinde olduğumuz asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Desteklerini ömrüm boyunca yanımda hissettiğim anne ve babama; her zaman fedakârca yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim Güler'e, neşe kaynağım olan canlarım Cemal Mirza ve Büşra Sara'ya çok teşekkür ederim.

İçindekiler

1. Ön Sayfalar	
1.1.Kapak	
1.2.İç Kapak	
1.3.Onay Sayfası	I
1.4.Teşekkür	II
1.5.İçindekiler	III
1.6.Şekiller	V
1.7.Kısatmalar	VI
1.8.Tablo Listesi	XI
2.Özet ve Sayfaları	XII
2.1.Türkçe Özet	XII
2.2. Abstract	XIV
3.1. Giriş Ve Amaç	1
3.2. Genel Bilgiler	3
3.2.1. Ankilozan Spondilit	3
3.2.1.A. Tarihçe	4
3.2.1.B. Epidemiyoloji	6
3.2.1.C. Genetik Ve Etiyoloji	7
3.2.1.D. Patogenez	9
3.2.1.E.Tanı	12
3.2.1.F. Klinik Bulgular	16
3.2.1.G.Fizik Muayene Bulguları	19
3.2.1.H. Laboratuar Bulguları	21
3.2.1.İ. Görüntüleme	22
3.2.1.J. Ayırıcı Tanı	25
3.2.1.K. Tedavi	26
3.2.1.K.1farmakolojik Tedaviler	28
3.2.1.K.1.A.Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar	28
3.2.1.K.1.B.Analjezikler	29
3.2.1.K.C.Kortikosteroidler	29

3.2.1.K.1.D. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs) [Dmard]	30
3.2.1.K.1.E.Biyolojik Tedaviler	32
3.2.1.K.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler	34
3.2.1.K.3.Cerrahi Tedavi.....	35
3.2.2. İnterlökin-23.....	35
3.3 Gereç ve Yöntem.....	40
3.3.1. Hasta Ve Sağlıklı Kontrollerin Seçimi.....	40
3.3.2 Değerlendirme.....	41
3.3.2.1. Bel Ağrısının Değerlendirilmesi	41
3.3.2.2. Ağrı Ve Sabah Tutukluğunun Değerlendirilmesi	41
3.3.2.3.Hastanın Global Değerlendirmesi	42
3.3.2.4.Doktorun Global Değerlendirmesi.....	42
3.3.2.5.Kullanılan İlaçlar.....	42
3.3.2.6.Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	42
3.3.2.7.Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi.....	43
3.3.2.8. Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi (ASQoL).....	43
3.3.2.9.Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi	43
3.3.3. Çalışma Dizaynı	44
3.4. Sonuçlar	47
3.5. Tartışma.....	55
3.6. Kaynakça.....	59
3.7. Etik Kurul Onayı	82
3.8. Özgeçmiş.....	83

ŞEKİLLER

Şekil 1: IL-23 Bileşenleri.....	37
Şekil 2 : IL-23 Sinyal Yolağı.....	37
Şekil 3 : T _H 17'nin Gelişimi.....	39

KISALTMALAR

AAU	:Akut Anterior Üveit
ADA	:Adalimumab
AKT	:RAC-Alpha Serine/Threonine Kinase
APC	:Antijen Presentation Cell
Arg381	:Arginin
AS	:Ankilozan Spondilit
ASDAS	:Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASAS	:Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASSpMRI-a	:Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic Resonance Imaging activity
ASQoL	:Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASDAI	:Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BAS-G	:Bath Ankylosing Spondylitis Global Score
BASFI	:Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	:Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI	:Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CRF	:Standart Bildirim Formu
CRP	:C- Reaktif Protein
DKK	: Dickkopf Related Protein

DMARD	:Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DFI	:Dougados Functional Index
DSÖ	:Dünya Sağlık Ürgütü
EAE	:Deneysel Allerjik Ensefalomyelit
ERAP1	:Endoplasmik Retikulum Aminopeptidaz 1
ESH	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	:European Spondyloarthritis Study Group
EULAR	:European League Against Rheumatism
ETA	:Etanercept
GESPIC	:German Spondyloarthritis Inception Cohort
Gln	:Glisin
GOL	:Golimumab
GWAS	:Genome Wide Association Studies
HAQ-S	:Health Assessment Questionary For The Spondylarthropathies
HLA	:Human Leukocyte Antigen
HDL	:High Density Lipoprotein
IBA	:Inflamatuvar Bel Ağrısı
IFN-γ	:Interferon Gama
IL	:Interlökin
IL-12RB1	:Interlökin 12 Reseptörü Beta 1
IL-23R	:Interlökin 23 Reseptörü

LE	:Lupus Eritematozus
LEF	:Leflunomid
Jak2	:Janus kinase 2
LRP	:Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein
MHC	:Major Histocompatibility Complex
mNY	:Modifiye New York
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	:Messenger RNA
MTX	:Metotraksat
MR	:Manyetik Rezonans
mSASSS	:Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
NK	:Natural Killer
NF-kB	:Nuclear Factor KappaB
nr-aksSpA	:Non Radyografik Aksiyel SpA
NRS	:Numerical Rating Scales
NSAİİ	:Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
OA	:Osteoartrit
OPG	:Osteoprotegerin
OPPG	:Osteoporoz Pseudoglioma Sendromu
PI3K	:Phosphoinositide-3-kinase
PsA	:Psöriyatik Artrit

RA	:Romatoid Artrit
RANKL	:Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RASSS	:Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score
ReA	:Reaktif Artrit
RelA	:p65 NF-kB Alt Ünitesi
ROR-gamma	:Retinoic Acid Receptor Related Orphan Receptor Gamma
RF	:Romatoid faktörün
SAA	:Serum Amiloid
SİE	:Sakroiliak Eklem
SOC3	:Suppressor of Cytokine Signaling
SNP	:Single Nucleotide Polymorphisms
SLZ	:Sülfasalazin
SpA	:Spondiloartropati
SPARCC	:Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
STAT3	:Signal Transducer and Activator Of Transcription
STIR	:Short Tau Inversion Recovery
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktor-Alfa
TGF-β	:Tissue Growth Factor Beta
Th17	:T Helper hücreleri
Tyk2	:Tyrosine kinase 2
UPR	:Unfolded Protein Response

USG	:Ultrasonografi
uSpA	:Undiferansiye Spondiloartropati
VAS	:Visual Analog Scales

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 :Modifiye New York Kriterleri.....	5
Tablo 2 :IBA Kriterleri.....	14
Tablo 3 :AS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin klinik ve laboratuvar verilerinin IL-23 seviyeleri ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 4 : AS grubuna ait olguların hastalıkla ilgili skorları.....	49
Tablo 5 :AS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin demografik verilerinin IL-23 seviyeleri ile karşılaştırılması.....	50
Tablo 6 :Ankilozan Spondilit hastalarında IL-23 seviyesi ile AS'nin demografik, klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki	51
Tablo 7 :Periferik artriti olan ve olmayan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması.....	52
Tablo 8 :Enteziti olan ve olmayan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması.....	53
Tablo 9 : ASQoL yüksek ve düşük olan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması.....	54

ÖZET

Ankilozan spondilit başlıca Sakroiliak eklemler ve omurgayı etkileyen kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar, inflamasyon mediyatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle bu çalışmada; aksiyel iskeleti etkileyen, yapısal ve fonksiyonel yetersizlikle birlikte yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilen, karakteristik inflamatuvar bel ağrısına sebep olan yaygın romatizmal bir hastalık olan AS'li hastalarda IL-23'ün klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini araştırmak ve aynı zamanda AS'li hastalarda BASDAI ve BASFI'nin iki yanıtlama yönteminin performans karakteristiklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine, 15Aralık2013-30 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran, kronik bel ağrısı olan AS tanısı alan hastalar dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Laboratuvar bulgusu olarak ESH, CRP ve IL-23 değerleri kaydedildi. Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri için BASDAI, BASFI, VAS ve ASQoL ölçekleri kaydedildi.

AS hastalarının IL-23 seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Korelasyon analizinde IL-23 seviyeleri periferik artrit sayısı ve CRP seviyesi ile pozitif yönde ilişki göstermekteydi. Enteziti olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında Enteziti olan hastalarda BASDAI, BASFI ve VAS skorları Enteziti olmayanlara kıyasla anlamlı yüksekti ($p<0,05$). ASQoL skoru yüksek/düşük olan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametreleri (IL-23,ESH, CRP) karşılaştırıldığında ASQoL skoru yüksek olan hastalarda BASDAI, BASFI, VAS skorları anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Laboratuvar parametrelerindende ESH anlamlı yüksekti.

Sonuç olarak Ankilozan Spondilitin progresif bir hastalık olduğunu, hastaların yaşam boyu izlenmesi gerektiğini, CRP ye göre daha pahalı olsa da IL-23'ün de laboratuvar bulgusu olarak kullanabileceğini ve BASDAI, BASFI, VAS ve

ASQol'un bu izlemlerde faydalı olabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca tedavide IL-23 baskılanmasının ne kadar anlamlı olacağı mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Ankilozan Spondilit, CRP, IL – 23, BASDAI, BASFI, VAS, ASQol

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis is a chronic, inflammatory, rheumatic disease that affects main sacroiliac joints and spine. Nowadays, researches about AS's pathogenesis focus on defining major factors, incidents that develop during the disease, inflammation mediators and the regulatories of the course of disease. For this reason in this study we aimed to investigate relationship between IL-23 and clinical and laboratory parameters in patients who has a common rheumatic disease called AS, which affects axial skeleton, causes decrease in life quality as well as structural and functional inability and characteristic inflammatory backache. At the same time we aimed to compare performance characteristics of the two answering methods of BASDAI and BASFI in AS patients.

In this study, diagnosed AS patients with chronic backache who applied at Dicle University Medical Faculty, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, between December 15 2013 and March 2014, were included. The demografic information such as sex and educational status of both patient and control group is recorded. As a laboratory finding, ESH, CRP and IL-23 values are recorded. To evaluate patients functionally BASDAI, BASFI, VAS and ASQol scales are recorded.

When AS patients' IL-23 levels are compared with healthy controls, it is reported significantly high ($p < 0,05$). In the analysis of correlation, the IL-23 levels showed positive relationship with the number of peripheral artrit and CRP level. When compared the clinical and laboratory parameters of patients with enthesitis and patients without enthesitis, BASDAI, BASFI and VAS scores were significantly higher in patients with enthesitis than patients without enthesitis ($p < 0,05$). When compared clinical and laboratory parameters of patients with high and low ASQol scores, it is observed that patients with high ASQol score had significantly high scores in BASDAI, BASFI and VAS ($p < 0,05$).

As a result, we can say that AS is a progressive disease, these patients need to be monitored throughout their life, although it is more expensive than CRP, IL-23

can also be used as a laboratory finding and BASDAI, BASFI, VAS and ASQol can be useful in this monitoring process.

Key Words: Ankylosing spondylitis, CRP, IL -23, BASDAI, BASFI, VAS, ASQoL

3.1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spondiloartropati (SpA), ortak patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip olan ve kronik romatizmal hastalıklara verilen ortak isimdir. Karakteristik semptom ve bulguları kronik inflamatuvar bel ağrısı (İBA), periferik eklem artrit ve iskelet-dışı tutulumdan meydana gelen klinik tabloyu kapsar (1). En önemli üyesi Ankilozan Spondilit' tir (AS). AS başlıca sakroiliak eklemler (SİE) ve omurgayı etkileyen kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır (2, 3). Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar, inflamasyon mediyatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Periferik artrit ve entezit gibi ekstra- aksiyel bulgular da AS'li hastalarda sık görülen bulgulardandır. Hastaların kendi bildirimine dayalı sonuç ölçekleri olan Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI) ve Bath Ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (Bath Ankylosing Functional Index; BASFI) yaygın olarak kullanılmakta olan, geçerli ve güvenilir ölçeklerdir. Bu ölçekler klinik çalışmalarda ve günlük klinik pratikte hastaların durumunu değerlendirmek üzere geliştirilmişlerdir.

Bu enstrümanların orijinalinde hastaların sorulara yanıt verebilecekleri on santimetrelik görsel analog skala (visual analog scales; VAS) kullanılmıştır ve bu yanıtlama yönteminin güvenilir, değişikliklere duyarlı olması yanında tüm skala boyunca yanıt vermeye olanak sağladığı düşünülmüştür (4, 5). Bununla birlikte Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS), Hollandaca, İspanyolca ve Almanca'da NRS' nin (numerical rating scales; NRS) orjinal yanıt yöntemi ile yüksek düzeyde uyum göstermesi ve değişikliklere yanıtının iyi olduğunun gösterilmiş olması nedeniyle (6), BASDAI ve BASFI ölçeklerinde yanıtlama yöntemi olarak NRS kullanılmasını önermektedir (7). Bizde de yapılan çalışmalarda BASDAI ve BASFI'nin Türkçe versiyonlarının, orjinal yanıt metodu ile geçerli, güvenilir ve değişikliklere duyarlı olduğu gösterilmiştir (8, 9).

İnterlökin-23 (IL-23), IL-12 ailesinin üyesi heterodimer bir sitokindir. Sadece kendi alt grubu olan P19 ve IL-12 ile ortak alt grupları olan p40' dan meydana gelir. Dendritik hücreler, T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar gibi antijen sunan hücreler ve aktive olmuş monositlerden salgılanırlar (10). Birçok otoimmün hastalıktan sorumlu olan ve aynı zamanda IL-17 salgılayan Th17 hücrelerinin ekspansiyon ve idamesinde anahtar rolü üstlenirler. IL-23/Th17/IL-17 aksının SpA patogenezi içinde yer aldığı az sayıda çalışma tarafından gösterilmiştir (11). İnterlökin-23 ve IL-17 seviyelerinin AS'li hastaların serumlarında kontrol grubuna göre daha artmış olduğu bulunmuştur ancak IL-17 ve IL-23 seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasında korelasyon saptanamamıştır (12).

Son yıllarda gerek etyopatogenezinde gerekse de tedavisinde hızlı gelişmeler olan AS'de hala cevaplanması gereken sorular mevcuttur. Hastalık süresi ve aktivasyonu ile Dkk-1 (Dickkopf – Related Protein) IL-6, IL-17, IL-23 ve Th-17 seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak araştırmalara şiddetle ihtiyaç vardır.

Bu nedenle bu çalışmada; aksiyel iskeleti etkileyen, yapısal ve fonksiyonel yetersizlikle birlikte yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilen, karakteristik inflamatuvar bel ağrısına sebep olan yaygın romatizmal bir hastalık olan AS'li hastalarda İL-23'ün klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini araştırmak ve aynı zamanda AS'li hastalarda BASDAI ve BASFI'nin iki yanıtlama yönteminin performans karakteristiklerini karşılaştırmayı amaçladık.

3.2. GENEL BİLGİLER

3.2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

SpA' lar patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahip olan kronik romatizmal hastalıklara verilen ortak isimdir. Karakteristik belirti ve bulguları kronik inflamatuvar bel ağrısı (İBA), periferik eklem artrit ve iskelet-dışı tutulumdan meydana gelen klinik tabloyu kapsar (13). Spondiloartropatiler başlangıç şekline göre aksiyel ve periferik olarak ayrılan, AS, reaktif artrit (ReA), Psöriyatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte olan artritler (enteropatik artritler), juvenil idiyopatik artrit ve sınıflandırılmayan spondiloartritleri içeren büyük ve kısmen heterojen bir hastalık grubudur (14-18).

Spondiloartropatilerin en önemli üyesi AS, etyolojisi bilinmeyen, genellikle erken evrede sakroiliak eklemlerde inflamasyona yol açan ve hastalık ilerledikçe aksiyel omurgayı da etkileyebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik bulgular arasında İBA, özellikle alt ekstremitelerde olan asimetrik periferik oligo-artrit ve entezit yer alır. Hastalığa, akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak iletim bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, böbrekte amiloid birikimi gibi iskelet-dışı bulgular eşlik edebilir. Hastalık genç erişkinleri hayatın 3. dekatında etkiler. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulumdur, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroiliit görülür (19).

Uzun yıllardır radyografik sakroiliit, AS tanısının önemli bir parçasıdır ve 1984 modifiye New York (mNY) klasifikasyon kriterleri arasında yer alır(20). Radyografik sakroiliit, ancak hastalığın ileri dönemlerinde tespit edilebilir.

Sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonu değil, inflamasyonun neden olduğu yapısal hasarı gösterirler (21). Bu yüzden sakroiliak eklemlerde inflamasyon olan ama yapısal hasarı henüz gelişmemiş, hastalığın erken evresinde olan hastalar mNY kriterlerini karşılamazlar. Radyografik olarak görülebilen hasarın oluşmasından önceki bu hastalık durumu non-radyografik aksiyel SpA (nr-aksSpA) olarak adlandırılır (22).

3.2.1.a. Tarihçe

AS ilk kez İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor (1666-1698), 1693'te Paris'te basılan bir yazısında Fransız mezarlığından çıkartılan tamamı ankiloze olmuş bir omurgayı tarif etmiştir (23). Ek olarak iliyak kemiklerle sakrumun ve kostovertebral eklemlerin de birleşmiş olduğunu belirtmiştir.

Bu vaka aynı yıl Oxford'da basılan *Dissertationes Medico-physicae* adlı kitapta da yer almıştır. 1850'de Sir Benjamin Brodie ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hastada iritis ve AS'yi ilişkilendiren bir rapor yayınlamıştır (24). Daha sonra Charles Fagge tarafından AS'in klinik ve anatomik özellikleri birleştirilmiştir (25). Bunu 1893 yılında Von Bechterev'in, 1897 yılında Struempell'in ve 1898 yılında da Marie'nin olguları izlemiştir.

1930'larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (26). 1931'de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir. İkinci dünya savaşından sonra, kortizonun bulunması, lupus eritematosus (LE) hücrelerinin tarif edilmesi ve 'kollajen' hastalığın tarif edilmesiyle romatizmal hastalıklara olan ilgi artmış ve bunun sonucunda AS'in göreceli yüksek prevalansı anlaşılmıştır (27, 28). O yıllarda, periferik eklemlerde benzer sinovyal patoloji ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi benzer özelliklerden dolayı Amerika Birleşik Devletleri'nde AS'nin romatoid artrit (RA) bir varyantı olduğu düşünülmüştür (29). Avrupa'da ise AS, romatoid nodüllerin bulunmayışı, daha çok erkeklerde görülmesi, erken yaşta başlaması gibi nedenlerden dolayı ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmiştir (30, 31). Romatoid faktörün (RF) bulunması ve klinikte yaygın olarak kullanılması ile RA ve AS'in farklı iki hastalık olduğu görüşü doğrulanmıştır.

1960 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenen sempozyumda AS tanı kriterleri ortaya konmuştur, ancak 1966 yılında değiştirilerek New York kriterleri tanımlanmıştır (32).

Ankilozan Spondilitin, ‘Human leukocyte antigen’ (HLA-B 27) ile olan ilişkisinin ortaya konmasıyla hastalığa olan ilgi daha da artmış ve RA’den farklı bir hastalık olduğu fikri daha da güçlenmiştir (33, 34).

1961’de Roma ve ardından 1966’da New York AS sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. 1970’li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, reiter, psoriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek “seronegatif SpA” kavramı ortaya atılmıştır. 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (24).

Van der Linden tarafından 1984 yılında mNY kriterleri ortaya konmuştur (20) (Tablo-1).

Tablo1:Modifiye New York Kriterleri (mNY)

-
- 1) En az 3 aydır olan egzersizle düzeliyor istirahatla azalmayan bel ağrısı
 - 2) Lomber omurganın saggital ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
 - 3) Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
 - 4) a. Tek taraflı evre 3-4 sakroiliit
b. İki taraflı evre 2-4 sakroiliit
-

mNY sınıflama kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 ya da bilateral evre 2-4 sakroiliit varlığı ile kesin AS tanısı konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da hiçbir klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterlerin (unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit) tespit edilmesi ise olası AS tanısına işaret eder (26).

mNY kriterleri özellikle radyolojik sakroiliit kriterinden dolayı hastalarda tanı gecikmesine neden olduğundan ve dolayısıyla erken inflamatuvar hastaları

saptayamadığı için Amor ve European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) kriterleri tanımlanmıştır (35, 36). Bu kriterlerle beraber radyolojik hasar meydana gelmemiş hastalara tanı koyma şansı artmış ve bu hastalar 'undifferansiyel SpA' olarak tanımlanmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonrası hastalığın erken evresindeki inflamasyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) metoduyla tespit edilmeye başlanmıştır (37).

3.2.1.b. Epidemiyoloji

AS genellikle hayatın üçüncü dekadında başlayan, yaklaşık %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomları ortaya çıkan, % 5'inden azında da 45 yaşından önce başlayan kronik bir hastalıktır (38). AS prevalansı bazı genetik ve henüz tam olarak tanımlanmamış çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar, AS prevalansındaki farklılıkların en önemli nedenidir (39). Rudwaillet M ve ark.'nın (40) yaptığı bir çalışmada hastalık başladığında HLA-B27 pozitif olan hastaların negatif olan hastalara göre 10 yaş daha genç olduğunu saptadılar. Populasyonda HLA-B27 prevalansı ile AS prevalansı arasında net bir korelasyon vardır. AS hastalarının %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir (41).

Erkeklerde AS görülme sıklığı kadınlara göre 2,4 kat artmıştır ve klinik manifestasyonlar her iki cinsten de benzer olmakla beraber erkeklerde radyolojik bulgular daha sık ve daha ciddidir (42, 43).

AS prevalansı HLA-B27 prevalansı ile paralellik gösterir ve etnik gruplara arasında farklılıklar mevcuttur. Avrupalı popülasyonda HLA-B27 pozitiflik oranı %8-10 ve AS'nin tahmini prevalansı %0,1-1'dir. Fakat Kanada Haida Kızılderelileri arasında HLA-B27 prevalansı %50'dir ve SpA prevalansı ise %5-6'dır (44, 45).

Prevalansı belirlemek için değişik mevcut kriterlerin kullanılması bazı sorunları beraberinde getirir. Görüntüleme ve laboratuvar değerlendirmelerini içerdiği için AS'de 'altın standart' olan mNY kriterlerinin ve ASAS aksiyel SpA kriterlerinin epidemiyolojik çalışmalarda kullanımı kısıtlıdır. European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) kriterleri kullanılarak, toplum temelli epidemiyolojik çalışmalar daha pratik olarak yapılabilir. Birleşik Devletlerde, AS prevalansının

%0,2-0,5 arasında, SpA prevalansının ise %1'den yüksek olduğu bildirilmiştir (46). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise SpA prevalansının 9,5/100.000 olduğu bildirilmiştir (47). Alman popülasyonunda AS ve SpA prevalansı sırasıyla %0,9 ve %1,9 bulunmuştur (48). Türkiye'de 20 yaş üzerindeki popülasyonda AS ve SpA prevalansları sırasıyla %0,49 ve %1,09 olarak bildirilmiştir (49). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA ve AS prevalansları sırası ile %1.09 ve %0,49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği görülmüştür (SpA için %1,05 ve AS için %0,49) (50).

3.2.1.c. Genetik ve Etiyoloji

AS HLA-B27 ile kuvvetli ilişkisi olan poligenik bir hastalıktır. Kesin etiyojisi belli olmamakla birlikte, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta önemli rol oynadıkları ve bunların çevresel faktörlerle etkileşimleri sonrası immün aracılıklı mekanizmaların TNF- α (Tumor nekroz Faktör alfa) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olduğu bilinmektedir (51, 52). Nitekim aile çalışmalarında yazarlar, AS gelişiminde genetik faktörlerin rolünün %80-90'lara varabileceğini ileri sürmüşlerdir (53).

İkizlerle yapılan çalışmalarda, AS'de kalıtımın %90'dan fazla rol oynadığı gösterilmiştir (54,55). Yine yapılan ikiz çalışmalarında HLA-B27 ile ilişkili total genetik risk %20-30 olarak saptanmıştır. HLA-B27 pozitiflik için uyumluluk oranı dizigotik ikiz eşi için %23 monozigotik ikiz eşi için %63'dür (56). Yine monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha fazla konkordans görülmesi, hastalığa yatkınlık için genetik faktörlerin, çevresel faktörlerden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (57).

Bu hastalık geliştirme riskinin büyük ölçüde genetik olarak belirlendiği düşündürür. Benzer şekilde hastalık başlama yaşı, hastalık aktivitesi ve radyografik tutulum derecesi de kalıtımla ilişkili görünmektedir (58). 6. kromozomun kısa kolunda 'major histocompatibility complex' (MHC) üzerinde bulunan HLA-B27 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki mevcuttur; etnik gruplar arasında fark olmakla

birlikte AS'li hastaların %70-90'ında HLA-B27 bulunur ve HLA-B27 transjenik farelerde spontan SpA benzeri hastalık gelişir (59, 60). Ancak toplumda HLA-B27 taşıyan bireylerin yaklaşık %5-6'sı AS geliştirir ve HLA-B27 AS'ye olan genetik yatkınlığın yalnızca %20-40'ını açıklar. Bugüne kadar 70'ten fazla HLA-B27 alt grubu tanımlanmıştır. Beyaz ırkta hastalıkla da ilişkisi olan B2705 ve B2702, Güneydoğu Asya'da B2706 Sardunya adasında aksiyel hastalıkla ilişkisi zayıf görülen B2709 en sık görülen alt tiplerdir (39).

HLA-B27 transjenik fare modelleri, hastalık patogeneğinde HLA-B27'nin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu hayvanlar 16 haftalık iken Crohn hastalığına benzer şekilde kronik intestinal inflamasyon ve 20 haftalık olduklarında periferal artrit ve spondilit geliştirirler (59). Ancak steril ortamda büyüyen farelerde kolit veya artrit görülmez (61). Buna göre bağırsak ve eklem inflamasyonu arasında yakın bir ilişki mevcuttur ve dahası HLA-B27 ilişkili bağırsak ve eklem inflamasyonunda bağırsak florası önemli bir oynar. Benzer şekilde, özellikle aktif periferal eklem hastalığı olan AS'li hastalarda, endoskopi ile hastaların %60'ında bağırsak inflamasyonu tespit edilmiştir (62).

Genel popülasyonda HLA-B27 pozitif bireylerde AS riski %5-6'yken, AS'li hastaların HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında AS riskinin %10-20 olması ve HLA-B27 pozitif tek yumurta ikizlerinde AS uyumu %75'ken çift yumurta ikizlerinde %27 olması non-HLA genlerinin rolü olduğunu ortaya koyar (44, 55).

'Genome-wide association studies' (GWAS) ile AS etiyolojisinde rol oynayan başka genler tanımlanmıştır (63). Bu genlerden interlökin reseptör 23 (IL23R) ve endoplasmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ile AS arasında güçlü bir ilişki vardır (64).

AS için en önemli predispozan gen HLA B27 olmasına rağmen diğer genlerin de etkili olduğunu gösteren net deliller vardır. HLA-B60'ın serolojik özgüllüğünün B27 pozitif AS'li hastalarda arttığı ancak B27 negatif AS'li hastalarda artmadığı gösterilmiştir (65).

HLA-B27 dahil bütün olarak MHC genleri AS'ye yatkınlığın yalnızca yarısından sorumludur; bu nedenle ek genetik ve çevresel faktörler önemlidir (66).

Chlamydia trachomatis çeşitli hastalıkların yanında ReA için de iyi bilinen bir etkidir. Uzun zamandır AS'de de rol oynayabileceği düşünülmüş ve bazı bildirimler bu hastalarda artmış enfeksiyon sıklığını ortaya koymuştur (17, 67,68).

3.2.1.d. Patogenezi

Çoğu romatizmal hastalığın genetik ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu meydana geldiği bilinmektedir. HLA-B27 ve AS ilişkisinin 1973'te tanımlanmasına, AS etiolojisinde rol oynayan non-HLA genlerin GWAS tarafından ortaya konmasına ve özellikle fekal mikrobiyotada bulunan bazı bakterilerin AS'yi tetikleyebileceği düşünülmeye rağmen, AS'nin nedeni tam olarak ortaya konamamıştır ve hala cevaplanması gereken bir çok soru mevcuttur (33, 34, 64, 69). Patogenezi üzerinde durulması gereken iki önemli patoloji inflamasyon ve özellikle omurga ve sakroiliak eklemlerde olan yeni kemik oluşumdur. Bir üçüncü etken olarak da HLA-B27 sayılabilir (56).

AS' de inflamatuvar yanıt sinovyal zarlarda, entezis bölgelerinde ve eklem ile intervertebral disklere komşu kemik dokusunda gelişir. Sakroiliak eklemler (SİE), en sık ve çoğu kez de ilk etkilenen yapıdır. Subkondral kemik plağında düzensizliği takiben kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir. Klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetrikdir (70).

En erken ve tipik bulgular SİE görüldüğünden sakroiliak eklem anatomisinden kısaca bahsedilecektir.

SİE; sakrumun lateral yüzü ile iliak kemiğin medial yüzünde aynı isimle adlandırılan "fasies articularisleri" arasında oluşan kısmen sinoviyal bir eklemdir. Auriküler şekilli bu eklem bir uzun bir de kısa kolu vardır. Uzun kol posterolateral ve kaudal yerleşimli, kısa kol ise posterior ve ventral yerleşimlidir. SİE hem fibröz eklem uyan ligamentöz yapılara ve sınırlı hareket özelliğine sahiptir, hem de

sinovyal membranı ve kapsülü ile sinovyal ekleme özgün inflamatuvar aktivite gösterir. SİE'yi oluşturan sakrum ve iliumun kemik yüzleri, her iki tarafta, diğer eklemlerin aksine girintili çıkıntılıdır ve her iki yüzde bulunan girinti ve çıkıntılar birbirine sokulacak şekilde uygunluk gösterir. Bu kemik girinti ve çıkıntılar çeşitli ligamanların bağlanma alanlarıdır.

Sakroiliak eklem 2/3 kaudal-ventral parçası sinovyal eklem özelliğinde olup, iliak yüzde ince fibröz kıkırdak, sakral yüzde ise kalın hiyalen kıkırdak eklem yüzünü döşemektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kadınlarda daha erken dönemde eklem kıkırdağının incelmesi ve eklem daralması bazen de fibröz bir eklem özelliği aldığı bildirilmektedir. SİE'nin 1/3 kranial parçası ligamentöz eklem özelliğindedir. Eklem radyografik değerlendirilmesinde bu iki parçanın ayırt edilmesi güçtür. Genç bireylerde interossöz eklem Aralığı 2-5mm arasında değişir.

Sakroiliak ekleme yapışan ligamentler ve kapsülün innervasyonu karmaşıktır ve bu da semptomların çeşitliliğine sebep olabilir. Ön kısım muhtemelen L2-S2 köklerinin anterior kollarından, ayrıca obturator sinir ve superior gluteal sinir tarafından innerve edilmektedir. Arka kısım L4-S3'ün posterior dalları tarafından innerve edilmektedir. Bu çeşitlilik SİE ağrısının yansıma alanlarını (kalça %94, alt lomber %72, uyluk %48, üst lomber %6) açıklamaktadır (71).

AS ve Undiferansiye Spondiloartropati (uSpA) hastalarında etkilenen anatomik yapıların incelendiği bir çalışmada (72) MRG ile AS'li hastalarda erken dönemde daha sık bilateral sakroiliit görüldüğü (%84 vs %48) bulunmuştur. Aynı çalışmada erken ve geç hastalık evrelerinde görülen lezyon sayısı yanında tutulan eklem bölgeleri dolayısı ile anatomik yapıların da farklı olabileceği gösterilmiştir. Nitekim erken dönemde öncelikle iliak kanadın etkilendiği, ilerleyen dönemde ise daha çok sakral etkilene olduğu bulunmuştur. Yine erken evrede kemik iliği ve dorsokaudal sinovyal eklem; geç evrede ise entezis ve ligaman tutulumunun ön plana geçtiği gösterilmiştir.

Ayrıca gastrointestinal kanalda ve gözler başta olmak üzere eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir (73).

Bu grup hastalığın altında yatan patofizyolojik faktörlerin saptanması; hastalık tanı ve sınıflamasının yanında hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve sonuç ölççeklerinin ortaya konulmasında da yardımcı olmaktadır.

HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak bazı teoriler ileri sürülmüştür. Geleneksel patofizyoloji çerçevesindeki ilk teoride HLA-B27 molekülünün, CD8 pozitif T lenfositlerine öz veya yabancı olabilecek “artritogenik peptidi” sunarak rol oynadığı düşünülmüştür ancak HLA-B27 transgenik sıçanlarda CD8 pozitif T lenfositlerin rolü olmadığı gösterilmiştir (57, 74-76). Son zamanlarda popülerlik kazanan bir teoriye göre HLA-B27 molekülünün β 2 mikroglobulin içermeyen serbet ağır zincirlerinin hücre yüzeyinde eksprese edilerek killer immünglobulin like reseptörler gibi ilgili reseptörler aracılığı ile inflamasyonu tetikledikleri ileri sürülmüştür (77). Ayrıca HLA- B27 ağır zincirinin, endoplazmik retikulum içerisinde, β 2 mikroglobulin ve peptid ile birleşmeden önce yanlış katlandığı ve sonuçta “katlanmamış protein yanıtı” (unfolded protein response; UPR) aracılığı ile inflamasyonu tetikleyebileceği de düşünülmektedir (78, 79).

HLA-B27 varlığı kuzey Avrupa ve Amerika'lı AS hastalar arasında %80-90 pozitif olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte genel populasyonda, beyazlarda HLA-B27 pozitif bireylerin yalnızca küçük bir kısmı AS geliştirmektedir (%5-6) ve bu durum total genetik yatkınlığın ancak %20-40'nın HLA-B27 ile açıklanabileceğini düşündürmüştür (57, 80).

Spondiloartritlerde, inflamasyonun başlaması ve devamında iki sitokinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri interlökin 23'tür (IL23). Genetik bulguların yanında, HLA-B27 tarafından indüklenen UPR da IL-23 üretimini artırıyor olabilir. Diğer sitokin ise TNF- α 'dır ve anti-TNF ajanların hastalık tedavisindeki etkinliği bu sitokinin yerine işaret etmektedir(57,81).

AS en çok inflamasyon görülen yerler, sakroiliak eklemler, entez bölgeleri, intervertebral disk ile ilişkili olan vertebra gövdeleri, periferel eklemlerdeki sinovyum, bağırsak ve gözdür. Sakroiliitin başlangıcında, sinovit, subkondral kemik iliği değişiklikleri ve bunu takip eden pannus ve granülasyon dokusu vardır (82).

Sakroiliak eklemlerden alınan biyopsilerde TNF- α ve ‘tissue growth factor’ (TGF)- β ’nin fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (52). Spondiloartritli hastalardaki periferik sinovit diğer inflamatuvar artritlere benzer şekilde, artmış vaskülarite ve endotelial hücre aktivasyonuna eşlik eden kemotaktik sitokinlerin ve adezyon kuvvet moleküllerinin fazla ekspresyonuyla karakterizedir (83).

3.2.1.e.Tanı

Spondiloartrit tanısı için spesifik tanısal test yoktur ancak bu hastalıklarda romatoid faktör başta otoantikorlar gözlenmez. HLA-B27’nin de tanısal değeri sınırlıdır. Bunun yanı sıra uzun süredir tanı ve sınıflama dışında, klinik yaklaşım ve hastalık yönetiminin spesifik bir hastalık alt grubuna mı yoksa genel olarak gruba mı yönelik olması konusunda da görüş birliği de yoktur.

ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani uSpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi. Gerçekten AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (84). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Öyle ki 1080 AS hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLA- B27 pozitif hastalarda ortalama 8.5 yıl ve HLA- B27 negatif olan hastalarda ortalama 11.4 yıl tanısal gecikmenin varlığı gösterilmiştir (85, 86) . Bu konuda elde olunan diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36’sının 5 yıl ve %59’unun 10 yılda ancak radyografik sakroiliit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (86). Hastalık süresinin radyografik sakroiliit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS’li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve ≥ 20 yıl olanlarda %86 radyografik sakroiliit kanıtı olduğu bulunmuştur (87). Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroiliitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır (88). Son dönemde MRG çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir.

Hastalığın erken döneminde radyografik sakroiliit gösterilememesi, aksiyel iskelette ve özellikle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA’da görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRG’ nin (manyetik rezonans görüntüleme) kemik iliği ödemeine neden olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (89).

Radyografik sakroiliit gelişmeden önce MRG ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya 10 yıl belirti süresi olan 236 AS ve 5 yıl belirti süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nonradyografik aksiyel SpA’lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA-B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyel SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür (90). Yine bu çalışmada BASFI skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken BASDAI skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde olunan diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve C Reaktif Protein (CRP) yüksekliğinin, radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmasıdır. Buna karşın; HLA-B27’nin sakroiliit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA-B27’nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır. Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroiliit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedendir ki başlıca aksiyel yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik (nonradyografik) evre - [Undiferansiyel] aksiyel SpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir (84, 90, 91). Bunun yanı sıra son zamanlara kadar AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçla (NSAİİ) sınırlı kaldığı ve romatoid artrit (RA) gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS’ de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısal gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi (84,92). Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRG ile ortaya

konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir (92). Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta SpA'lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır (93).

Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sakroiliak eklem/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının (inflamatuvar bel ağrısı-IBA) mekanik bel ağrısından ayrımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (Tablo 2) ve en yaygın kullanılan IBA kriterlerine (94) alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden (Tablo 2) (88) sonra aynı grup tarafından yeni, “uzmanlara göre IBA kriterleri” (Tablo 2) geliştirilmiştir (95).

Tablo 2 : IBA Kriterleri (Inflamatuvar Bel Ağrısı)

Calin Kriterleri (94)

1. 40 yaş altı başlangıç
 2. Bel ağrısının >3ay sürmesi
 3. Sinsi başlangıç
 4. Sabah katılığının varlığı
 5. Egzersizle düzelme
- 5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir

Berlin kriterleri (88)

1. >30 dakika sabah katılığı
-

-
2. İstirahatle değil egzersizle düzelme
 3. Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma
 4. Alterne gluteal ağrı

Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2'si olmalıdır

Uzmanlara göre IBA kriterleri (95)

1. 40 yaş altı başlangıç
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahatle düzelme
5. Gece ağrı varlığı (kalkmakla iyileşen)

5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir

ASAS benzer dönemde henüz radyolojik bulgular geliştirmemiş, yani erken aksiyel SpA'leri de içerecek bir sınıflama kriterleri geliştirme girişiminde bulunmuştur. Öncelikle 71 hastanın (tümünün kronik bel ağrısı ile birlikte bazı SpA ile ilişkili olabilecek bulguları mevcut olan) klinik verileri, 20 uzmana “kâğıt hastalar” şeklinde sunulmuş ve hastaları “SpA veya değil” şeklinde tanımlamaları istenmiştir (96). Ayrıca bu hastaların %96'sının radyografik sakroiliiti olmadığı için olası aksiyel SpA olarak lokal romatologlar tarafından izlendiği yazarlarca vurgulanmıştır. Bu egzersiz sonucu, öncelikle 33 hastanın SpA, 15 hastanın SpA değil ve 23 hastanın bu egzersizle sınıflanamayacağına karar verilmiştir. Ancak hastaların sakroiliak eklem MRG bulguları [27/71 hastada (%38) MRG pozitif] uzmanlara sunulduğunda 15 hastanın (%21,1) tanımlamasının değiştiği görülmüştür. Sonuç olarak 36 hasta SpA, 19 hasta SpA değil şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra

kriter geliştirme aşamasında yalnızca bu 55 hastanın verileri kullanılmıştır. Sonuç olarak MRG'ın, aksiyel SpA sınıflamasında güçlü bir bağımsız değişken olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında bu çalışmada aksiyel SpA sınıflaması için iki aday kriter seti geliştirilmiştir. Takip eden prospektif çok merkezli çalışma ile bu aday kriterlerin geçerliliği gösterilmeye çalışılmıştır (97). Bu çalışmaya 16 ülkede 25 merkezden; tanısı konulmamış 45 yaş öncesinde başlayan, 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve/veya periferik semptomları olan ardışık 649 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama belirti süresi 6,1 yıl olduğu gösterilmiştir. Takip eden uzman tarafından 391 hastanın (%60,2) aksiyel SpA, 258 hastanın (%39,8) SpA olmadığı bildirilmiştir. Tanısal radyografik sakroiliit, SpA grubunda %29,7 ve diğer grupta %10,7 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak MRG; 130 tanesi SpA olarak sınıflandırılan hastalarda olmak üzere 495 hastada (%76) yapılmış ve bunların %63,1'inde aktif inflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, İBA tanımlamasının (Calin, Berlin veya uzmanlara göre) daha önce tayin edilen 2 kriter setinin performansını pek etkilemediği gösterilmiştir. Genel olarak bu kriter setlerinin duyarlılığı %85,7-89,3 ve özgüllüğü %69,4-76,7 olarak bulunmuş. Aslında görüntüleme ayağının özgüllüğü oldukça iyi olmasına rağmen (%97,3) klinik kolun birleştirilmesinin özgünlük kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik özellikler arasından daha iyi bir alternatif araştırılmış ve HLA B27'nin duyarlılık ve özgünlüğünün iyi olması üzerine daha önce ileri sürülen kriter setlerinin iyileştirilmesine karar verilmiştir. Yine ilginç şekilde MRG'ın ilavesi ile modifiye edilen ESSG kriterlerinin duyarlılığı %85,1, özgüllüğü %65,1 ile modifiye Amor kriterleri için aynı rakamlar %82,9 ve %77,5 olarak bulunmuştur (98).

3.2.1.f. Klinik Bulgular

AS klinik bulguları heterojendir; kas-iskelet tutulumu ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir. Hastalık semptomları genelde 20'li yaşların başında sinsiçe başlar. Gelişmiş ülkelerde ortalama hastalık başlama yaşı 24'tür, 10 yaşından önce ve 45 yaşından sonra başlama nadirdir. Hastaların %15'inde hastalık 16 yaşından önce başlar. Erkekler kadınlara göre 2 kat daha fazla etkilenir (99).

Karakteristik özellikleri, belde ve sakroiliak eklemler üzerinde künt, kronik (en az 3 aydır devam eden), gecenin özellikle ikinci yarısı ve sabahleyin kötüleşen,

sabah tutukluğu 30 dakikadan fazla süren, egzersiz veya aktiviteyle azalan ve istirahatle artan, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlarla azalan ağrı olmasıdır.

Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskelet tutulumu SpA'ların en önemli ortak klinik özellikleridir. Bu nedenle çoğu hasta klinik olarak bel veya kalça ağrısı ile başvurmaktadır (100). AS için, sakroiliak eklem inflamasyonu patognomoniktir. Simetrik sakroiliit, AS'li olguların %89'unda, kronik ReA ve eski PsA'lı olguların %67'sinde gözlenir (101). ReA, PsA, EA ve uSpA sakroiliitleri daha hafif seyreder, genellikle tek taraflı ve asimetriktir.

Tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerdeki (entezis noktaları) inflamasyona entezit denir ve SpA grubu hastalıklarda gözlenen diğer önemli ortak kas iskelet tutulumudur. SpA'da eklem hareketinin fazla olduğu fibrokartilaj yapıdaki entezis bölgelerinde inflamasyon olur. Klinikte en sık aşil tendiniti ve plantar fasiit şeklinde görülür. Bu durumda hastalar topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürüme zorluğundan şikâyet ederler (102).

Bu grup hastada ortak olarak görülen ve kas iskelet sistemini ilgilendiren son bulgu özellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini, asimetrik ve oligoartiküler etkileyen periferik artritir. AS'de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulumu prognoz açısından da yardımcı olabilir. PsA'de periferik eklem tutulumu; distal interfalangial eklem tutulumu, asimetrik saçılmış oligoartrit, daktilit, multilan artrit yanı sıra simetrik poliartrit şeklinde de olabilir.

Spondiloartritli hastaların hemen tüm alt tiplerinde görülebilecek oldukça heterojen eklem dışı tutulumlar gözlenebilmektedir.

Genel Belirtiler

Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarında da düşük dereceli ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir (56).

Göz Tutulumu

Akut anterior üveit (AAU); AS'nin en yaygın ekstraartiküler tutulumudur. Hastaların %25-40'ında gözlenir (103). İnsidans HLA-B27 pozitif hastalarda daha sıktır. Görme kaybı geri dönüşümsüz olabileceğinden hastalara erken tanı konması ve tedavi edilmesi önemlidir. Hastalarda genellikle tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış gözyaşı şikâyeti olur. Tedaviyle ataklar genellikle 2-3 ayda düzelir ama hastaların yaklaşık 1/3'ü birden fazla atak geçirirler. En önemli komplikasyonu sineşidir. Psöriyatik artrit veya enteropatik artritlerle beraber olan üveit, daha çok kronikleşme, arka bölgeyi tutma ve bilateral olma eğilimindedir (104).

Kardiyak Tutulum

En sık bulguları; valvüler disfonksiyon, çeşitli derecelerde ileti sistemi düzensizlikleri ve sol ventriküler disfonksiyonları içerir (105). Genellikle HLA-B27 pozitifliği ile birlikte (24). Kardiyovasküler hastalıklar ve bunların risk faktörleri AS'li hastalarda artmıştır (106).

Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum tipik olarak asemptomatiktir ve torasik kafes ile akciğer parankiminin anomalilerini içermektedir (107). Kostovertebral ve kostosternal tutulumla bağlı olarak AS'li birçok hastada göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık mevcuttur. Hastaların çok az bir kısmında direkt grafilerle tespit edilen apikal pulmoner fibrozis mevcuttur ve hastalığın süresiyle korelasyon gösterir. Yüksek çözünürlü bilgisayarlı tomografiyle yapılan incelemelerde erken dönemde anormallikler gösterilebilir (108). İlerlemiş vakalarda apikal fibroziste kavitasyonlar meydana gelebilir ve Aspergillus gibi mantarlar ve diğer bakterilerle kolonize olabilir (108).

Renal Tutulum

AS' deki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur (109). Sekonder amiloidoz, IgA nefropatisi ve NSAİİ kullanımına bağlı nefropati AS'li hastalarda en

önemli böbrek tutulumu nedenleridir (110, 111). Uzun süredir hastalığı olanlar idrarda protein kaçağı açısından takip edilmelidir.

Nörolojik Tutulum

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligament ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve quadriplejiye yol açabilir (112).

Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2' sinde görülür (24). Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (113).

Gastrointestinal Tutulum

Barsak bulguları genellikle asemptomatiktir(114). Makroskopik ve mikroskopik sublinik intestinal inflamasyon, ileokolonoskopi ile AS'li hastaların %60'a yakınında gözlenmiştir (115,116). Kolonoskopiyle tespit edilen bu lezyonların az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar bağırsak hastalığına dönüşür, AS'li hastaların yaklaşık %5-10'unda eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı vardır (117).

Deri Tutulumu

Deri lezyonları daha çok PsA ve ReA'li hastalarda hastalarda görülür. SpA'lı hastaların %20-40'ında psöriyazis görülür.

3.2.1.g.Fizik Muayene Bulguları

Erken tanı koymak için kapsamlı bir fizik muayene yapmalıdır. Sistemik muayeneye ek olarak AS'li hastaların muayenesinde aksiyel eklemler, periferik eklemler ve entez bölgeleri değerlendirilmelidir.

AS' de omurganın tutulumuna bağlı olarak fleksiyon deformitesi meydana gelebilir. Oksiput-duvar mesafesi ölçülerek fleksiyon deformitesinin derecesi ve

progresyonu değerlendirilir. Ek olarak servikal fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyonları ölçülür. Normal lomber lordozun erken kaybı inspeksiyonda kolaylıkla değerlendirilebilir (112). Lomber omurgada eklem hareket açıklığı saggital planda Schober/modifiye Schober ile koronal planda ise lateral fleksiyonla değerlendirilir. Schober testi 1937 yılında Alman hekim Paul Schober tarafından ortaya atılan ve lomber omurganın fleksiyonunun dolaylı olarak ölçüldüğü bir yöntemdir ve zamanla çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. ASAS önerilerine göre ise; hasta ayakta dik dururken posterior superior iliak çıkıntılar birleştirilerek bu çizginin 10 cm üzeri işaretlenerek hastanın yapabileceği kadar öne eğilmesi istenir, aradaki mesafe ölçülür. Normal bireylerde iki ölçüm arasındaki fark 4 cm'den fazla olmalıdır (118).

Göğüs ekspansiyonu ölçümü ile kostovertebral eklemlerin tutulumu takip edilir. Hastanın elleri başının arkasında veya üstünde iken dördüncü interkostal aralık veya kadınlarda memelerin hemen altından, erkeklerde yaklaşık meme başı hizasından maksimum ekspiryum ve inspiryum arasındaki fark ölçülür. Yapılan ölçümde ekspansiyonun 5 cm'den fazla olması normal kabul edilir. (112).

Hasta sırt üstü yatarken kalçanın internal ve eksternal rotasyon hareketleri değerlendirilir. Kalça tutulumlarında eklem hareket kaybı ve ağrı ilk önce internal rotasyonda görülür. Sakroiliak eklemlerin muayesinde hasta sırt üstü yatarken, spina iliaca anterior superiorlar üzerine aşağıya ve yanlara doğru bastırılarak eklemdeki hassasiyet değerlendirilir. Fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon-ekstansiyon (FABERE) ve fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon (FADIR) testleri SIE ve koksafemoral eklemler değerlendirilir. Gaenslen testinde sırt üstü yatan hastanın muayene edilecek SIE'le aynı tarafta olan bacağı masa kenarından aşağıya sarkıtılır. Diğer kalça ve dizini hasta fleksiyonda sabitler. Masadan sarkıtılmış bacak aşağıya itildiğinde SIE' de ağrı oluyorsa test pozitif kabul edilir.

Oksiput duvar mesafesi ve tragus duvar mesafesi servikal mobilite ve artmış kifoza göstermesi açısından oldukça değerli bir ölçümdür. Pozisyonlamada hastanın düz bir duvara sırtını yaslaması, ayaklar arası mesafenin uygun ve topuğun mümkün olduğunca duvara yakın olması ve çenenin nötral pozisyonda olup gözlerin ufuk çizgisine bakması istenir. Oksiput ile duvar arası ve tragus ile duvar arası mesafe ölçülür (119).

Lateral fleksiyon, hasta sırtını düz bir zemine dayar ve dik bir pozisyonda durur. Kollar yana sarkıtılmış, eller ekstansiyonda ve her iki uyluğa temas halindedir ve elin orta parmağı ile yer arasındaki mesafe ölçülür. Hasta dizleri ekstansiyonda ve karşı taraf topuğunu yerden kaldırmadan yana doğru eğilir ve orta parmağı ile yer arasındaki mesafe tekrar ölçülür. İki mesafe arasındaki fark hesaplanır, aynı işlem diğer taraf için de tekrarlanır (120).

İntermalleolar mesafe, hasta sırtüstü pozisyonda muayene masasına uzanır. Kalçalar tam ekstansiyodayken mümkün olan en fazla abduksiyon yapılır. Her iki malleol arasındaki mesafe ölçülür (112).

Periferik eklemler muayene edilerek şiş ve hassas eklem sayılır. El ve ayak parmaklarında daktilit / sosis parmak araştırılır, bazen PsA'lı hastalarda daktilit ağrısız olup hasta tarafından fark edilmemiş olabilir. Entezitleri değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Pratik uygulamada, en az patellar tendon, aşil tendonu ve plantar fasya değerlendirilmelidir.

Özellikle tedavide biyolojik ajanların kullanılması ve bunların etkinlerinin monitörize edilmesi amacıyla klinik değerlendirme parametreler geliştirilmiştir. Bunlar arasında, 'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score' (ASDAS), 'Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score '(BASDAI), 'Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index' (BASFI), 'Bath Ankylosing Spondylitis Global Score' (BAS-G), 'Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index' (BASMI), 'Dougados Functional Index'(DFI), 'Health Assessment Questionary for the Spondylarthropathies'(HAQ-S), 'Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale' (ASQoL) yer alır (121).

3.2.1.h. Laboratuvar Bulguları

Genellikle tam kan sayımı ve biyokimya testleri normaldir. ESH ve CRP gibi akut faz yanıtının normal olması aktif hastalığı ekarte ettirmez. Hastaların %75'inde ESH ve CRP yüksek olabilir ama hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermez (122). Hastalarda Ig A düzeylerinde artış olabilir ve akut faz yanıtlarıyla

korelasyon gösterebilir. Hastalarda 'high-density lipoprotein' (HDL) seviyeleri, düşük olabilir ve aterosklerotik hastalıklara neden olabilir (123).

Serum amiloida (SAA) seviyelerinin SpA'lı hastalarda yükseldiği ve CRP, ESH ve BASDAI korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (103).

İnflamasyonu direk olarak yansıtan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-17 VE IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler SpA'lı hastalarda değerlendirilmiş, IL-1 β hariç diğerlerin serum seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (124, 125).

Serum IL-23 seviyelerinin RA'lı hastalarda SpA'lı hastalara göre daha yüksek olduğu ve RA'de hastalık aktivitesi ile koreleyken SpA'da korelasyon olmadığı gösterilmiştir (126).

Avrupa kökenli AS'li hastaların %90' ında HLA-B27 pozitifliği bulunurken bu oran değişik ırklarda farklılık gösterebilir. Örneğin, Türkiye'de AS'li hastaların %70'inde HLA-B27 pozitifdir (127). HLA-B27 ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerinde ilk giriş kriterlerinden biri olması nedeniyle olması nedeniyle önemlidir (22).

Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatinkinaz seviyelerinde artış olabilir ama klinik önemleri bilinmemektedir (128).

3.2.1.i. Görüntüleme

Görüntüleme SpA'lı hastaların tanı, takip ve sınıflandırılmasında önemli yere sahiptir. AS' li hastalarda kas-iskelet sisteminde, aktif inflamatuvar değişiklikler ve bunu takip eden erozyon ve yeni kemik oluşumuyla karakterize yapısal değişiklikler meydana gelir.

Direkt grafi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT), USG, MRG gibi kullanılan metotlar inflamatuvar ve yapısal değişiklikleri farklı oranlarda tespit edebilirler. Ankilozan spondilitli hastalarda yapısal değişiklikleri değerlendirmek için 'altın standart konvansiyonel grafiyken, MRG inflamasyonu değerlendirmekte çok yararlıdır(129).

Sakroiliak ekleme İliak yüzdeki kırık ve subkondral kemik sakral yüze göre daha incedir(130). Ankilozan spondilitin karakteristik özelliği SIE'lerde erozyon ve ankilozdur ve bu eklem görüntülenmesi hastalığın tanısı ve sınıflandırılması açısından önemlidir. mNY kriterlerinde, SIE değişiklikleri ile klinik bulgular beraber kullanılarak hastalık sınıflandırması yapılır (20). Bazı hastalarda, hastalık başladıktan sonra meydana gelen yapısal hasarın direk grafilerle tespit edilmesi için 7-10 yıllık bir süre gerekebilir (131).

Günümüzde, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere ve radyografik değişikliklerin hastalık başladıktan sonra uzun sürede meydana geldiği bilinmesine rağmen SpA'lı hastaların değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında direk grafiler hala çok sık kullanılır. Direk grafilerin en büyük dezavantajı, yumuşak doku kontrastı oluşturmaması ve bu nedenle inflamasyon gibi yumuşak doku anormalliklerini tespit edememesidir. Direk grafilerle özellikle erozyon ve ankiloz gibi kemik anormallikleri gösterilirken osteopeni ve osteoporoz gibi değişikliklerde saptanabilir. İliak yüzde kırık daha ince olduğu için, SpA'lı hastalardaki erken bulgu SIE' nin bu yüzündeki subkondral kemikte meydana gelen düzensizlikler, erozyon ve sklerozdur. Erozyonlar ilerledikçe, eklem aralığında genişleme olur daha sonra fibroz doku ve kemik ankilozu meydana gelerek ekleme kapanma olur. Sakroiliit genellikle bilateral ve simetriktir (132).

Teknolojik gelişmeler sayesinde BT ile birden fazla planda kesit elde edilebilmesi, hasta toleransının artması, kısa uygulama zamanı ve kemik ile yumuşak doku arasında kontrastlanmanın çok iyi sağlanması mümkün olmuştur. Fakat özellikle SIE ve omurga gibi derin yapılarda yüksek doz iyonize radyasyon kullanılması ve MRG ile USG' nin yumuşak doku anormallikleri BT'den daha iyi göstermesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Direkt grafilerde SIE normal görüldüğü veya radyografik değişiklikler kesin bir şekilde saptandığı zaman, BT'nin sunacağı ek katkı yoktur. Şüpheli radyografilerin değerlendirilmesinde BT yardımcı olabilir. Ek olarak kırık şüphesi varsa ve hasta ağrıdan dolayı uzun süre MR cihazında kalamıyorsa BT yardımcı olabilir.

MRG, multi-planar kesitlerde görüntü sağlar ve yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması nedeniyle kas-iskelet sistemi hastalıklarında etkilenen bütün

yapıların değerlendirilmesine olanak sağlar. Kemik iliği ödemi/osteoitis, sinovit, entezit ve kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar ile skleroz, erozyon, yağ depolanması ve ankiloz gibi yapısal değişiklikler MRG ile tespit edilebilir (133).

Sakroiliit, bir MRG kesitinde birden fazla kemik iliği ödemi veya tek bir lezyon varsa bunun en az iki kesitte bulunması olarak tanımlanmıştır (133). Fakat şu anda ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterlerinde sadece SIE' nin inflamatuvar lezyonları 'pozitif MRG' için patognomonik bulgu sayılırken 'omurganın pozitif MRG' tanımı hem yapısal hem de inflamatuvar değişiklikleri içermektedir (22,134).

Sakroiliak eklemlerdeki kemik iliği ödeminin ayırıcı tanısında, yetmezlik kırığı, enfeksiyonlar yer almalıdır. Coil effect artefaktı STIR MRG görüntülerinde yalancı pozitif sinyallere neden olabilir. Omurganın dejeneratif lezyonlarında STIR MRG' de kemik iliği ödemi ve T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens/hipointens sinyal değişiklikleri Modic tip 1 ve tip 2 dejenerasyonların bulgularıdır. Çoğu vakada MRG ile ayırım yapılamaz ve hastanın hikâyesi, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarına göre tanı konur (135).

Kas iskelet sistemi USG'si SpA'lı hastalarda entezit, sinovit, tenosinovit, bursit ve kemik erozyonlarını değerlendirmede önemli bir tekniktir (136). Ultrason dalgaları kemiğe penetre olamadığından kemik iliği ödemi değerlendirilemez (137).

Direk grafilerde tespit edilen sakroiliit mNY kriterleri, ESSG kriterleri ve ASAS aksiyel SpA kriterlerinde kullanılır (22, 36, 44). Omurganın direk grafileri mevcut tanı ve sınıflandırma kriterleri arasında kullanılmamakla birlikte hastaların yapısal hasarlarını takip etmekte kullanışlı olabilir. Aksiyel SpA'lı hastalarda omurgadaki yapısal değişiklikler yavaş gelişir ve 2 yıllık takipte sadece minör değişiklikler gözlenebilir (138). AS'li hastaların tedavisinde biyolojik ajanların kullanılmaya başlanması ile bu tedavilerin hastaların semptom ve bulgularının yanı sıra yapısal değişikliklere olan etkilerini değerlendirmeye yarayan metotlara olan ihtiyaç artmıştır. Omurgada meydana gelen yapısal hasarları takip etmek için modifiye 'Stoke AS Spine Score' (mSASSS) 'Bath AS Radiology Index' (BASRI) ve 'Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score' (RASSS) gibi değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (139-140). mSASSS metodunda lomber ve

servikal vertebralar skorlanır. Lateral grafilerde 12. torasik vertebranın alt kenarı, beş lomber vertebranın hepsi ve sakrumun üst kenarı ile servikal 2. vertebranın alt kenarından 1. torasik vertebranın üst kenarına kadar 24 köşede anormallikler puanlanır. 0= anormallik yok 1=erozyon, skleroz veya kareleşme 2=sindesfomit 3= her iki tarafta tam köprüleşme. Osteofit gibi AS ile ilişkili olamayan anormallikler ve tam görülmeyen yerler skorlanmaz (141). mSASSS metodu AS'li hastalarda yapısal hasarı değerlendirmede uygun bir metottur (142). Fakat mSASSS metodunun potansiyel dezavantajlarından birisi SpA'lı hastaların en sık etkilenen omurga bölgesi olan torasik omurgayı içermemesidir (140).

MRG' de tespit edilen aktif sakroiliit ASAS aksiyel SpA sınıflandırma kriterlerinde yer alır. Yapısal hasarın da kriterler arasına konması MRG' nin tanısal gücünü geliştirebilir (143). AS'li hastalarda aktif inflamasyonla CRP, ESH gibi akut faz reaktanları korelasyon göstermediği için, BASDAI ve BASFI gibi subjektif metotlarla hastalık aktivasyonu değerlendirilirken, MRG ile aktif inflamasyon varlığını objektif olarak ortaya koymak mümkündür (144).

'Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity' (ASspiMRI-a) skoru, Berlin modification of the ASspiMRI-a skoru , 'Spondyloarthritis Research Consortium of Canada' (SPARCC) skora sistemi gibi klinik çalışmalarda geçerlilikleri gösterilmiş hastalık aktivitesini değerlendiren metotlar mevcuttur (145). SPARCC skora sisteminin değişimi en hassas değerlendiren metot olduğu bildirilmiştir (146).

Ultrasonografi ile entezit değerlendirilmesinin skorlanması için değişik metotlar geliştirilmiştir. Bu skora sistemleri entez bölgelerindeki yapısal değişiklikleri ve aktif inflamasyonu değerlendirerek hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın kantitatif olarak elde edilmesini sağlar (147-150)

3.2.1.j. Ayırıcı Tanı

AS ayırıcı tanısında, toplumda sık karşılaşılan bel ağrısı ve nedenlerinin iyi gözden geçirilmesi gerekir. Bu sebeple ağrının karakteri önemlidir. Ağrı inflamatuvar mıdır? Yoksa mekanik midir? AS'de inflamatuvar karakterde ağrı mevcuttur. Daha

önce tablo 2.'de inflamatuvar bel ağrısının özellikleri bahsedilmiştir. Mekanik bel ağrılarında ESH normaldir ve istirahatle rahatlar.

Radyolojik olarak değerlendirildiğinde sakroiliit ile karışabileceği durumlar:

- a) Diğer SpA'lar
- b) Enfeksiyonlar
- c) Hiperparatiroidi
- d) Sarkoidoz
- e) Parapleji'dir.

Omurga hareketlerini kısıtlayan önemli bir diğer hastalıkta diffüz idiyopatik iskelet hiperostozudur. Diabetes mellitus ve diğer bazı metabolik hastalıklarla birlikte sık bulunur fakat HLA B-27 negatiftir (151).

3.2.1.k. Tedavi

AS değişik hastalık manifestasyonları olan ve uzman bir hekimin koordine ettiği multi-disipliner tedaviye gerek duyulan bir hastalıktır (152). Tedavideki esas amaç semptom ve inflamasyonları kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engelleyerek, sağlıkla ilişkili hayat kalitesini uzun dönem en üst seviyede tutmaktır. AS tedavisi; semptom ve bulgular, hastalık aktivitesi ve şiddeti, işlevsel durum, deformiteler, genel sağlık durumu, eşlik eden durumlar ve hastanın isteklerine bağlı olarak bireye göre düzenlenmelidir. Ankilozan spondilitli hastaların optimal tedavisi non- farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonunu içerir (152). AS için ASAS/EULAR tedavi önerileri aşağıda sıralanmıştır:

1. AS' nin tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferel, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal

deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.

2. AS' li hastalarda hastalığın monitörizasyonu ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örn: anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır. Monitörizasyonun sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel bazda karar verilmelidir.

3. AS' nin uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin kombinasyonunu gerektirir.

4. AS' nin farmakolojik olmayan tedavisi hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içermelidir. Bireysel ve grup fizyoterapisi dikkate alınmalıdır. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.

5. Ağrısı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçilecek ilaç olarak NSAİİ tavsiye edilir. Artmış gastrointestinal riski olanlarda Selektif olmayan NSAİ 'lı ilaçlara ilave gastro-protektif bir ajan veya Selektif bir COX-2 inhibitörü kullanılabilir.

6. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAİ' lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.

7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazoprin ve metotreksat dahil DMARD' ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda salazoprin düşünülebilir.

9. Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı

olan kişilerde anti- TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD' ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur.

10.Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal cerrahi seçilmiş hastalarda yararlıdır.

3.2.1.k.1Farmakolojik Tedaviler

3.2.1.k.1.a.Non-steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

NSAİİ, ağrısı ve eklem katılığı olan AS'li hastalarda, eğer bu ilaçlar için kontrendikasyon yoksa ilk sırada kullanılacak ilaçlardır (152). Herhangi bir NSAİ ilaçlarının diğer bir NSAİ ilaca göre daha etkin olduğu hakkında bilimsel bir kanıt yoktur ve ilacın etkin olmadığını söyleyebilmek için maksimum önerilen dozda en az 2-4 hafta kullanmak gerekmektedir (153). NSAİİ tedavisinin hastaların semptomları göz önünde bulundurulmadan (örneğin asemptomatik hastalarda) yeni kemik oluşumunu engellemek için devam ettirilmesi veya ettirilmemesi konusunda bilimsel kanıtlar yoktur (152).

Semptomatik AS'li hastalarda düzenli NSAİİ kullanımının ihtiyaç halinde kullanıma göre radyolojik progresyonu azalttığı ve yan etki riskini artırmadığı gösterilmiştir (154). Bazı uzmanlara göreyse NSAİİ tedavisine etkin yanıt alındıktan sonra minimal etkin dozda tedaviye devam edilmeli, gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkiler göz önünde bulundurularak, asemptomatik hastalarda sürekli NSAİİ tedavisi uygulanmamalıdır (153). Asemptomatik hastalarda veya anti-TNF- α tedavilerine yanıt veren hastalarda düzenli NSAİİ kullanımı ile ilgili yapılacak çalışmaların sonuçları ortaya çıkana kadar, tedaviler kişiye göre düzenlenmelidir.

NSAİİ; hem aksiyel hem de periferal tutulumu olan AS' li hastalarda yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedavidir. NSAİİ' ye hızlı cevap (48 saat içinde) SpA sınıflama kriterlerinin içerisinde yer alır. İndometazin AS tedavisi için en sık kullanılan ilaçtır fakat diğer NSAİİ' ler ile indometazinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılabilir (70). Siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif celekoksib ile selektif

olmayan ketoprofenin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada efikasiteleri benzer bulunurken, plaseboya göre üstün bulundular (42). ASAS önerilerine göre ise tutukluluğu ve ağrısı olan hastalarda coksibler ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (155).

3.2.1.k.1.b.Analjezikler

Daha önceden uygulanan tedavilere yanıt alınamadıysa, tedaviler tolere edilemediyse veya kontrendikasyon varsa parasetamol veya opioid ilaçlar ağrı kontrolü için kullanılabilir. Bu ilaçlarla yapılan bilimsel çalışma yoktur ama uzman görüşüne göre bel ağrısının nedeni her zaman inflamasyon kaynaklı olmayabilir ve bazı hastalar bu tedaviden yarar görebilir (152).

3.2.1.k.c.Kortikosteroidler

RA, sistemik lupus eritematozus gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların aksine, sistemik steroid tedavisi AS'li hastaların tedavisinde önemli rol oynamaz. Bu görüş uzmanların klinik deneyimlerine dayanır, çünkü oral steroid kullanımı ile ilgili yapılmış klinik çalışma yoktur (156). Randomize kontrolü küçük bir çalışmada 3 günlük yüksek ve düşük doz steroid tedavisinden 6 ay sonra her iki grupta da bir miktar iyileşme olduğu gösterilmiştir (157). Ama bu tedavilerin uzun dönem etkinleri bilinmemektedir. Gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi NSAİİ kullanımının kontrendike olduğu durumlarda sistemik steroid kullanılabileceğini öneren uzman görüşü vardır (153).

Periferal eklemler ve entezitler için lokal steroid enjeksiyonları yapılabilir. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen veya tedavilerin kontrendike olduğu aktif sakroiliitli hastalarda sakroiliak ekleme steroid enjeksiyonunun etkin olduğu gösterilmiştir (158).

Eklemlere ve entezit noktalarına lokal kortikosteroid enjeksiyonları önerilmektedir. Fluoroskop veya BT eşliğinde sakroiliak ekleme kortikosteroid enjeksiyonlarının semptomatik olarak etkili olduğunu gösteren çift kör çalışma da mevcuttur (159). AAU tedavisinde de topikal kortikosteroid kullanılmaktadır (66).

3.2.1.k.1.d. Hastalık Modifiye Edici anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs) [DMARD]

Konvansiyonel DMARD' lar, AS' li hastaların aksiyel manifestasyonlarında etkin değildir ama ekstra- aksiyel manifestasyonlarda yararlı olabilirler (160). AS' li hastaların tedavisinde en çok araştırılmış konvansiyonel DMARD sülfasalazindir (SLZ). Cochrane sistematik gözden geçirmesinde, SLZ' nin erken hastalık evresinde olan, ESH'si yüksek ve periferik artriti olan hastalarda etkin olabileceği bildirilmiştir (161). Bu sonuçlar ve uzman görüşlerine göre SLZ' nin, periferik artriti olan hastalarda ve anterior üveitti önlemek için kullanılabilir (152).

Sülfasalazin

SLZ; azo bağı ile birbirine bağlanmış olan salisilik asit (antiartritik) ve sülfapiridin (antibakterial) moleküllerden oluşmaktadır (112). Yayınlanan bir Cochrane derlemesinde AS ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar incelenmiştir ve 11 çalışma veri analizine dahil edilmiştir. Müdahale gruplarında sadece ESH ve sabah tutukluğundaki farklılık plaseboya karşı SLZ destekler şekilde anlamlı bulunmuştur, fakat diğer değişkenler için fark saptanmamıştır. Yüksek ESH' si olan ve periferik artriti olan erken dönem AS hastalarının faydalanabileceği belirtilmiştir (162). ASAS/EULAR önerilerinde AS'in aksiyel tutulumunun tedavisinde sülfasalazin kullanımı önerilmemektedir, fakat periferik artrit varlığında kullanılabilir (155).

Metotreksat

Bir folik asit analogu olan methotreksat; dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanmak ve onu inaktive etmek suretiyle antimetabolit olarak görev yapar. Bu inhibisyon sonucunda timidilat, inozinik asit ve diğer pürin metabolitlerinin sentezlerinin durmasına neden olur. Methotreksat (MTX) genellikle RA' lı hastalarda semptomları düzeltmede ve erozyonun progresyonunu yavaşlatmada kullanılır (109).

MTX' in aksiyel manifestasyonlarda etkin olmadığı bir meta-analizde gösterilmiştir (163).

Haibel ve ark. (164), NSAİİ' lere dirençli AS' si olan hastalara 16 hafta süre ile haftada bir subkutanöz 20 mg metotreksat uyguladıkları çalışmalarında aksiyel tutulumda hiçbir yararının olmadığını bildirmişlerdir.

Leflunomid

Van Denderen JC ve ark. (165) yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada leflunomid tedavisinin aktif AS' si olan hastalarda ASAS %20 yanıtında anlamlı düzelme ile sonuçlanmadığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada Leflunomid (LEF) kullanımı ile şiş ve ağrılı eklem sayısında belirgin azalma saptanmıştır, fakat BASDAI, BASFI, hekimin global değerlendirmesi, hastanın global değerlendirmesi, yaşam kalitesi, global ağrı değerlendirmesi ve CRP değerlerinde ise anlamlı iyileşme olmadığı bildirilmiştir (166).

LEF' in aksiyel manifestasyonlarda etkili olmadığı gösterilmiştir (167). Altı aylık bir çalışmada LEF'in aksiyel semptomlarda etkisiz olduğu ancak periferik artrit iyileşmesi üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir (168).

Talidomid

Talidomid, TNF - α inhibisyonu yapması ve muhtelemen IL-12 üretiminin azalmasına neden olduğu için AS tedavisinde kullanılmıştır. İki çalışmada klinik etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen fetotoksisite, periferik nöropati, ağız kuruluğu ve kabızlık gibi yan etkileri olması nedeniyle günlük pratikte kullanımı kısıtlıdır(169).

Talidomidin in vitro çalışmalarda normal monositlerden TNF- α üretimini baskıladığı ve in vivo çalışmalarda eritema nodozumlu ve pulmoner tüberkülozlu hastalarda plazma TNF- α seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca kollajen ile indüklenen artrit modellerinde efektif olduğu bildirilmiştir (170).

Pamidronat

Bifosfonatlar, pro-inflamatuar sitokinleri inhibe ederek ve makrofaj göçünü durdurarak anti-inflamatuar etki gösterirler (171). Açık prospektif bir çalışmada NSAİİ dirençli AS'li hastaların aylık 60 mg i.v. pamidronat tedavisi sonrası ASAS

20 ve BASDAI 50 yanıtlarının sırasıyla hastaların %77 ve %85 görüldüğü bildirilmiştir (172). Bifosfanat olan pamidronat; antiinflamatuvar ve osteoklastlar üzerine inhibitör etkilerinden dolayı romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (173). İntravenöz 60 mg pamidronat ile 10 mg pamidronatın karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 60 mg'ın kullanıldığı grupta hastalık aktivitesinde anlamlı azalma, fonksiyon ve mobilitede düzelme saptanmıştır (174). Fakat bifosfonatların AS'li hastalarda etkinliğini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Anakinra

Anakinra, rekombinant insan interlökin-1 reseptör antagonistidir. AS tedavisinde Anakinra'nın araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Tan ve ark. (175) aktif 9 AS'li hastayı 100 mg sc 3 ay boyunca her gün enjeksiyon yapılmış hastaların total sırt ağrılarında ve BASDAI'lerinde anlamlı düzelme olmuş. Bu çalışmanın aksine Haibel H ve ark.'nın (176) 20 aktif AS'li hastada yaptığı 24 haftalık çalışmada BASDAI değerinde anlamlı düzelme saptanmadığını belirtmiştir.

3.2.1.k.1.e.Biyolojik Tedaviler

Aksiyel tutulumu olan AS'li hastalar, ilk basamak tedavi olarak kullanılan NSAİİ ve periferal tutulumu olan hastalar ek olarak SLZ gibi bir DMARD kullanılmasına rağmen halen aktif ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak anti-TNF- α ilaçlar kullanılmaktadır (177). Yapılan çalışmalarda AS ve diğer SpA'larda TNF- α 'nın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durum, AS'de TNF- α blokörlerinin kullanımına temel oluşturur (178).

Anti-TNF- α tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte AS tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Türkiye'de şu anda infliksimab (INF), etanersept (ETA), adalimumab (ADA) ve golimumab (GOL) AS'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır. Anti-TNF- α tedaviler hastaların büyük bir oranında semptom ve bulguları düzeltirler ve sakroiliak ve omurga MRG'lerinde gösterilen akut inflamasyonu azaltırlar.

AS' li hastaların yaklaşık %70-80' i, anti-TNF- α tedavilerine yanıt verir ve hastaların yarısı tedaviye yanıtı değerlendiren kompozit indekslerde iyileşme gösterir (179). Tedaviye yanıt hızlıdır ve genellikle hastaların %80' ilk 6-12 hafta içinde %50 iyileşme gösterirler (180). Anti-TNF- α tedavilerden birine yanıt vermeyen veya yan etki meydana geldiği için tedavinin kesildiği hastalar diğer bir anti-TNF- α tedavisine yanıt verebilir (181).

Anti-TNF- α ile ilk yapılan çalışmalardan mNY kriterlerine göre tanı almış AS'li hastaların tedaviye iyi veya çok iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (182). Hastalığın erken evresinde olan ve ilerlemiş hastalığı sahip olan hastalarda anti-TNF- α tedavisinin etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (183,184). Hastalık başlangıç süresinin kısa olması, HLA-B27 pozitifliği, yüksek CRP düzeyi ve hastanın yaşının genç olması tedaviye verilen yanıtı artıran faktörlerdir (185). Hastaların çoğu tedavi kesildikten sonra tekrar aktifleşirler, her ne kadar çalışmalarla gösterilmemiş de olsa bazı hastalarda, doz miktarını azaltmak ve doz aralığını artırmak remisyonun devam etmesini sağlar (186).

Anti -TNF- α tedavilerin birçok yan etkisi bildirilmiştir.

Anti-TNF Tedavisi Yan Etkileri;

1. Enfeksiyonlar
2. Malignite
3. Hematolojik bozukluklar
4. Demiyelinize edici bozukluklar
5. Otoantikor/Otoimmünite gelişim bozuklukları
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. İnfüzyon ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (26).

TNF Tedavi Kontraendikasyonları (187).

1. Hamile ya da emziren kadın hasta
2. Aktif enfeksiyon olan hastalarda
3. Yüksek enfeksiyon riski olan durumlarda
 - a) Kronik bacak ülseri öyküsü olanlarda
 - b) Önceki tüberküloz öyküsü olanlarda
 - c) Geçmiş bir yıl içindeki septik artrit öyküsü olanlarda
 - d) Geçmiş bir yıl içinde protez enfeksiyon öyküsü olanlarda
 - e) Devamlı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü olanlarda
 - f) Daimi idrar sondası olan hastalarda
4. Lupus ve multiple skleroz hastalarında
5. Malignite ve premalignite

3.2.1.k.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Fizyoterapi Egzersiz ve Eğitim

ASAS/EULAR tedavi önerine göre, farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli kısmı hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir ama su içinde veya su dışında bir terapistin gözetimi altında yapılan kişisel veya grup egzersizleri ev egzersizlerinden daha etkilidir (152,155). Fizyoterapi de AS'li hastaların tedavisinin en önemli parçalarından biridir, fakat bu konudaki bilimsel kanıtlar kısıtlıdır. Fizyoterapinin AS'li hastaların tedavisinin bir parçası olarak anti-inflamatuar tedavinin yerine veya alternatifi olarak değil, anti-inflamatuar tedaviye ek olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır (188). Fizyoterapinin amacı, omurga hareket kısıtlılığı ve dizabilite gelişmesini engellemek/geciktirmek, ağrı ve katılık semptomlarını iyileştirmektir. Fizyoterapi ve egzersizlere hastaya tanı konduktan hemen sonra başlanmalı ve düzenli olarak yapılmalıdır. Uzun dönemdeki amaç fleksiyon deformitesini engellemek olduğu için omurga egzersizlerinde

ekstansiyon/sırt ve bel güçlendirme, eklem hareket açıklığını korumak için germe ve solunum egzersizleri üzerinde yoğunlaşmak gerekir. Bu egzersizler ömür boyu sürmeli ve hastalar yüzme gibi spor aktiviteleri konusunda cesaretlendirilmelidir. Fizik tedavi modaliteleri adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (188).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca bir vaka çalışması da karbonhidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (189).

3.2.1.k.3.Cerrahi Tedavi

Hastalarda kalça eklemine tutulması ciddi özür lülüğe neden olabilir ve bu durumda total kalça protezi uygulanır. Vertebranın osteotomisi şiddetli spinal deformiteyi düzeltmek için uygulanmaktadır fakat risklidir. Ayrıca genel anestezi gerektiren herhangi bir cerrahi girişimde servikal vertebranın frajilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık nedeniyle entübasyon da dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (66,190)

3.2.2. İNTERLÖKİN-23

IL-23; p19 ve IL-12'nin p40 alt ünitelerinden meydana gelmektedir. p19 12'ci Kromozom üzerinden yer alır ve 19kd boyundadır. p40 ise 5'ci kromozomun kısa kolu (5q) üzerindedir ve 40kd boyundadır. IL-12 R β -1 ve IL-23 R bağlandığı reseptörlerdir. IL-12 R β -2' ye bağlanmaz (191).

p19 IL-23'e özgü olmakla beraber p40 hem IL-23 hemde IL-12 de bulunmaktadır.

İmmünohistokimyasal bir çalışmada keratonositlerde dermal dendritik hücrelerde, makrofajlarda ve epidermal langerhans hücrelerinde IL-23 p19 gösterilmiştir(192).

Th1, Th0 ve NK (Natural Killer) hücrelerinde IL-23 reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir (193).

IL-23 granülopoezis regülasyonunda belirgin role sahiptir ve IL-23 eksikliği dolaşımdaki nötrofil sayısını azaltır (194).

IL-23 Kronik inflamasyonda önemlidir(195).

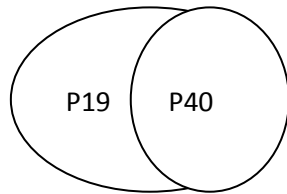
İnterlökin-23, IL-12 heterodimerin sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-12 ile p40 alt ünitesini ve IL-12R β 1 reseptörünü ortak kullanır. IL-23 ve IL-12 birçok ortak özellikleri olmasına rağmen, IL-12 ile uyarılan Th1'de INF- γ üretimi meydana gelirken, IL-23 ile uyarılan Th1'de IL-17 üretimi olur ve bu nedenle burada uyarılan T hücreleri fazla miktarlarda IL-17 ürettikleri için Th17 olarak isimlendirilmişlerdir (10). Yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerinin santral sinir sistemi ve eklemlerin kronik inflamasyonlarında rol oynadıkları gösterilmiştir (196). Birçok patojen veya patojen ürünü antijen sunan dendritik hücrelerinin ve makrofajların IL-23 ve IL-12 salgılamasına neden olur. Önceki yıllarda Th hücrelerinin, hücrel immüniteyle ilişkili Th1 ve humoral immüniteyle ilişkili Th2 olarak ikiye ayrıldığı gösterilmiştir (197). Fakat IL-23 bağımlı T hücrelerinin INF γ veya IL-4 yerine IL-17 ürettiği gösterildikten sonra Th17 hücreleri tanımlandı (198). IL-23'ün diğer önemli bir fonksiyonunun akut enfeksiyon sırasında nötrofil akışını sağlamak olduğu gösterilmiştir (10). Aynı zamanda bu yolla üretilen IL-17, birçok proinflamatuvar sitokinin üretimini tetikleyerek nötrofillerin enfeksiyon bölgesinde toplanmasını sağlar. Hızlı IL-23/IL-17 immün cevabının olmadığı hayvan modellerinde sepsis tipi hastalıklara yatkınlık artar (199). Eğer IL-23/IL-17 yolağında bozukluk meydana gelirse kendi doku ve antijenlerine olan tolerans bozularak ciddi otoimmün patolojiler meydana gelebilir (10). Pek çok çalışmadaki bulgularda IL23 AS patojenezde bir rolü olabileceği önerilmiştir. Genellikle, geniş genom kuruluş çalışmaları AS patojenezinde IL-23, çeşitli belirtiler sağlamıştır.

İlk olarak, IL-23 reseptörünün (IL-23R) AS içinde polimorfizm şüphesini etkilediği bulunmuştur (200). Kaspaz aktivasyonu ve istihdam alanı (201), mantar ürünleri yolunda önemli bir sinyali kodlayan dentritik hücrelerdeki IL 23 üretimi ve

IL 23 tarafından önemli molekülleri kodlayan IL 23R (21), AS ile ilişkilendirilen ek genlerdir.

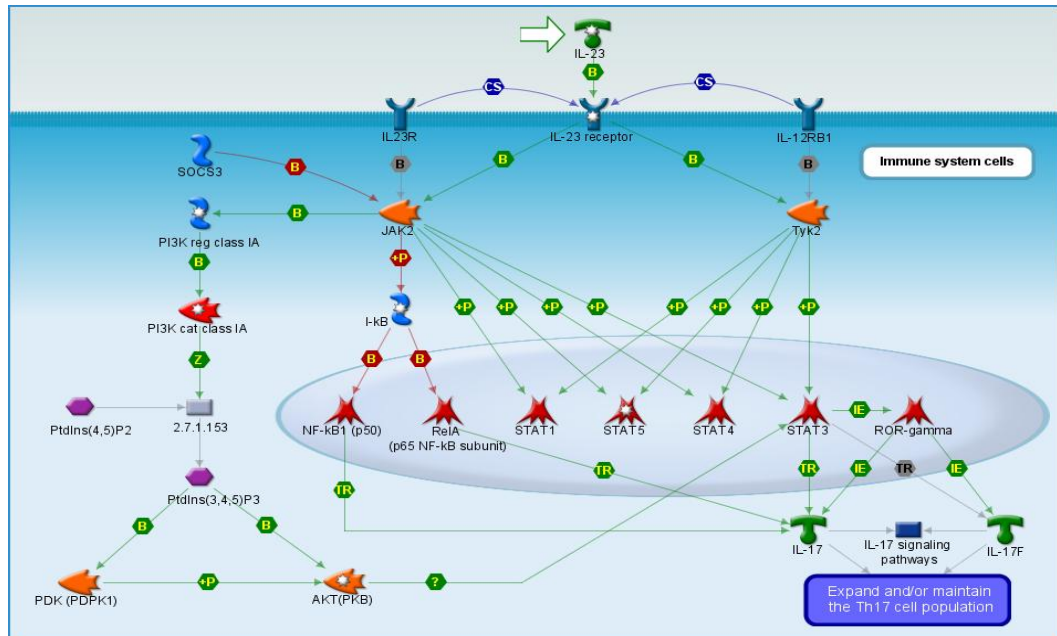
Bu hipotezi AS hastalarındaki (202,203) eklem sıvılarında periferik kandaki yüksek IL-23 konsantrasyonunu açıklayan raporlar göstermektedir. En ilginç, yeni bir raporda benzer spondiloartrit (204) özelliklere sahip hastalıklı bir hayvandaki kemik oluşumunda ve iltihapta IL-23'ün önemli bir rol oynadığı açıklanmıştır (205). Hem IL-12 hem de IL-23'ün alt ünitesi olan p40'ı hedefleyen tedaviler, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkin olabilir (206, 207).

Şekil 1: IL-23 Bileşenleri



IL-23R IL-12RB1 (p40 zinciri) ve IL-23A (p19 zinciri) alt ünitelerinden oluşur.

Şekil 2 : IL-23 Sinyal Yolağı



Mevcut olan resim kaynak linki: <http://isresearch.thomsonreuters.com/maps/2748/>

IL-23 Sinyal Yolağı(Şekil 2)

IL-23 Th17 (T Helper hücreleri) hücrelerinin çoğalmasında ve devamlılığında önemli rol oynar. Th17 hücreleri antimikrobiyal immün cevap ve otoimmün hastalıklarının oluşmasında rol aldığı düşünülen T hücre alt tipidir (208).

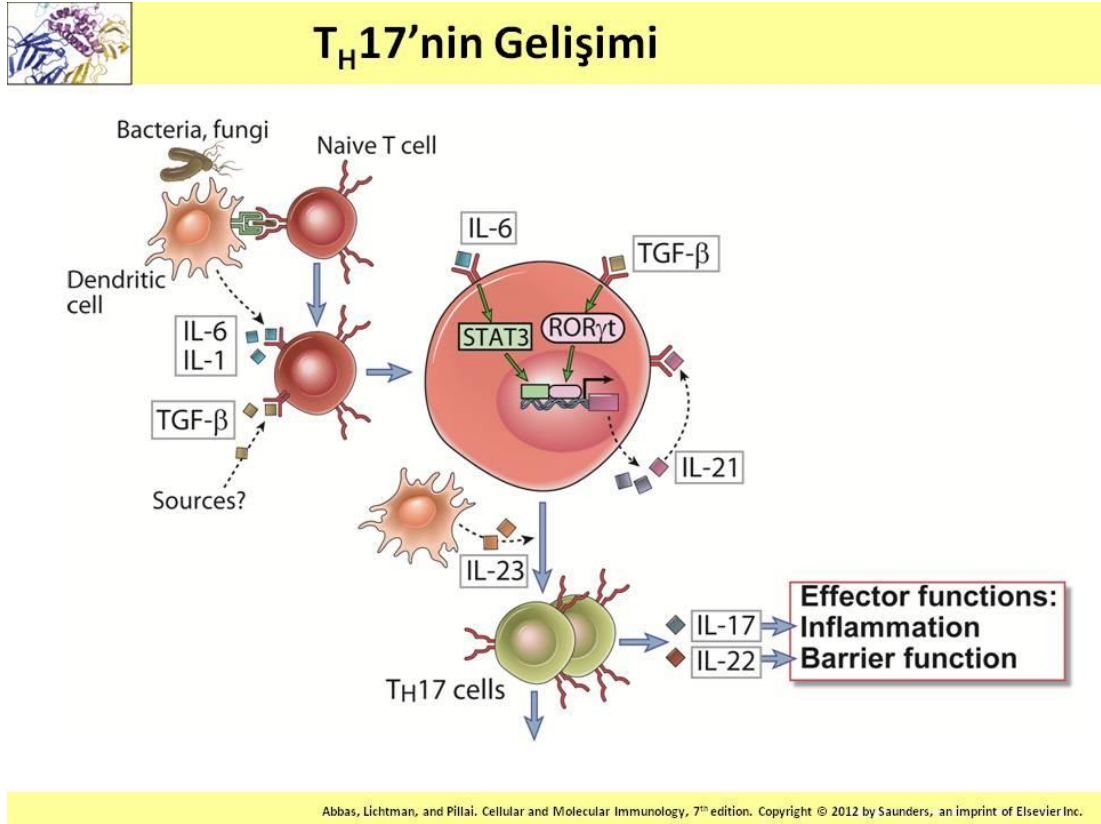
IL-23R IL-12RB1 (p40 zinciri) ve IL-23A (p19 zinciri) alt ünitelerinden oluşur. IL-23A Jak2 ve ligand bağımlı bir şekilde STAT3 (Signal transducer and activator of transcription) ile ilişkilidir. IL-12RB1 Tyrosine kinase 2 (Tyk2) ile doğrudan etkileşim içindedir (209).

STAT3'ün IL-23 ile uyarılarak aktivasyonu fosforlanmış STAT3'ün IL-17 ve IL-17F promotor bölgesine bağlanmasına öncülük eder (210). STAT3 Retinoic Acid Receptor Related Orphan Receptor Gamma (ROR-gamma) ifadesini (eksprasyon, proteinin üretilmesi) artırır (up-regüle eder). ROR-gamma TH17 hücrelerine özgü transkripsiyonel regülatördür ve IL-17 ailesi sitokinler (IL-17A ve IL-17F) ifadesi (üretilmesi) için kritik öneme sahiptir (211, 212,213).

IL-23 ile indüklenmiş JAK2 aktivasyonu, IL-17 üretimi için gerekli olan Phosphoinositide-3-kinase/RAC-alpha serine/threonine kinase (PI3K/AKT) Nuclear factor kappa B (NF-kB) yolaklarını tetikler. PI3K/AKT yolağı henüz anlaşılmayan bir mekanizma ile STAT3 fosforilasyonunda rol almaktadır (214).

RelA (p65 NF-kB alt ünitesi) ve NF-kB1 (p50) IL-17 promotoruna bağlanır ve IL-17 üretimini artırır (215).

Suppressor of cytokine signaling (SOC3) JAK2 aktivitesini inhibe edebilir ve böylece IL-23 ile indüklenmiş IL-17 ve IL-17F üretimini azaltır (210).

Şekil 3 : T_H 17'nin Gelişimi

Th17 hücrelerinin gelişimi(Şekil 3)

APC'ler ve birçok hücre tarafından üretilen dönüşen/dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) tarafından üretilen IL-6 ve IL-6, ROR γ t ve STAT3 transkripsiyon faktörlerini aktive eder bu da sade CD4⁺ T hücrelerinin Th17 alt kümesine değişimini/ayrışmasını uyarır (216).

APCler tarafından da üretilen IL-23, özellikle mantara cevapta Th17 hücrelerini stabilize eder. TGF- β , Th17 cevaplarını dolaylı olarak Th17 ayrışmasını engelleyen Th1 ve Th2 hücrelerini bastırarak destekleyebilir (resimde gösterilmemiştir) Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-21 bu cevabı güçlendirir.

3.3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.3.1. HASTA VE SAĞLIKLI KONTROLLERİN SEÇİMİ

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine, 15 Aralık 2013 ile 30 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran, kronik bel ağrısı olan ve mNY kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar dahil edildi. mNY kriterleri gereğince AS kriterlerini karşılayan hastalar 44 kişi (7'si bayan 37'si erkek) idi. Bu kriterleri karşılamayan hastalar mekanik bel ağrısı sınıfında kabul edilerek çalışma dışı tutuldu. Kontrol grubu olarak hastane ve hastane dışında çalışan yaş ve cinsiyet gözetilerek randomize olarak 44 sağlıklı birey seçildi. İnflamatuar bel ağrısı ve artrit hikayesi olmayan kişiler olmasına dikkat edildi. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş onam formları dolduruldu. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 25.12.2013 tarih 2013/203 nolu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurul Onayı alındı. Öncelikle tüm prosedürler katılımcılara açıklandı, çalışmaya katılanlardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Spondiloartrit grubu için mNY sağlamış olmak
3. Sağlıklı gönüllü grubu için inflammatuar bel ağrısı ve/veya artrit hikâyesi olmamak

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Sistemik bir hastalığa sahip olmak (nöro-endokrin ve AS dışında başka inflammatuar hastalığı veya enfeksiyon kökenli spondilit / spondilodiskiti olmak, Kronik AC, KC, renal, hematolojik, endokrin hastalık diyabet, tiroit hastalıkları vb.)

Sistemik hormonal, nörojenik, kardiyovasküler hastalıklar

Bel bölgesine yönelik cerrahi geçirmiş olmak

Bayan hastalar için hamile olmak / bebek emziriyor olmak

Kalça osteoartriti olmak

Ciddi psikolojik hastalık öyküsü olmak

Hastalar, boy, vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık tutulumları, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, aile hikâyesi ve ekstra- artiküler tutulum yönünden sorgulandı.

3.3.2 DEĞERLENDİRME

Her hasta için standart bir olgu bildirim formu (CRF) dolduruldu. Bu formda kullanılan klinik değerlendirme metotları;

3.3.2.1. Bel Ağrısının Değerlendirilmesi

ASAS inflamatuvar bel ağrısı kullanılarak yapıldı. Buna göre:

1. Sinsi başlangıç
2. Gece uyandıran ağrı (özellikle gecenin 2. yarısında)
3. Kırk yaşın altında olmak
4. Egzersizle ağrının düzelmesi
5. İstirahatla ağrının düzelmemesi

İBA kriterleri olarak değerlendirildi. Bu parametrelerden 4'ü mevcut olan hastaların ağrısı İBA kabul edildi

3.3.2.2. Ağrı ve Sabah Tutukluğunun Değerlendirilmesi

Tüm olgularda ağrı 0'dan100'e kadar işaretlenmiş VAS ile değerlendirildi Hastalardan hiç ağrı hissetmediği zamanı 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli

ağrının olduğu anı 100 olarak kabul etmeleri istenerek 100 cm'lik yatay çizgi üzerinde son 2 gün de hissettikleri ağrının şiddetini işaretlemeleri istendi.

Sabah tutukluğunun değerlendirilmesi: Hastalardan “Geçen hafta sabah uyanışınızdan itibaren tutukluğunuz ne kadar sürdü?” sorusuna cevap vermeleri istendi ve dakika olarak kaydedildi.

3.3.2.3.Hastanın Global Değerlendirmesi

Hastalarda ağrı VAS ile değerlendirildi. Hastalardan ortalama geçen hafta hastalığınız ne kadar aktifti?’ sorusunu VAS için çizilen çizgide işaretlemeleri istendi.

3.3.2.4.Doktorun Global Değerlendirmesi

Hastalarda ağrı VAS ile ölçüldü. Doktor tarafından hastalık şiddeti VAS’a göre karar verildi.

3.3.2.5.Kullanılan İlaçlar

Hastaların geçmişte kullandığı ve halen kullanmakta oldukları ilaçlar ve dozları kayıt altına alındı.

3.3.2.6.Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların klinik olarak hastalık aktiviteleri değerlendirmek için; referans test olarak BASDAI Skoru kullanıldı (Bkz.EK-1). Bu Skor hastalık aktivitesi ile ilgili 6 sorudan ibarettir. Sorular yorgunluk, spinal ağrı, periferal ağrı, periferal eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşur. Hastaların bir önceki haftaki durumlarını düşünerek soruları değerlendirmeleri ve çizgi üzerinde kendilerine en uygun noktayı işaretlemeleri istendi. İlk beş sorunun 10 cm'lik, başında ‘YOK’ ve sonunda‘ ÇOK ŞİDDETLİ’ yazan yatay çizgi üzerinde kendilerine uygun dereceyi işaretlemeleri istendi. Sabah tutukluluğunu sorgulayan soru; süresi 2 saat süre ile sınırlı olan çeyrek saatlere ayrılmış bir çizgiden ibaretti. Çizgi üzerinde kendilerine uyan süreyi işaretlemeleri istendi. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor elde edildi. Böylece her bir semptomun eşit derecede ortalamaya etki etmesi sağlandı. Toplam skor 0 – 50 arası

değişkenlik gösterirken, ortalaması alınarak 0-10 arasında BASDAI skoru elde edildi. BASDAI \geq 4 olan durumlarda hastalık aktivasyonu olarak değerlendirildi.

3.3.2.7.Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılarak yapıldı (Bkz.Ek-2). Bu indeks kişinin günlük aktiviteleriyle alakalı 8 parametreden ve kişinin günlük hayattaki yetenek ve becerileri ile alakalı 2 madde içermektedir. Her madde 10 cm' lik ve 1'er cm'lik ayrılan VAS skor çizgisi üzerinde değerlendirme yapıldı. Hasta kişilerden bize başvurudan önceki hafta boyunca günlük aktivitelerini yapmada çektiği zorluğun derecesini gösterilen çizgi üzerinde işaretlemesi istendi. Toplam on sorunun ortalaması alınarak (0 - 10 arasında) BASFI skoru elde edildi. BASFI skor şeması tablolarda gösterildiği şekilde hastalara sunulmuştur.

3.3.2.8. Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi (ASQoL)

ASQoL (Ankylosing spondylitis quality of life; ASQoL); Hastalıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçümünü sağlayan bu değerlendirmenin Türkçe versiyonu Duruöz ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. Evet/hayır yanıt formatında 18 soru içeren değerlendirme yaşam kalitesini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Her bir maddenin cevabı toplanarak total skor elde edilir ve yüksek skorlar daha kötü bir yaşam kalitesine işaret eder. (Bkz.Ek-3)

ASQoL şeması tablolarda gösterildiği şekilde hastalara sunulmuştur.

3.3.2.9.Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi

Hastaların pelvis grafilerinde sakroiliak eklemleri değerlendirildi. Ayrıca pelvis anterior, posterior lateral servikal ve lateral lomber grafiler alınarak BASRI skorları hesaplandı.

0=normal; 1=şüpheli değişiklikler; 2=skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme; 3=belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp; 4=tam ankiloz. Aksiyel SpA tanısı konan hastalar arasında, pelvis grafileri ve fizik muayene

bulguları değerlendirildikten sonra mNY kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar belirlendi.

3.3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamızın laboratuvar değerlendirmeleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda ve Hematoloji bilim dalına bağlı olarak çalışan Hematoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24.00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8.00 - 9.00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESH, CRP, ALT, AST, biyokimya parametreleri çalışıldı.

Hemogram; Abbott CELL DYN 3700 (USA) cihazında çalışıldı. Biyokimyasal parametreler Abbott C16000 cihazında Abbott marka kit kullanılarak kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

CRP; Beckman Immage 800 (USA) cihazında Beckman marka kit kullanılarak nefelometrik olarak ölçüldü.

ESH; vacutainer sedimentasyon tüpünde spektrofotometri metoduyla bir saatlik değerlendirmeye alındı.

IL-23, ELİSA yöntemi ile hazır kit kullanılarak çalışıldı (CUSABİO BIOTECH, USA) (Cat No: CSB-E08461h). IL- 23 için hastalardan alınan venöz kan örnekleri Tıbbi Biyokimya laboratuvarında +4 ve 5000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 cc'lik ependorf tüplerine konularak çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı.

HLA-B27 Çalışma metodu; Qiagen ez 1 DNA kan kit ile EDTALI periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. Daha sonra PCR OLERUP SSP HLA B27 kiti ile PCR amplifikasyon yapıldı ve son olarak analiz için %2 lik agaroz jel hazırlandı. Agaroz jele DNA boyası olarak etidyum bromide eklendi. Elde edilen PCR ürünleri agaroz jele yüklendi, 160 voltta 17 dakika jelde yürütüldü. Süre sonunda jel ultraviyole translimünatöre alınarak DNA nın jelde yürütmesine göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

Ek-1.Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAI) değerlendirmesi

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

1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Şiddetli

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

Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Şiddetli

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

Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Şiddetli

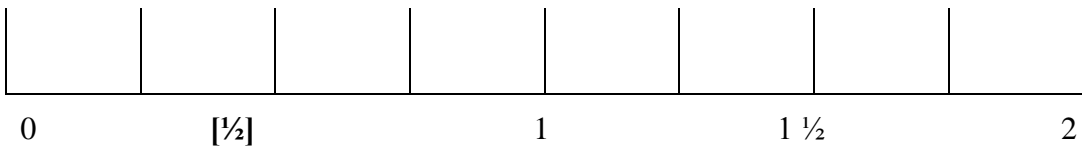
4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Şiddetli

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

Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Şiddetli

6.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



Ek-2. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) değerlendirmesi

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki aktiviteleri uygularken zorlanma derecenizi 0-10 arasında işaretleyerek ifade ediniz.

1. Bir kişinin yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çorapları giymek
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 2.Yardım almaksızın yerden bir kalem almak için, belden öne doğru eğilmek
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 3.Yardım almaksızın yüksek bir rafa uzanmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 4.Ellerinizi kullanmadan ya da başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 5.Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 6.Rahatsızlık hissetmeden 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 7.Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanını kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 8.Gövde ile dönmeden omuzları üzerinden bakmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 9.Spor, egzersiz, bahçe işleri gibi fiziksel güç gerektiren işleri yapmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil
- 10.Tümgün boyunca evde ve işteki günlük aktiviteleri yapmak
Yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Mümkün Değil

Ek-3.

ASQoL Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu

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

Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Bazen içimden ağlamak geliyor.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Giyinmede zorluk çekiyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Hastalığımın dolaylı uyumak imkânsız.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Ailem ve arkadaşarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Her zaman yorgunum	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Dayanılmaz ağrım var.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Sabahları kendimi toplayıp güne başlamam uzun süre alıyor	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Kolayca yoruluyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Her zaman ağrım var	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Hastalığımın dolaylı çok şey kaçırdığımı hissediyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Hastalığımın moralimi bozuyor.	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
Hastalığım başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum	<input type="checkbox"/> 1:Evet	<input type="checkbox"/> 2:Hayır
ASQoL		

3.4. SONUÇLAR

Çalışmayı 44 AS hastası ve 44 sağlıklı kontrol hasta dahil edildi. Hasta ve kontrollerin ortalama yaşı sırasıyla $34,14 \pm 8,8$ ile $31,15 \pm 8,12$ yıl idi, yaş değişkeni açısından her iki grup benzerdi. AS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin IL-23 seviyesinin laboratuvar verileriyle karşılaştırılması Tablo 3’de gösterilmiştir. AS hastalarının demografik, klinik (BASDAI, BASFI, VAS, ASQoL) verileri Tablo 4’de gösterilmiştir. 28 (%35) hastada kalça ve/veya diz eklem artrit (periferik artrit) tespit edildi. Hasta grubundan 9, kontrol grubundan 7 kişi sigara içmekteydi. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve evlilik durumu açısından benzerdi ($p > 0,05$).

AS hastalarının IL-23 seviyeleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). Korelasyon analizinde IL-23 seviyeleri periferik artrit sayısı ve CRP seviyesi ile pozitif korelasyon göstermekteydi (IL-23 seviyesi artarken, periferik artrit sayısı ve CRP seviyesi de artıyordu). Hastalıkla ilişkili diğer parametrelerle, IL-23 arasında korelasyon tespit edilmedi (Tablo 5, Tablo 6).

Periferik artrit olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında AS ile ilişkili hiçbir parametrede anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Enteziti olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında Enteziti olan hastalarda Generalize ağrı VAS, BASDAI ve BASFI skorları entezit olmayanlara kıyasla anlamlı yüksekti ($p < 0,05$). Entezit olan/olmayan hastaların diğer parametrelerinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 8).

ASQoL skoru yüksek/düşük olan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında ASQoL skoru yüksek olan hastalarda Generalize ağrı VAS, BASDAI ve BASFI skorları anlamlı yüksekti ($p < 0,05$). ASQoL yüksek/düşük hastaların diğer parametrelerinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 3: AS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin IL-23, ESH ve CRP seviyelerinin karşılaştırılması.

AS karakteristikleri	Hasta n=44	Kontrol n=44	p
IL-23 (pg/mL)	30,25 ± 17,8	22,27 ± 17,37	0,036
ESH (mm/saat)	11,8 ± 11,1	4,1±1,3	<0,001
CRP (mg/dL)	1,82 ± 3,0	0,5±0,1	0,027

AS: Ankilozan spondilit, **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C- Reaktif Protein

Tablo 4: AS grubuna ait olguların klinik skorları ve hastlık özellikleri

AS karakteristikleri	Hasta n= 44
VAS	5,6 ± 8,9
ASQoL	27,9 ± 6,3
SBHT Süre	34,4 ± 37,3
BASDAI	3,9 ± 2,4
BASFI	2,5±2,4
Periferik artrit n (%)	(15) 35
Hastalık Süresi (Yıl)	6,1 ± 6,8

AS: Ankilozan spondilit, **VAS:** Görsel analog skala, **ASQoL:** Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yaşam Kalitesi, **SBHT:** Sabah Tutukluluğu, **BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

Tablo 5: AS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin demografik verilerinin IL-23 seviyeleri ile karşılaştırılması.

AS karakteristikleri	AS n=44	Kontrol n=44	p
Yaş (Yıl)	34,14± 8,8	31,15 ± 8,12	0,108
Erkek cinsiyet n (%)	(38) 86	(34) 77	0,269
Evlilik Durumu, n (%)	(30) 68	(28) 63	0,653
Boy (cm)	173 ± 8,2	173,5±7,05	0,72
Ağırlık (kg)	74,8 ± 14,2	72,6±11,6	0,35
Sigara içen (paket /yıl)	9 ± 13,8	7 ± 5,34	0,437

Tablo 6: AS hastalarında IL-23 seviyesi ile AS'nin demografik, klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

AS karakteristikleri	r	p
Yaş(Yıl)	0,092	0,393
Hastalık Süresi(Yıl)	0,002	0,992
Sigara İçen (Paket/Yıl)	0,064	0,682
ESH	-0,287	0,062
CRP	-0,393	0.009
VAS	-0,252	0.102
ASQoL	-0,051	0.747
SBHT Süre	0,061	0.695
BASDAI	-0,180	0.242
BASFI	-0,067	0.666
Periferik Artrit sayısı	0,367	0.014
HLA B27	-0,140	0.437

AS: Ankilozan spondilit, **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C- Reaktif Protein, **VAS:** Görsel analog skala, **ASQoL:** Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yaşam Kalitesi, **SBHT:** Sabah Tutukluluğu, **BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **HLA B27:** İnsan Lökosit Antijeni

Tablo 7: Periferik artriti olan ve olmayan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması (Mann whitney U testi)

AS karakteristikleri	Periferik artrit		p
	Var n= 6	Yok n=38	
IL-23(pg/mL)	21,13±13,57	31,69±18,14	0,181
CRP(mg/dL)	7,39±5,04	1,54±2,10	<0,001
ESH(mm/saat)	14,93±18,75	17,76±11,51	0,404
ASQoL	21,75±31,70	10,36±17,47	<0,041
VAS	5,10±2,87	3,49±2,65	1,616
BASDAI	3,18±1,98	2,42±1,88	<0,092
BASFI	2,42±1,97	2,42±2,04	0,986
Sabah tutukluk şiddeti	3,85±2,05	2,51±2,09	<0,007
Sabah tutukluk süre	19,32±31,72	25,73±32,90	0,403

AS: Ankilozan Spondilit **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C- Reaktif Protein, **VAS:** Görsel analog skala, **ASQoL:** Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yaşam Kalitesi, **SBHT:** Sabah Tutukluluğu, **BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **IL-23:** İnterlökin 23

Tablo 8: Enteziti olan ve olmayan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması (Mann whitney U testi)

AS karakteristikleri	Entezit		p
	Var n= 9	Yok n=35	
IL-23(pg/mL)	29,02±10,61	30,57±19,37	0,820
CRP(mg/dL)	1,66±2,90	1,91±3,20	0,833
ESH(mm/saat)	16,33±14,27	10,64±10,14	0,178
VAS	7,44±1,23	3,57±2,66	<0,001
ASQoL	22,22±4,26	29,23±6,15	<0,003
BASDAI	6,68±0,92	3,23±2,24	<0,001
BASFI	4,42±2,53	2,06±2,21	<0,008

AS: Ankilozan Spondilit **ESH:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı, **CRP:** C- Reaktif Protein, **VAS:** Görsel analog skala, **ASQoL:** Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yaşam Kalitesi, **SBHT:** Sabah Tutukluluğu, **BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **IL-23:** İnterlökin 23

Tablo 9:ASQoL yüksek ve düşük olan hastalarda AS'nin klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması (Mann whitney U testi)

AS karakteristikleri	ASQoL		p
	Yüksek n= 19	Düşük n=23	
IL-23(pg/mL)	32,22±16,39	28,64±19,89	0,534
ESH(mm/saat)	14,21±13,07	10,45±9,53	0,295
CRP(mg/dL)	2,06±2,82	1,77±3,51	0,775
VAS	6,15±2,86	2,97±2,14	<0,001
ASQoL	21,52±3,64	33,04±2,34	<0,001
BASDAI	5,57±2,34	2,59±1,76	<0,001
BASFI	4,26±2,50	1,30±1,42	<0,001

AS: Ankilozan Spondilit **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C- Reaktif Protein, **VAS:** Görsel analog skala, **ASQoL:** Ankilozan Spondilitli Hastalarda Yaşam Kalitesi, **SBHT Süre:** Sabah Tutukluluğu Süresi, **BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **IL-23:** İnterlökin 23

3.5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit hastalığının patogenezi günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. İnflamasyon ve yeni kemik oluşumunun birbirinden bağımsız mekanizma ve yollarına sahip oldukları yoksa inflamasyon sonrası doku tamir mekanizmalarının bir parçası olarak mı kemik oluşumu meydana geldiği tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar inflamasyon mediyatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır (112).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar IL-23 reseptörünün AS'ye yatkınlığa neden olan esas genetik faktörler arasında yer aldığını göstermektedir. IL-23 Reseptörü rs1120906 (Arg381Gln) SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) ve IL-23R rs134315 SNP'nin AS'ye yatkınlıkla ilişkili IL-23R genotiplerinden olduğu gösterilmiştir (217).Yapılan bir diğer çalışmada rs11209026 ve rs11465804 SNP'lerinin net bir şekilde AS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (218). Bu nedenle AS'li ve SpA'lı hastalarda IL-23-Th17-IL-17 aksını değerlendiren araştırmalar yapılmıştır. IL-23, Th17 hücrelerin çoğalmasından ve yaşamlarını devam ettirmesinden sorumludur. Ankilozan spondilitli hastalarda IL-23 ile yapılmış çok az çalışma vardır (219,220). Başlangıçta serum IL-23 seviyeleri AS'li hastalarda ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır (219).

Daha sonra yapılan bir çalışmada AS'li hastaların serumlarında periferik mononükleer hücre kültürlerinin supernatantlarında IL-23 seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (220). Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada AS'li hastalarda IL-23 ve IL-17 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (221).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar baz alındığında IL-23'ün birçok farklı otoimmün hastalıkta, otoimmünizasyon ve kronik iltihaplanmayı desteklemede temel rolü giderek kesinleşiyor gibi görünmektedir, buna örnek olarak deneysel eklem iltihaplanması (222) ve deneysel kalın bağırsak iltihaplanması verilebilir (223). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada IL-23 geninin de AS hastalığına genetik yatkınlığında rol alabileceği de gösterilmiştir (217). Deneysel fare çalışmalarında IL-

23 p19'u bloke eden antikorların, bir multipl skleroz (MS) modeli olan akut deneysel allerjik ensefalomyelitte (EAE) akut olarak gelişmesini ve alevlenmesini önlediği gösterilmiştir (224).

p19 (IL-23'ün alt ünitesi) veya p40 knock out farelerde yapılan çalışmalarda EAE gelişimine direnç olduğu gösterilmiştir (225). Bu çalışmada IL-23'ün kronik inflamasyonda önemli olduğu belirtilmiştir.

IL-10 knock out farelerde yapılan çalışmalarda T hücresi olmayan farelere T hücre transferine ek olarak IL-23 verildiğinde inflamatuvar bağırsak hastalığının gelişiminin hızlandığı gösterilmiştir (226).

Psöriyatik hastalarda IL-23A (p19) ve IL-12 β (p40) mRNA seviyeleri anlamlı olarak yüksekken IL-12A' da (p35) bir değişiklik görülmemiştir (227).

Biz de bu çalışmamızda IL-23 seviyelerini AS'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulduk. Bu da gösteriyorki IL-23 AS hastalığının ortaya çıkması ve gelişiminde önemli bir rol oynayabilir.

AS tanı ve izleminde ESH ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESH ve CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAİİ tedavisi ile indüklenen değişim sensitivitelerinin düşük olması gibi birçok sebepten dolayı, laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir. RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında, akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte akut faz reaktanları periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda, periferik tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksektir (228).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre ESH ve CRP yükselmiş olarak bulundu. Bu durum ESH ve CRP' nin hastalığın seyrinde ortaya çıkan inflamatuvar değişikliklere bağlı yükseldiğini desteklemektedir. Bu yüzden hastalığın değerlendirmesinde veya tedaviye cevapta hesaba katılmalıdır.

Çalışmamızda korelasyon analizinde IL-23 seviyeleri periferik artrit sayısı ve CRP seviyesi ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Hastalıkla ilişkili diğer parametreler olan BASDAI, BASFI, VAS ve ASQoL ile IL-23 arasında korelasyon tespit edilmedi. Çalışmamızın sonucuna göre IL-23'ün günümüzde hastalık aktivitesini takip ettiğimiz CRP ile ilişkili olması bu sitokinin AS hastalarının klinik takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sitokin ile hastalık takibinin kısıtlayıcı yönü bu ölçümün ESH ve CRP ölçümüne oranla daha pahalı olmasıdır.

Romatolojide sağlıkla ilgili son durumu ölçmek için hastaların değerlendirdiği ölçekler giderek daha fazla önem kazanmakta ve ilgi çekmektedir (229). Braun ve arkadaşları, AS'li hastaların takip edilebilmeleri için radyolojik, periferik eklem ve organ tutulumu, klinik aktivite ve fonksiyon açısından sınıflanması gerektiğini bildirmektedirler. Klinik aktivite ve fonksiyon için ise BASDAI ve BASFI'yi önermektedirler (230).

Günümüzde BASDAI'nin hasta tarafından algılanan tedavi yanıtını göstermede hem AS hem de genel sağlık açısından başarılı olduğu görülmüştür ve BASDAI AS hastalarındaki hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan en önemli araçlardan biri olmaya başlamıştır. Ayrıca birçok ülkede birleşmiş hastalık aktivitelerini değerlendirme ihtiyacı açısından geçerliliği kabul edilmiştir. Haywood ve arkadaşları AS deki birçok hasta değerlendirme ölçümleri üzerinde çalışmışlar ve BASDAI' nin en iyi çalışan ölçek olduğu sonucuna varmışlardır (231). Lin ve arkadaşları anketlerin Çince versiyonunun orjinal İngilizce dil formundaki ölçeklerin bütün özelliklerini koruduğunu belirtmiş ve bunu geçerli ve güvenilir bulmuşlardır (232).

Danimarka'dan bildirilen bir diğer çalışmada BASDAI ve BASFI'nin tatmin edici tekrarlanabilirlik güvenilirliğine sahip olduğu bildirilmiştir (87). BASDAI ve BASFI bizde de geçerlilik ve güvenilirlik açısından araştırılmış ve Türk hastalarda orijinal versiyonları gibi uygun oldukları gösterilmiştir. VAS, özellikle ağrı değerlendirmesinde olmak üzere, en sık kullanılan skaladır. Biz de bu çalışmamızda BASDAI, BASFI ve VAS'ı kullandık. Bir de kronik hastalıkların tedavisinde son yıllarda birincil amaç yaşam kalitesinin yükseltilmesi olduğu için hastaların yaşam

kalitesi düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak ASQoL yaşam kalite indeksini kullanmayı amaçladık.

Kronik hastalığı olan bireylerde fonksiyonel güçsüzlük ve genel iyilik halinin bozulması tedaviye uyumu zorlaştırır ve psikolojik problemlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu durum kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Yaşam kalitesi göreceli bir kavram olup, bir bütün olarak yaşamın subjektif değerlendirilmesi ya da kişinin o andaki fonksiyon düzeyine göre ne algıladığının değerlendirilmesidir (233).

Barkham ve ark. BASDAI ≥ 4 olan AS'li hastalarının, BASDAI <4 olanlara göre daha kötü fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi düzeyine sahip olduklarını bulmuşlardır (234). Ayrıca korelasyon analizi yaptıklarında BASDAI skoru arttıkça fonksiyonel bozukluğun arttığını ve yaşam kalitesi düzeyinin düştüğünü gözlemişlerdir (234). Bostan ve ark. fonksiyonel indeksi düşük şiddetteki özürüllüğü gösteren AS'li kadın hastalarının, azalmış yaşam kalitesi bildirdiklerini belirtmişlerdir (235). Bizim çalışmada da ASQoL skoru yüksek/düşük olan hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında ASQoL skoru yüksek olan hastalarda BASDAI, BASFI ve VAS skorları anlamlı yüksekti. Yani bizim hasta grubumuzda azalmış yaşam kalitesi artmış olan hastalık aktivitesinin bir göstergesi olmuştur. Sonuçlarımız literatür ile benzerdir. Bunun dışında ASQoL yüksek/düşük hastaların diğer parametrelerinde anlamlı fark tespit edilmedi.

AS'li hastaları değerlendirmede kullanılan sonuç ölçüm indeksleri arasındaki ilişki birçok çalışmanın konusunu oluşturmuştur. Yazıcıoğlu ve ark.'nın Bath indeksleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir çalışmalarında fonksiyonel durumu ölçen BASFI ile BASDAI arasında ilişki göstermiştir (236). Ay ve ark. da benzer şekilde BASDAI ile BASFI arasında ilişki olduğunu gözlemişlerdir (237). Ancak AS'li hastalarda fonksiyonlardaki düzelme beraberinde iyi bir yaşam kalitesi getirmeyebilir (238). Ayrıca hekim tarafından saptanan azalmış spinal mobiliteye fonksiyonel bozukluk eşlik etmeyebilir. Wanders ve ark., omurganın belli bölgelerindeki ciddi hasara bağlı olarak bozulmuş olan mobilitenin hastalar tarafından bir dereceye kadar kompanse edilebileceğini, böylece bozulmuş spinal mobiliteye her zaman fonksiyonel yetersizliğin eşlik etmediğini belirtmektedirler

(239). Bu tür bir adaptasyon global değerlendirme, yaşam kalitesi, fiziksel işlevsellik düzeyi gibi ölçümlerin birbiri ile ilişki göstermesini az ya da çok etkiliyor olabilir. Çünkü yaşam kalitesi kavramını oluşturan boyutlar arasında kişinin beklentileri ve algılaması da yer almaktadır. Ayrıca yaşamla ilişkili sağlık, kişinin beklentisi, inanç ve tercihleri ile ilişkili olduğu için, aynı sağlık durumundaki iki kişinin yaşam kaliteleri farklı olabilir (240). Bu bulgulara göre, değerlendirdiğimiz AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin ve fiziksel kısıtlılığının işlevselliğe ve yaşam kalitesine olan etkilerinin bireysel farklılıklar gösterdiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak AS' nin progresif bir hastalık olduğunu, hastaların yaşam boyu izlenmesi gerektiğini, CRP ye göre daha pahalı olsa da IL-23'ün de laboratuvar bulgusu olarak kullanabileceğini ve BASDAI, BASFI, VAS ve ASQol'ün bu izlemlerde faydalı olabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca IL-23'ü baskılayıcı tedavilerin hastalığın gelişmesinde ve alevlenmesinde koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmalıdır

3.6. KAYNAKÇA

1. Ozgocmen S, Khan MA. Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:409-14.
2. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:663-76, vii.
3. Khan M. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. In: Calin A, editor. *The spondyloarthritides.* Oxford, UK: Oxford University Press; 1998. p. 27-40.
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
5. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281-5.
6. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londono J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2002;47:242-8.
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
8. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25:280-4.
9. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25:612-8.
10. McKenzie BS, Kastelein RA, Nua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006;27:17-23.
11. Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:392-7.
12. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in

the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011;30:269-73.

13. Ozgocmen S, Khan MA. Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:409-14.

14. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011;2:107-15.

15. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.

16. Sieper J, Vander Heijde D. Non-radiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2012.

17. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:311-7.

18. Rudwaleit M, Khan MA. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1000-8.

19. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.

20. 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.

21. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.

22. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.

23. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:942-3.

24. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editor. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Güneş Kitabevi, Ankara 2011

25. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist* 1980;24:60-9.

26. WeismanMH, VanderHeijdeD. Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies çeviri ed: Ozgoçmen S. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler, Veri medikal yayıncılık,Ankara2008.
27. Hart FD, Robinson KC, et al. Ankylosing spondylitis. Q J Med 1949;18:217-34.
28. Boland EW. Rheumatoid spondylitis: clinical features and current methods of treatment. Bull Rheum Dis 1952;2:11-2.
29. Blumberg B, Ragan C. The natural history of rheumatoid spondylitis. Medicine (Baltimore) 1956;35:1-31.
30. Turney HF. Ankylosing spondylitis. ProcR SocMed 1952;45:57-62.
31. Baker LD. The diagnosis and care of Marie-Strumpell arthritis. Postgrad Med 1954;15:428-36.
32. Gofton JP. Population studies ofthe rheumatic diseases. In: Bennett PH, Wood PHN, eds. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968:314, 456.
33. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet 1973;1:904-7.
34. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. N Engl J Med 1973;288:704-6.
35. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-9.
36. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.
37. De Rycke L, Maas M, Tak PP, Baeten D. 'MRI-tis' in the early diagnosis of axial SpA: issues and limitations. Nat Rev Rheumatol 2010;6:666-9.
38. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. Curr opin Rheumatol 2000;12:239-47.
39. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2001;13:265-72.
40. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in

axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort *Arthritis Rheum.* 2009;60:717-27.

41. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:401-17.

42. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol* 1990;17:1649-52.

43. Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritides in females. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:695-715.

44. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.

45. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis* 1966;25:525-7.

46. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* 2011;341:284-6.

47. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nation wide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *JR heumatol* 2001;28:554-9.

48. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

49. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.

50. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalance of ankylosing spondylitis and related sponyloarthritis in an urban area of İzmir. *J Rheumatology.* 2008;35:305-9.

51. Rahman P. Genetics of ankylosing spondylitis: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:383-9.

52. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. 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.

53. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*. 2010;233:162-80.

54. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Harris JR, Junker P. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol* 2008;37:120-6.

55. Brown MA, Kennedy LG, Mac Gregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-8.

56. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379-90.

57. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.

58. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 2010;233:162-80.

59. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63:1099-112.

60. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008;75:299-302.

61. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359-64.

62. 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.

63. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-7.

64. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis.

Curr Opin Rheumatol 2009;21:318-23.

65. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i44-50.

66. Davis JC. Ankylosing Spondylitis In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Lippincott Williams and Wilkins P. 2005 pp.1319-33

67. Csango PA, Upsahl MT, Romberg O, Kornstad L, Sarov I. Chlamydia trachomatis serology in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1987;6:384-90.

68. Savolainen E, Kettunen A, Narvanen A, Kautiainen H, Karkkainen U, Luosujarvi R, et al. Prevalence of antibodies against Chlamydia trachomatis and incidence of C. trachomatis- induced reactive arthritis in an early arthritis series in Finland in 2000. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:353-6.

69. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1395-401.

70. Klippel J, editor. *Primer on rheumatic diseases*, Arthritis Foundation, Atlanta 1997

71. Curtis W. Diagnosis and managing sacroiliac pain. *The Journal of Musculoskeletal Medicine* 2001; 18: 325-332; 2001.

72. Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast- enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1374-84.

73. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:571-91.

74. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet.* 1993;342:646-50.

75. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol.* 2003;170:1099-105.

76. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1977-84.
77. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol.* 2004;173:1699-710.
78. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, et al. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol.* 2005;175:2438-48.
79. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2633-43.
80. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990;63:1099-112.
81. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med.* 2008;205:331-7.
82. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24.
83. Baeten D, De Keyser F. The histopathology of spondyloarthropathy. *Curr Mol Med* 2004;4:1-12.
84. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000-8.
85. Feldtkeller E, Khan MA, Van der Heijde D, Van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61-6.

86. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15:1109-14.
87. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duche A, Dernis-Labous E, Le Blevec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum*. 2000;43:1356-65.
88. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:401-17.
89. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3413-8.
90. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717-27.
91. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in Spondylo Arthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:765-7.
92. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1126-36.
93. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:665-70.
94. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-4.
95. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of

SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8.

96. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770-6.

97. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.

98. Kıvanç Atak, Uzmanlık Tezi, İzmir-2012, Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivite Ve Fonksiyon Ölçeklerinin Türkçe Versiyonlarının Farklı Yanıt Skalalarının Performansının: Nümerik Derecelendirme Skalası Ve Görsel Analog Skalasının Karşılaştırılması

99. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.

100. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flowcytometric examination of CD4/CD45 subsets reveals no differences in peripheral blood and synovial fluid between patients with reactive arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):17-22.

101. Battistone M MB, Reda DJ. Patterns of sacroiliitis among the spondyloarthropathies: Analysis of data from a large multicenter cohort [abstract] *Arthritis Rheum* 40(suppl):65, 1997 1997; 1997.

102. Arnett FC, editor. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1997; 1197-1208; 1997.

103. Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 1991;36:223-32

104. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955-9.

105. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S41-7.

106. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
107. Libby DM, Schely WS, Smith JP. Cricoarytenoid arthritis in ankylosing spondylitis. *Chest*. 1981;80:641-2.
108. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342-5.
109. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports *Clin Rheumatol*. 1998;17:524-30.
110. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:100-3.
111. Gratacos J, Collado A, Sanmarti R, Poch E, Torras A, Munoz-Gomez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993;20:1613-5.
112. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2006.
113. Tyrrell PN, Davies AM, Evans N. Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:714-7.
114. Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *Türkiye Klinikleri* 2007;3:20-9.
115. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(supplement 3):8.
116. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37:23-31.
117. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-71.
118. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:699-712.
119. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of

SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.

120. 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.

121. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS- G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S47-58.

122. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C- reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70.

123. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473-7.

124. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.

125. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1128-32.

126. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:618-23.

127. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008;75:299-302.

128. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975;34:244-8.

129. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i97-103.
130. Tan AL, McGonagle D. Imaging of seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:1045-59.
131. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
132. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:301-11.
133. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
134. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1278-88.
135. Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Imaging in axial spondyloarthritis: diagnostic problems and pitfalls. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:513-22.
136. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:349-53.
137. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:693-700.
138. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.
139. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-5.
140. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development

of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 2009;61:764-71.

141. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.

142. Salaffi F, Carotti M, Garofalo G, Giuseppetti GM, Grassi W. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:67-74.

143. Weber U, Lambert RG, Pedersen SJ, Hodler J, Ostergaard M, Maksymowych WP. Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1763-71.

144. Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:507-19.

145. Ostergaard M, Poggendorf RP, Axelsen MB, Pedersen SJ. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis--how to quantify findings and measure response. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:637-57.

146. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34:862-70.

147. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-10.

148. De Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesal ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169-74.

149. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, Gonzalez-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute O. A sonographic enthesal index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1015-9.

150. Dr. Özgür Akgül, Yandal Uzmanlık Tezi, Aksiyel Spondiloartritli Ve Geç Ankilozan Spondilitli Hastalarda Proinflamatuvar Sitokinler, Yeni Kemik Oluşumu Ve Hastalık Aktivasyonu Arasındaki İlişki
151. Gümüşiş G, Doğanavşargil E.Klinik Romatoloji, İzmir Güven Kitabevi İzmir,2003.
152. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
153. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74:346-52.
154. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
155. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
156. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii40-50.
157. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
158. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-70.
159. Maugars Y, Mathis C, Berthelot J. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondyloarthropathies: a double blind study. *Br J Rheumatol*. 1996;35:767-70.
160. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for

the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1388-96.

161. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004800.

162. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18.

163. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004524.

164. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 week open label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:419-21.

165. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunamide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1761-4.

166. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:124-6.

167. Van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, De Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.

168. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:124-6.

169. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:252-60.

170. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine*. 2001;68:557-63.

171. Stevenson PH, Stevenson JR. Cytotoxic and migration inhibitory effects of bisphosphonates on macrophages. *Calcif Tissue Int* 1986;38:227-33.

172. Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, Banerjee S, Siddhanta S. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open

prospective trial. Singapore Med J 2010;51:883-7.

173. Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editor. Rheumatology. Philadelphia 2008.

174. Maksimowich WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug- refractory ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2002;46:766-73.

175. Tan AL, Marzo-Ortega H, O Connor P, et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study Ann Rheum Dis. 2004;63:1041-5.

176. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. Ann Rheum Dis. 2005;64:296-8.

177. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:817-24.

178. De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti TNF- alpha therapy in ankylosing spondylitis. Cytokine. 2006;33:294-8.

179. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001;44:1876-86.

180. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2012;71:700-6.

181. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once- weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. Arthritis Rheum 2006;55:812-6.

182. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46.

183. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-91.

184. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.

185. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:801-8.

186. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:388-92.

187. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:316-20.

188. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:229-38.

189. Zohling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:423-32.

190. Dr.Tuba Yüksel Aydın, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankilozan Spondilitte Anti Tnf Tedavi Öncesi Ve Sonrası Leptin Ve Proinflamatuvar Sitokin Düzeyleri İle Hastalık Aktivite Göstergelerinin Karşılaştırılması

191. Oppmann B1, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form

a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12.

192. Piskin G1, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin.

193. Parham C1, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, To W, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R.

194. Smith E1, Zarbock A, Stark MA, Burcin TL, Bruce AC, Foley P, Ley K. IL-23 is required for neutrophil homeostasis in normal and neutrophilic mice.

195. Cua DJ1, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain.

196. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-7.

197. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.

198. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.

199. Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol* 2003;170:4432-6.

200. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.

201. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic

evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011–24.

202. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011;30:269–73.

203. Romero-Sanchez C, Jaimes DA, Londono J, De Avila J, Castellanos JE, Bello JM, et al. Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:828–34.

204. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ CD3CD4CD8⁺ resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069–76.

205. Heiner Appel, Rene Maier, Janine Bleil, Axel Hempfing, Christoph Loddenkemper, Uwe Schlichting, Uta Syrbe, and Joachim Sieper In Situ Analysis of Interleukin-23- and Interleukin-12-Positive Cells in the Spine of Patients With Ankylosing Spondylitis *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 65, No. 6, June 2013, pp 1522–1529 DOI 10.1002/art.37937 © 2013, American College of Rheumatology

206. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;123:1037-44.

207. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-79.

208. McGeachy MJ, Cua DJ Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity* 2008 Apr;28(4):445-53

209. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, ToW, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 2002 Jun 1;168(11):5699-708

210. Chen Z, Laurence A, Kanno Y, Pacher-Zavisin M, Zhu BM, Tato C, Yoshimura A, Hennighausen L, O'Shea JJ Selective regulatory function of Socs3 in

the formation of IL-17-secreting T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006 May 23;103(21):8137-42

211. Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, Dong C STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *The Journal of biological chemistry* 2007 Feb 3;

212. Laurence A, O'Shea JJ(H)-17 differentiation: of mice and men. *Nature immunology* 2007 Sep;8(9):903-5

213. Chen Z, Laurence A, O'Shea JJ Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. *Seminars in immunology* 2007 Dec;19(6):400-8

214. Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, Jin HT, Min SY, Ju JH, Park KS, Cho YG, Yoon CH, Park SH, Sung YC, Kim HY STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor

215. Kim KW, Cho ML, Park MK, Yoon CH, Park SH, Lee SH, Kim HY Increased interleukin-17 production via a phosphoinositide 3-kinase/Akt and nuclear factor kappaB-dependent pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2005;7(1):R139-48

216. Abbas, Lichtman, and Pillai, *Cellular and Molecular Immunology*, 7 edition. Copyright C 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

217. Rueda B, Orozco G, Raya E, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1451-4.

218. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:386-9.

219. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:187-90.

220. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:1343-7.

221. Taylan A, Sari I, Kozaci DL, et al. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:2511-5.
222. Murphy CA, Langrish CL et al Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003 198:1951–1957
223. Becker C, Dornhoff H et al Cutting edge: IL-23 crossregulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J Immunol* 2006 177:2760–2764
224. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. Chen Y1, Langrish CL, McKenzie B, Joyce-Shaikh B, Stumhofer JS, McClanahan T, Blumenschein W, Churakovsa T, Low J, Presta L, Hunter CA, Kastelein RA, Cua DJ.
225. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Cua DJ1, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD.
226. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. Yen D1, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D.
227. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. Lee E1, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG.
228. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:249-53.
229. Russell AS. Ankylosing spondylitis: history. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. London: Mosby, 1998: pp1-2
230. Braun J, Heijde van der D, Dougados M et al. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): iii19-iii23
231. Haywood KL et al Disease-specific, patient-assessed measures of

health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)* 2002 41:1295–1302

232. Lin Z et al Multicenter validation of the value of BASFI and BASDAI in Chinese ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy patients. *Rheumatol Int* 2011 31:233–238

233. Özgül A, Peker F, Taşkaynatan M. A ve ark. Ankilozan spondilitte hastalığın yaşam kalitesi ve yaşam alanlarına etkisi. *Romatizma*. 2003; 18: 82-91.
Erdem E. Kanserli çocukların anne/babalarının yaşam kalitesi. HÜ Sağlık bilimleri enstitüsü çocuk sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bilim uzmanlığı tezi. Ankara;1999

234. Barkham N, Kong KO, Tennant A, et al. The unmet need for antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2005; 44: 1277-81

235. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barça N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 121-6

236. Yazıcıoğlu K, Göktepe AS, Yılmaz B, Gündüz fi. Ankilozan Spondilitli hastaların değerlendirilmesinde Bath indeksleri. *Romatizma* 2003; 18: 70-6


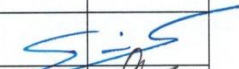





237. Ay S, Kutlay fi, Kurtafl Y, Yanık B. Ankilozan spondilitli hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksinin (BASDAI'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışılması. *Romatizma* 2004; 19: 139-46

238. Challier B, Urlacher F, Vancon G, et al. Is quality of life affected by season and weather conditions in ankylosing spondylitis? *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 277-81

239. Wanders A, Landewé R, Dougados M, et al. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005;64: 988-94

240. Peker Ö. Osteoartrozda ayırıcı tanı. In: Kutsal YG (ed). Osteoartroz (modern tıp seminerleri-7). Ankara: Günefl kitabevi, 2000: 94-108

3.7. Etik Kurul Onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
KARAR					
Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Dr. Bilal ELBEY, Prof. Dr. Remzi ÇEVİK araştırmacılar tarafından planlanan "Ankilozan spondilitli hastalarda IL 23'ün klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkisi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "The effect of IL 23 levels on clinical and laboratory parameters of patients with ankylosing spondylitis" planned Orhan AYYILDIZ, Bilal ELBEY, Remzi ÇEVİK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 25.12.2013		Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof.Dr.Aydın ECE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hst.	
2	Prof. Dr.	Nuriye METE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Abdurrahim EMHAN	Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	İktisadi Bilimler	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Recep ÖTER	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Avukat	

3.8. Özgeçmiş

Adı : Bilal

Soyadı : ELBEY

Doğum Yeri ve Tarihi : Diyarbakır/25.10.1982

Eğitim Bilgileri : 2002-2009 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
2011-2014 Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (İmmünoloji)
Anabilim Dalı Doktora Eğitimi

2002-2009 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili : İngilizce
