



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA  
ADİPÖZ DOKU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Orçun ALTUNÖREN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT**

**Temmuz – 2008**



**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA  
ADİPÖZ DOKU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Orçun ALTUNÖREN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT**

## **TEZ ONAY SAYFASI**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

### **ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA ADİPÖZ DOKU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Orçun ALTUNÖREN**

**15.07.2008**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

Prof.Dr.Celalettin USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Doç.Dr.Ahmet Mesut ONAT

Tez Danışmanı

#### **TEZ JÜRİSİ:**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç.Dr.Ahmet Mesut ONAT'a, İç Hastalıkları A.D. Başkanı Prof.Dr.Celalettin USALAN'a, çalışma arkadaşlarıma ve beni büyütüp bu aşamaya getiren aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Orçun ALTUNÖREN  
Gaziantep-2008

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
KISALTMALAR	IX
TABLO LİSTESİ	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
RESİM LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT	4
2.2. ETYOPATOGENEZ	4
2.2.1. Genetik	4
2.2.2. HLA B27 ve SpA	5
2.2.2.1. HLA B-27 nin AS ve diğer SpA larla epidemiyolojik birlikteliği	5
2.2.2.2. HLA B-27 nin AS riskine katkısı	5
2.2.2.3. SpA da HLA B27 spesifik CD 8 T lenfositler (CTL)	5
2.2.2.4. Hayvan modelleri	6
2.2.2.5. $\beta$ 2 mikroglobulinsiz ağır zincirin muhtemel rolü	6
2.2.2.6. HLA B-27 proteinlerinin yanlış katlanmasının rolü	6

	Sayfa
2.2.3. İnfeksiyon ve AS	7
2.2.3.1. Reaktif artrit enfeksiyon	7
2.2.3.2. Enfeksiyon ve HLA B-27 arasındaki etkileşim	7
2.2.4. Sitokinler	8
2.2.5. Entezit	8
2.2.6. Sakroiliit	8
2.3. PATOLOJİ	9
2.3.1. Entesopati	9
2.3.2. Sinovial tutulum	9
2.3.3. Sakroiliit	9
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	9
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	10
2.5.1. Spinal ve sakroiliak tutulum	10
2.5.1.1. Bel ağrısı	10
2.5.1.2. Kalça ağrısı	10
2.5.1.3. Azalmış spinal mobilite	10
2.5.2. Omuz ve kalça tutulumu (kök eklem)	10
2.5.2.1. Kalça eklemi ağrısı	10
2.5.2.2. Omuz ağrısı	10
2.5.3. Kostovertebral, manibriosternal, sternoklaviküler ve kostokondral inflamasyon	11
2.5.4. Extrapinal entezis yerlerinin inflamasyonu	11
2.5.5. Periferal artrit	11

	Sayfa
2.5.6. Ekstraartiküler tutulum	11
2.5.6.1. Konstitüsyonel semptomlar	11
2.5.6.2. Akut anterior üveit	11
2.5.6.3. Nörolojik semptomlar	12
• Ankilozе omurun fraktürü	12
• Atlantoaksiyal ve aksiyal subluksasyon	12
• Kauda ekuina sendromu	12
2.5.6.4. Kardiyovasküler hastalık	12
2.5.6.5. Pulmoner hastalık	12
2.5.6.6. Renal hastalık	12
2.5.6.7. Barsak mukoza ülserasyonu	13
2.5.6.8. Osteopeni	13
2.6. LABORATUAR	13
2.7. TANI	13
2.7.1. Öykü	14
2.7.2. Fizik Muayene	14
2.7.2.1. Bel hareketlerinde kısıtlanma	14
2.7.2.2. Oksiput duvar mesafesi	15
2.7.2.3. Göğüs ekspansiyonu	15
2.7.2.4. Sakroiliak eklem hassasiyeti	15
2.7.2.5. Kalça eleme tutulumu	15
2.7.2.6. Periferik eklem tutulumu	15
2.7.3. Laboratuar testleri	15



	Sayfa
2.7.4. Görüntüleme	15
2.7.5. Terapötik NSAİİ çalışması	18
2.8. AKSİYEL SPONDİLOARTRİTİN ERKEN TANISI	18
2.9. AYIRICI TANI	19
2.10. TEDAVİ VE PROGNOZ	19
2.10.1. Tedavinin amacı	19
2.10.2. Değerlendirme	20
2.10.3. Hastalık göstergeleri	20
2.10.4. Prognoz	21
• Prognostik göstergeler	21
• Spinal kord hasarı	21
• Mortalite	21
2.10.5. Sigaranın bırakılması	22
2.10.6. Fizik tedavi ve egzersiz	22
2.10.7. Farmakolojik tedavi	22
2.10.7.1. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar	22
2.10.7.2. TNF alfa antagonistleri	23
2.10.7.3. Sülfosalazin	23
2.10.7.4. Metotreksat	24
2.10.7.5. Glukokortikoidler	24
2.10.7.6. Pamidronat	24
2.10.7.7. Talidomid	24
2.10.8. Cerrahi	24

	Sayfa
2.11. ADİPOZ DOKU VE İNFLAMASYON	24
2.12. ADİPOKİNLER	26
2.12.1. Leptin	26
2.12.2. Visfatin	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta seçimi	29
3.2. Demografik özellikler	29
3.3. Laboratuvar ölçümleri	29
3.4. Klinik ölçümler	30
3.5. Dışlama kriterleri	30
3.6. Tanımlar ve değişkenler	30
3.7. İstatistiksel analiz	30
3.8. Sınırlamalar	30
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik özellikler:	32
4.2. Laboratuvar parametreleri	33
4.2.1. Leptin	33
4.2.2. Visfatin	34
4.2.3. ESH, CRP, PLT ve TNF alfa	36
4.2.4. BMI	37
4.2.5. BMD	37
4.2.6. Sigara içenler ile içmeyenler arasında	37
4.2.7. Korelasyonlar	37
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49
8.EKLER	57

**ÖZET****ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA  
ADİPÖZ DOKU VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ****Dr.Orçun ALTUNÖREN****Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı****Tez Danışmanı: Doç.Dr.Ahmet Mesut ONAT****Temmuz 2008, 58 sayfa**

Bu çalışmada Ankilozan Spondilit hastalarında serum leptin ve visfatin düzeylerindeki değişiklikleri ve bunların hastalık aktivitesi, eşlik eden osteoporoz ve beden kitle indeksi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. 52 Ankilozan Spondilit hastası ile yaş ve cins olarak eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol grubunun serum leptin, visfatin, TNF alfa, ESH, CRP düzeyleri ile BMI'ları belirlendi. Hastalar BASDAI'ye göre aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon parametreleri olarak ESH, CRP ve TNF alfa düzeyleri belirlendi. TNF alfa düzeyinin hastalık aktivite indeksleri ile anlamlı derecede korole olduğu ve hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ancak leptin ve visfatin düzeyleri açısından iki grup arasında fark olmadığı görüldü. TNF alfa düzeyi aktif hastalarda inaktif hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ancak iki grup arasında leptin ve visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Leptin düzeyi sadece BMI ile korelasyon gösterdi. AS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında beden kitle indeksleri açısından anlamlı fark yoktu. Bizim sonuçlarımız AS hastalarında leptin ve visfatin seviyelerinin inflamasyon ile açıkça ilişkili olmadığını sadece BMI ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit, Leptin, Visfatin

**ABSTRACT****RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOSE TISSUE AND  
INFLAMMATION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS****Dr.Orçun ALTUNÖREN****Residency Thesis, Department of Internal Medicine****Supervisor: Assoc.Prof.MD.Ahmet Mesut ONAT****July 2008, 58 pages**

We aimed in this study to determine changes of plasma leptin and visfatin levels and their relevance with disease activity, accompanying osteoporosis and body mass index in Ankylosing Spondylitis patients. We measured plasma leptin, visfatin TNF alpha, ESR, CRP levels and BMI of 52 Ankylosing Spondylitis patients and 36 age and sex-matched healthy control subjects. Patients divided in two groups according to BASDAI as active or inactive disease. We measured ESR, CRP and TNF alpha levels as inflammation parameters of both patients and healthy subjects. We observed that TNF alpha level were significantly correlated with disease activity indexes and higher in AS patients than controls but no difference between two groups for both leptin and visfatin level. TNF alpha level was determined higher in active patients than inactive patients but no difference between two groups for both leptin and visfatin level. Leptin level was only correlate with BMI in both AS and controls. There was no difference between AS and controls for BMI. Our results show that leptin and visfatin level are not clearly related with inflammation in AS patients and only related with BMI.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, Leptin, Visfatin

## KISALTMALAR

AS	Ankilozan spondilit
BASDAI	Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi
BASFI	Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks
BMD	Kemik mineral dansitesi
BMI	Vücut kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
C	Servikal
CCP	Siklik sitrülünlenmiş protein
CD	Cluster of diferantiation
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
CTL	CD8 T lenfositler
DEXA	Dual energy X-ray absorbtometry
DFI	Dougados fonksiyonel indeksi
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaç
DNA	Deoksiribonükleik asit
ds DNA	Çift sarmal DNA
ER	Endoplazmik retikulum
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
HAQ-S	Sağlık değerlendirme anketi
HLA	Human lökosit antijen
ICAM I	İntraselüler adezyon molekülü I
IL	Interlökin
Ig A	Immünglobulin A
JRA	Juvenil romatoid artrit
kb	Kilobaz
kDa	Kilodalton
LPS	Lipopolisakkarit
MAPK	Mitojen aktive edici protein kinaz
MCP 1	Monosit kemoatrakan protein 1

MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
Mtx	Methotreksat
NFkB	Nükleer faktör kappa beta
NK	Natürel killer
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuvar ilaç
ob	Obezite geni
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT	Platelet
RA	Romatoid artrit
RANKL	NFkB reseptör aktivatör ligand
RF	Romatoid faktör
RNA	Ribonükleik Asit
SpA	Spondiloartropati
SLE	Sistemik lupus eritematozus
STIR	Short tau inversion recovery
TCR	T hücre reseptörlerine
TLR	Toll like reseptör
TNF	Tümör nekrozis faktör
TH	T helper
USG	Ultrasonografi
VAS	Vizuel analog skala
WBC	Beyaz küre

**TABLO LİSTESİ**

	Sayfa
Tablo 1: Modifiye New York kriterleri	14
Tablo 2: Sakroiliit derecelendirilmesi	16
Tablo 3: Klinik pratikte AS değerlendirmesinde kullanılan araçlar	20
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	32
Tablo 5: Hastalar ile kontrol grubu karşılaştırmaları	33
Tablo 6: Aktif ve inaktif hastalar arasındaki karşılaştırmalar	36

**ŞEKİL LİSTESİ**

	Sayfa
Şekil 1: Adipöz doku ve inflamasyon ilişkisi	26
Şekil 2: Leptin'in immün sistem ve inflamasyon üzerine etkileri	28
Şekil 3: Hasta-kontrol leptin düzeyleri	33
Şekil 4: Aktif-inaktif hasta leptin düzeyleri	34
Şekil 5: Hasta-kontrol visfatin düzeyleri	35
Şekil 6: Aktif-inaktif hasta visfatin düzeyleri	35
Şekil 7: Hasta grubu leptin–BMI korelasyon grafiği	38



**RESİM LİSTESİ**

	Sayfa
Resim 1: Ankiloze sakroiliak eklemler	17
Resim 2: Sindezmozitler ve kare vertebra	17
Resim 3: Bambu kamışı vertebra	18

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) ön planda aksiyel iskeleti tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık toplumda en az romatoid artrit kadar sık görülmesi ve tedavisiz bırakıldığında ciddi fonksiyonel kayıplara ve sonuçta iş gücü kaybına yol açması nedeniyle önemlidir. Hastaların % 95'inde Human Lökosit Antijen (HLA) B27 (+) saptanır (1). Etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen HLA-B27 ile sıkı ilişkisi ve ikizlerde yüksek konkordansı nedeniyle genetik etmenlerin büyük rolü olduğu ve genetik zeminde olayı tetikleyen, başta enfeksiyonlar olmak üzere çevresel faktörlerin katkısı olduğu bilinmektedir. AS'de entezit belirleyici bir özellik olup yapılan araştırmalarda entezit bölgelerinde ve sakroiliak eklemden T lenfositler ile monositlerin arttığı ve sakroiliak biyopsi materyallerinde Tümör Nekrozis Faktör (TNF) alfa'nın lokal yapımının arttığı gösterilmiştir (1). Artritöjenik bir patojenden kaynaklanan HLA-B27 spesifik antijenlerin CD8 T lenfositleri aktive ettiği düşünülmektedir. Birçok çalışmada serum TNF alfa ve Interlökin-6 (IL-6) düzeyleri de sağlıklı bireylere göre artmış olarak bulunmuştur (1). Bu inflamatuvar sitokinler birçok hücre tipi tarafından salınmakla birlikte yağ dokusundan da salınmaktadır. Adipositlerin yanı sıra yağ dokusunda %10 oranında bulunan makrofajların bu sitokinlerin kaynağı olduğu bilinmektedir (2). Gerçekten de obez bireylerde C Reaktif Protein (CRP), IL-6, TNF alfa gibi inflamasyon belirteçlerinin klasik inflamatuvar durumlardaki kadar olmasa bile zayıf bireylere göre yüksek bulunması yağ dokusunun inflamasyon ile ilişkisi olduğunu düşündürmektedir (2).

Yağ dokusundan salınan peptit yapılı bazı hormon benzeri faktörlerin son zamanlarda fark edilmesi ve bunların inflamasyon ile ilişkisinin olduğunun anlaşılması, yağ dokusunun sadece enerji depolayan inaktif bir doku olmadığını aktif bir endokrin organ gibi davranarak inflamasyona da katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu maddeler adipokinler olarak adlandırılan leptin, visfatin, adiponektin ve rezistin'dir.

Leptin, iştah kontrolü, vücut kitlesi ve enerji harcanması, insülin salınımı, lipid ve glukoz metabolizması gibi olayların düzenlenmesinde rol alır. Leptin'in majör kaynağı yağ dokusudur ve plazma leptin seviyeleri vücut yağ kitlesi ile doğru orantılıdır (3). Leptin, proinflamatuvar bir sitokin gibi davranarak inflamasyonda da rol almaktadır. T hücre aracılı immün yanıtı da etkileyerek yanıtın T Hepler (TH) 1 yönüne kaymasını sağlar (2). Leptin eksikliği olanlarda enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, CD4 T lenfositlerde azalma, azalmış T hücre çoğalması ve sitokin salınımı ile timik hipoplazi görülür (4). Egzojen leptin uygulanmasıyla bu durumun düzelmesi leptin'in doğal immünitinin sağlanmasında önemli rolü olduğunu düşündürür. Ancak leptin'in antiinflamatuvar bir sitokin olduğu yönünde bilgiler de mevcuttur. Örneğin leptinin interlökin (IL) 1 reseptör antagonisti salınımını artırarak antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir. Leptin eksikliği olan farelere TNF ve lipopolisakkarit (LPS) verildiğinde daha yüksek mortalite göstermeleri de inflamasyonun sınırlanmasında rol aldığını düşündürür (4). Sonuç olarak leptinin inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ve ağırlıklı olarak proinflamatuvar özellikte olduğu bilinmektedir. Ancak antiinflamatuvar özellikler de göstermektedir ve bu konu üzerinde halen tam bir fikir birliğine varılamamıştır. AS hastalarında leptin düzeyi ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bir kısmında aktif hastalığı olanlarda bile leptin seviyeleri düşük bulunmuş ve bunun inflamasyonu sınırlama amacı ile düzenleyici bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (5,6). Bazı yayınlarda ise leptin seviyelerinin hem inflamatuvar belirteçler hem de hastalık aktivite indeksleriyle korole olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (7). Leptin'in proinflamatuvar bir sitokin gibi davranarak inflamatuvar yanıtı tetiklediği ya da devam ettirdiği speküle edilmiştir.

Visfatin yeni keşfedilen ve visseral yağ dokusundan salınan bir adipokindir. Öncül B hücre artırıcı faktör olarak da bilinir (8). Endotoksin ile aktive nötrofillerden de salınır ve nötrofil apoptozunu önler. Visfatinin IL-6 yapımını p38 mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) ve MAKP 1 yoluyla artırdığı gösterilmiştir (8). Dolayısı ile IL-6 tarafından karaciğerde sentezi uyarılan CRP de visfatin tarafından artırılması beklenebilir. Ayrıca inflamasyonun tetiklenmesi

ve düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilenen nükleer faktör kappa beta'yı (NFkB) da artırır (8).

Romatoid artrit (RA), juvenil romatoid artrit (JRA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda kilo kaybı olduğu bilinmektedir. Bu kayıp kas veya yağ dokusundan olabilir. AS de kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olduğundan bu hastalarda da kilo kaybı olması beklenen bir durumdur. AS'li hastalarda vücut kompozisyonunda değişiklik olduğu gösterilememiştir (6).

Bu çalışmadaki birincil amacımız AS'li hastalarda serum leptin ve visfatin düzeylerindeki değişiklikleri ve bunların hastalık aktivitesi, eşlik eden osteoporoz ve beden kitle indeksi ile olan ilişkisini değerlendirmektir. İkincil amaçlar ise klasik olarak inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP'nin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesindeki değerini belirlemek, AS hastalarında vücut kompozisyonunda değişiklik olup olmadığını değerlendirmek, vücut kompozisyonu üzerine etkili olan faktörleri tespit etmektir. Sonuçların AS'de plazma leptin ve visfatin değişiklikleri ve AS hastalarında vücut kompozisyonunda değişiklik olup olmadığıyla ilgili belirsizliğin azaltılmasına katkıda bulunması beklenmektedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit entesiz yerlerinde inflamasyonla giden ve spondiloartropatiler (SpA) olarak adlandırılan bir grup hastalığın en önemli üyesidir. Bu grubun diğer üyeleri reaktif artrit, psöriyatik artrit, juvenil spondiloartropati ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatidir. Asimetrik periferik oligoartrit, inflamatuvar tipte bel ağrısı ile akciğer, göz ve kalp gibi diğer organ tutulumları ile karakterizedirler. SpA grubu hastalıklar HLA-B27 ile sıkı birliktelik gösterirler. AS kendisini inflamatuvar tipte bel ağrısı ve ilerleyici tutukluk ile gösteren ön planda aksiyel iskeleti tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla 20-30 yaş arası genç erişkin hastaları etkiler ve belirgin olarak erkek cinsinde daha fazla görülür. Ankiloz, eklemlerin fibröz veya kemiksi yapılarla birleşmesi anlamına gelir. Omurgada bir veya fazla sayıda vertebranın, intervertebral disklerdeki kemikleşme sonucunda birleşmesi söz konusudur.

### 2.2. ETİYOLOGENEZ

Spondiloartropati grubu hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastalığı başlatan veya devam ettiren faktörler araştırılmaya devam edilmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin spondiloartropatilerin patogeneziinde önemli rol oynadığına işaret eden bulgular mevcuttur.

**2.2.1. Genetik:** Genetik yatkınlığın etyopatogeneze katkısı değişkendir. AS ile HLA-B27 arasında kuvvetli ilişki olmasına rağmen diğer bazı genlerin de etyopatogeneze katkısı olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. İkiz kardeşlerde yapılan incelemeler ve geniş genom taramaları AS'de genetik etkilerin rolünün anlaşılmasında başlıca iki yaklaşımdır. İkizlerde yapılan çalışmalarda AS'ye HLA-B27'nin katkısının %20-30 kadar olduğu buna karşılık Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) moleküllerinin toplam katkısının %40-50 kadar olduğu anlaşılmıştır (9). İkizler ve AS ile yapılmış çalışmalar

hastalık riskine ciddi anlamda genetik katkının olduğunu düşündürmektedir. AS'nin toplam konkordansı monozigotik ikizlerde %63, dizigotik ikizlerde ise %23 bulunmuştur (1). Bu sonuçlara göre hastalık riskinin %90'ının genetik yatkınlıkla ilgili olduğu tahmin edilmektedir. AS etyopatogenezine genetik etkilerin katkısı, SLE ve RA gibi otoimmüniteden kaynaklandığı düşünülen diğer hastalıklarda olduğundan daha fazladır. Birinci derece akrabasında AS olan HLA-B27 (+) bireylerde hastalığın gelişme riski akrabalarında AS olmayan HLA-B27 (+) kişilere göre 6 ile 16 kat kadar artmaktadır (9).

**2.2.2. HLA-B27 ve SpA:** SpA ile ilişkisi ispatlanmış tek lokus HLA B lokusu ve özellikle de HLA-B27 alelidir.

**2.2.2.1. HLA-B27'nin AS ve diğer SpA'larla epidemiyolojik birlikteliği:** HLA-B27 prevalansı Amerika, Avrupa ve Çin de sırasıyla %3-8,9 ve 8 olup buralarda AS hastalarının %95'inde pozitif bulunur (10). HLA-B27 ile AS arasındaki ilişki dünyada diğer etnik gruplarda da bazı minör istisnalar hariç kesindir ve AS ile HLA-B27 prevalansı paraleldir (11).

**2.2.2.2. HLA-B27'nin AS riskine katkısı:** AS'de HLA-B27'nin toplam genetik riske tahmin edilen katkısı %16-50 arasındadır. AS hastalarının %90-95 kadarı HLA-B27 (+) olmasına rağmen popülasyonda HLA-B27 (+) bireylerin büyük kısmı sağlıklıdır. Bu da diğer genetik ve çevresel etmenlerin etyolojide rolü olduğunu düşündürür. HLA-B27 (+) kişinin AS geliştirme riski %5 kadarken birinci derece akrabasında HLA-B27 (+) olanlarda bu risk çok daha fazladır.

**2.2.2.3. SpA'da HLA-B27 spesifik CD8 T lenfositler (CTL):** HLA sınıf I B proteinlerinin klasik fonksiyonu CD8 T lenfositleri aktive etmek için peptitler üretmektir. Farklı SpA hastalarında TCR'nin paylaşıldığı bilinmektedir (12). Bu da bu farklı hastaların aynı antijene yanıt verdiğini düşündürür. Bu durum artrojenik peptit hipotezi ile açıklanır. Buna göre kesin olarak artrite sebep olan immüno-dominant patojenlerden kaynaklanan HLA-B27 spesifik antijenik peptitler vardır ve bu antijenler otoantijenler ile çapraz reaksiyon verirler. Bu yüzden HLA-B27 (+) birey artrite sebep olan bir patojen ile enfekte olduğunda, HLA-B27 spesifik CTL aracılı otoimmün cevap eklem içinde başlatılabilir. Yersinya gibi bakteriyel peptitler dışında olayı başlattığından şüphelenilen bir diğer antijen de kartilaj kökenli tip II kollajen ve proteoglikanlardır (13,14).

**2.2.2.4. Hayvan modelleri:** HLA-B27 ile ilişkili olarak uygulanan hayvan modellerinde insan HLA-B27'si ve  $\beta 2$  mikroglobulin geni verilen ratlarda periferal ve vertebral eklemlerde inflamasyon, genital–gastrointestinal trakt, cilt, tırnak ve kalbi de içeren insan reaktif artritine benzer klinik bulgular gelişir (15,16). Yalnızca HLA-B27 varlığı hayvan modellerinde spondiloartropati gelişmesi için yeterli olmamıştır. Bu transgenik farelerin steril ortamlarda büyütüldüğünde artrit geliştirmemeleri ancak normal ortamlarda büyütüldüklerinde artrit gelişebilmesi olayın başlaması için bir patojen gerekli olduğunu göstermektedir.

**2.2.2.5.  $\beta 2$  mikroglobulinsiz ağır zincirin muhtemel rolü:** HLA-B27'nin klasik yapısının yanı sıra  $\beta 2$  mikroglobulin parçası olmadan da artrite zemin hazırlayabildiği gösterilmiştir (16). Klasik dörtlü yapısı olmadan da HLA-B27 molekülünün artriti başlatabilmesi CD8 T lenfositlere antijen sunma mekanizmasından başka mekanizmalarında rol aldığını düşündürmektedir.

**2.2.2.6. HLA-B27 proteinlerinin yanlış katlanmasının rolü:** HLA-B27 homodimerlerinin patogenezdaki rolüne ek olarak  $\beta 2$  mikroglobulinin olmadığı HLA-B27 ağır zincirin de artrite sebep olabilmesinin diğer bir muhtemel açıklamasıda HLA-B27 proteinlerinin yanlış katlanması ve endoplazmik retikulumun (ER) yanlış katlanmış proteinlerle dolmasıdır (17). Endoplazmik retikulum içinde HLA molekülü ilk olarak serbest ağır zincir olarak üretilir ve daha sonra  $\beta 2$  mikroglobulin ve antijenik peptitler eklenir. Ancak bütün komponentler eklenince molekül matür hale gelerek hücre yüzeyine taşınır. Maturasyonun farklı fazları sırasında molekül farklı yapılar kazanır. Bu olay 'katlanma' olarak isimlendirilir. Molekülün katlanma hızı da kaderini belirler. HLA-B27 diğer HLA alellerinden çok yavaş katlanması açısından farklıdır. Molekül bu evreye ulaşmadan önce katlanmamış haldedir. Genelde katlanmamış moleküller ER içinde kalır ve birikirler. Genelde ER de katlanmamış proteinler biriktiğinde 'katlanmamış protein cevabı' denilen bir sinyal iletisi başlar. Bu genelde NF $\kappa$ B aktivasyonuna sebep olur ve artrite sebep olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Gerçekten de katlanmamış protein yanıtı HLA-B27 transgenik farelerden elde edilen

makrofajlarda gösterilmiştir. SpA'sı olan hastalarda sinovyal sıvı mononükleer hücrelerinde katlanmamış protein cevabının birçok kanıtı mevcuttur (18).

**2.2.3. Enfeksiyon ve AS:** Enfeksiyonların AS'ye muhtemel katkısı araştırılmış ancak toplanan bilgiler ışığında herhangi özel bir enfeksiyonun AS'ye sebep olduğu ya da tetiklediği ortaya konamamıştır. Bunlardan biri klebsiella pnömonia'dır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anti klebsiella antikoru AS hastalarında daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (19). Ayrıca klebsiella enfeksiyonu sırasında anormal T lenfosit fonksiyonu bildirilmiştir (20). Tüm bunlara rağmen Klebsiella pnömonia birçok normal insanın barsağında kommensal yaşam sürer. Mevcut bilgiler ışığında klebsiella pnömonia veya herhangi bir enfeksiyon ajanının AS de sebep olan faktör olduğunun kabul edilmesi zordur.

**2.2.3.1. Reaktif artrit enfeksiyon:** AS'nin aksine reaktif artrit bakteriler çok önemli rol oynarlar. Postenterik formda şigella, salmonella, yersinya ve kampilobakter türleri artritogeniktir. Postvenereal formda ise klamidyia trohomatis patojendir. Bakteriler genital ve intestinal mukoza yüzeylerini enfekte ederler. Etkilenen eklemin sinovyal sıvısında bakteriye karşı meydana gelen reaksiyon bu durumu açıklayabilir. Elektron mikroskopisinin kullanıldığı veya antibakteriyel antikoru kullanıldığı çalışmalar ekleminde bakteri parçalarının varlığını göstermiştir (21). Şimdiye kadar reaktif artritli hastaların sinovyal sıvısından canlı bakteri elde etmek mümkün olmamıştır. Bu nedenle enfektif değil reaktif olarak adlandırılmaktadır.

**2.2.3.2. Enfeksiyon ve HLA-B27 arasındaki etkileşim:** HLA-B27 bakteriyel antijen ve DNA'nın ekleme geçişinde çok önemli bir rol oynuyormuş gibi görünmemekle birlikte HLA-B27 varlığı bakteriyel komponentlere konak cevabını etkileyebilir. Reaktif artrit ile sıklıkla ilişkili bakteriler genelde iki özelliğe sahiptir:

- 1-) İnvazivdirler.
- 2-) Fakültatif intraselülerdirler.

Yapılan çalışmalarda HLA-B27'nin bu iki özellik üzerine etkileri ile ilgili şu sonuçlar elde edilmiştir.



- Fare fibroblast hücrelerine HLA-B27 transfer edilince artrit sebepleri olan bakterilerin invazyonuna dirençli olur (22).

- HLA-B27 transfer edilmiş bazı insan hücrelerinde invaze eden bakteriler kültürde daha uzun süre yaşayabilir (23). Bu durum HLA-B27 molekülünün antijen bağlama cebini belirleyen aminoasit sıralamasına bağlı bir fenomendir (24).

Bu çalışmalar HLA-B27'nin selüler aktiviteyi değiştirdiğini düşündürmektedir. Ek olarak in vitro deneylerden elde edilen veriler HLA-B27 olumlu kişilerde bakterilerin daha uzun yaşayabildiğini gösterse de böyle kişilerin HLA-B27 (-) kişilere göre enfeksiyona daha yatkın olduğuna dair veri yoktur. Yine bu enfeksiyonların HLA-B27 olumlu kişilerde daha virülan seyrettiğine ait kanıt da yoktur.

**2.2.4. Sitokinler:** Etektör hücrelerde TNF alfanın etkilerini engelleyen antisitokin tedavilere (örneğin: fare-insan anti TNF monoklonal antikoru infliksimab ve solubl TNF reseptör-immünglobulin ağır zincir füzyon proteini etanersept) iyi cevap alınması TNF alfa'nın spondiloartropatilerin patogeneğinde çok önemli rol oynadığını kanıtlar.

**2.2.5. Entezit:** Hastalık sürecinin nerede başladığı ve hangi proinflatuar sitokinlerin rol aldığı kritik soru olmaya devam etmektedir. Erken entezit örneklerinden elde edilen veri yoktur. Kronik entezit örnekleri kullanılarak altta yatan kemik iliği kadar entezis yerlerinde de çok sayıda T lenfosit saptanmıştır. CD8 T lenfositler CD4 T lenfositlerin iki katı kadar fazla tespit edilmiştir (25). Hastalığın neden özellikle entezis yerlerini tuttuğu bilinmemektedir. Bir ihtimal hastalığa sebep olan otoantijenlerin sadece entezis yerlerinde olduğudur. Tamamen farklı bir açıklama entezis alanlarının mekanik strese maruz kalması ve bunun inflammatuar süreci başlatabileceğidir (26).

**2.2.6. Sakroiliit:** Sakroiliit de AS'nin karakteristik özelliğidir. Sakroiliak eklemden TNF alfa'nın aşırı üretildiği kesin olarak gösterilmiş ve SpA'larda çok etkili olan anti TNF tedavilerin kullanımına mantıklı bir gerekçe oluşturmuştur (27). Sakroiliit diğer SpA'ların da tanısallı özelliğidir. Sakroiliitte entezisin kendisi hastalığın ilk hedefi gibi görünmemektedir. Erken evrelerde inflamasyon

subkondral kemik kadar sinoviyumu da tutar. Sakroiliitin son evresinde trabeküler kemik eklemin yerini alarak sakroiliak kemiğin ankilozuna neden olur.

### 2.3. PATOLOJİ

Vertebral kolonda, ligamentlerle vertebra arasındaki temas noktalarında, disklerin dış halkasında spondilodiskit, vertebra ile diskler arasında inflamasyonu içeren AS süreci karışık bir süreçtir.

**2.3.1. Entesopati:** Detaylı histolojik incelemeler yapılmadan önce entezit tendon ve ligamentlerin kemik periostuna yapıştığı yerlerin inflamasyonunu olarak adlandırılmaktaydı. Anatomik ve patolojik çalışmalar ışığında entezis yerinin kompleks bir organ olduğu ve bitişik kemik iliği kavitesini de içerdiği anlaşılmıştır (26). Cerrahi spesmenlerde bitişik kemik iliğininide ilgilendiren ödem ve inflamasyon tespit edilmiştir (26). Bu alanda CD8 hücreler CD4'lere göre baskın olmak üzere T lenfositler birikmiştir. USG eşliğinde alınan biyopsilerde bu alanda erken dönemde makrofajların bulunduğu anlaşılmıştır (28).

**2.3.2. Sinovial tutulum:** Sinoviyumdan elde edilen biyopsilerde fibrin birikimi, sinovyal hücrelerde proliferasyon, orta derecede lenfosit birikimi ve bazen plazma hücre birikimi saptanır. Benzer bulgular romatoid artritte de saptanmakla birlikte bu iki patolojiyi ayırt edecek özellik yoktur.

**2.3.3. Sakroiliit:** Açık sakroiliak biyopsilerde subkondral granülasyon dokusu, dağınık yeni kartilaj oluşumu alanları ve osteit gösterir (29).

### 2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Genel popülasyonda hastalığın prevalansı etnik grup, HLA-B27 sıklığı, değerlendirmeye alınan hastalar ve tanı kriterlerine bağlı olmak üzere %0-1.4 arasında değişir. HLA-B27 sıklığı ile AS arasında kuvvetli bir ilişki vardır. HLA-B27 (+) olanlarda AS riski 5-6 kat artar. Bu prevalans değerleri değişik toplumlarda farklıdır. Birinci derece yakınlarında AS olanlarda risk 5.6-16 kat kadar artar. Etkilenen kardeşi olan kişi HLA-B27(+) ise %10-20 risk varken HLA-B27(-) ise %5 tir (30). Kronik bel ağrısı olanlarda AS prevalansı %4.6 dir (31). AS erkeklerde daha fazla görülür. E/K oranı yaklaşık 2-3/1 dir. Erkeklerde kadınlara oranla daha şiddetli seyrettiği düşünülmektedir (32). Yapılan çalışmalarda fertilitte, gebelik sonlanması veya yenidoğan üzerine olumsuz

etkileri saptanmamıştır (33). Postpartum dönemde hastaların %60'ında özellikle periferik eklemlerde olmak üzere alevlenme görülebilir.

## **2.5.KLİNİK ÖZELLİKLER**

Klinik özellikler aşağıdaki bölümlere ayrılarak incelenebilir:

- Spinal ve sakroiliyak tutulum
- Omuz ve kalça tutulumu (kök eklem)
- Kostovertebral, manibriosternal, sternoklaviküler ve kostokondral inflamasyon

- Omurga dışı entezis yerlerinin inflamasyonu
- Periferal artrit
- Diğer organ tutulumları

### **2.5.1. Spinal ve sakroiliyak tutulum:**

**2.5.1.1. Bel ağrısı:** Hastaların %75'inde ilk şikayet bel ağrısıdır. AS'deki inflamatuvar tipte bel ağrısı tipik olarak egzersiz ile düzelir ve bel ağrısının inflamatuvar olmayan sebeplerinden ayrımında yardımcı bir özelliktir. Başlangıç 40 yaşın altında ve sinsi ise şüphe artar.

**2.5.1.2. Kalça ağrısı:** Kalça ağrısı sakroiliak tutulumu gösterebilir. Sakroiliak eklemden kaynaklanan ağrı sıklıkla lokalize edilemez ve uyluk arkasına doğru yayılım gösterebilir. Kalça ağrısı hastalığın erken dönemlerinde asimetrik veya yer değiştiren özellikteyken ilerleyen dönemlerde sıklıkla bilateral ve sürekli olur.

**2.5.1.3. Azalmış spinal motilite:** Postural anormallikler özellikle aktif hastalığı olanlarda yıllar içinde aşikar hale gelir. Boyunda artan fleksiyon, artmış torasik kifoz ve normal lomber lordozun kaybı omurganın öne doğru eğilmesine neden olur.

### **2.5.2. Omuz ve kalça tutulumu (kök eklem):**

**2.5.2.1. Kalça eklemi ağrısı:** AS'de sıklıkla kalça eklemi ağrısı görülür. Kalça eklemlerinin diğer hastalıklarındaki gibi kasık ağrısı tipiktir ve ağrı uyluk mediali ile dize doğru yayılabilir. Kalça eklemlerinde fleksiyon deformitesi gelişebilir.

**2.5.2.2. Omuz ağrısı:** Supraspinatus kası tendonunun enteziti omuz ağrısından sorumlu olabilir ve etkilenen omuzda hareket kısıtlılığı gelişebilir.

**2.5.3. Kostovertebral, manubriosternal, sternoklaviküler ve kostokondral inflamasyon:** Manubriosternal, sternoklaviküler, akromiyo-klaviküler eklemler ile kostokondral bileşkelerin tutulması ileri evrelerde göğüs ekspansiyonunu kısıtlayabileceği gibi bu bölgelerin inflamasyonu angina ile karıştırılabilecek kadar ciddi göğüs ağrılarına sebep olabilir.

**2.5.4. Extraspinal entezis yerlerinin inflamasyonu:**

Tendon ve ligamentlerin kemiklere bağlandığı yerler olan entezis bölgelerinin inflamasyonudur. AS ve diğer spondiloartropatilerin karakteristik özelliğidir. Vertebral kolon dışındaki entezis yerleri olan aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yeri, plantar fasya, kostokondral bileşkeler, manubriosternal ve sternoklaviküler eklemler de tutulabilir. Bu bölgelerdeki duyarlılık enteziti düşündürür. Bu bölgelerdeki ağrının nonsteroidal antiinflamatuarlara cevap vermesi entezit ile fibromyalji arasında ayrımı yardımcı olur. Fibromyaljide NSAİİ'lara cevap alınmaz (34).

**2.5.5. Periferik artrit:** Periferik eklemlerde ağrı şişlik ve tutukluk ile kendini gösterir. Genellikle mono veya oligoartriküler eklem tutulumu görülür ve eklem tutulumu nonerozivdir.

**2.5.6. Ekstraartiküler tutulum:**

**2.5.6.1. Konstitüsyonel semptomlar:** Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarında da düşük dereceli ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Bel veya eklem ağrılarından dolayı gece uykusunda düzensizlik yorgunluğa katkıda bulunabilir. Yüksek ateş yetişkin AS hastalarında nadir bir yakınmadır.

**2.5.6.1. Akut anterior üveit:** Üveit %25-40 ile AS'nin en sık rastlanan eklem dışı komplikasyondur (35). Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur. Periferik artrit geliştiren hastaların üveit geliştirme ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir (35). Üveit; akut, tek taraflı ağrı, fotofobi ve bulanık görme ile kendini gösterir. Hastalar hemen bir oftalmoloğa gönderilmeli, yarık lamba testi ile hızla tanısı koyularak tedavi edilmelidir. Steroid ve atropinle uygun şekilde tedavi edildiğinde akut epizot 2-3 ayda yatıştır. Sıklıkla tekrarlar, fakat nadiren görmede kalıcı azalma görülür. Katarakt

ve glokom da görülebilir. Sıklıkla posterior sineşi ve artmış intraoküler basınç ile birlikte.

**2.5.6.3. Nörolojik semptomlar:** Spinal hastalığın birçok komplikasyonu sonucu spinal kord veya spinal sinir basısına bağlı olabilir.

- **Atlantoaksiyal ve aksiyal subluksasyon:** En önemli spontan subluksasyon C 1-2 arasında meydana gelir ve hızla tanı koyulup stabilize edilmezse spinal kord kompresyonuna sebep olabilir.
- **Kauda ekuina sendromu:** Şiddetli ankilozu olan ve uzun yıllardır hastalığı devam eden hastalarda ortaya çıkar (36). Lumbosakral sinir köklerinin muhtemelen araknoiditten kaynaklanan hasarına bağlıdır. Hastalar cilt duyusunda anormallikler ile dışkı ve idrar inkontinansından şikayet ederler. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konur. Tedavi semptomatik ve gerekirse cerrahidir.

**2.5.6.4. Kardiyovasküler hastalık:** AS ye sekonder asemptomatik kardiyovasküler hastalık alışılmış değildir (37). Aortik regürjitasyon skar dokusundan kaynaklanır. Valvuler replasman endikasyonları diğer sebeplerdekilerle aynıdır.

**2.5.6.5. Pulmoner hastalık:** Birçok AS hastasında göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır (38). Uzun süreli hastalığı olanlarda %1.3-15 arasında değişen oranda asemptomatik apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Spontan pnömotoraks nadir bir komplikasyon olarak görülebilir. Fibrotik hastalık ve sigara içimi de spontan pnömotoraks için risk faktörüdür (39). Pulmoner fonksiyon testlerinde ventilasyon kapasitesi korunduğu halde difüzyon kapasitesinde ve total akciğer kapasitesinde azalma görülebilir.

**2.5.6.6. Renal hastalık:** AS'de analjezik nefropatisinden başka iki farklı renal hastalık görülür: Bunlar Immünglobulin A (Ig A) nefropatisi ve amiloidozdur (40). Ig A nefropatisi alışılmış değildir, hematüri ve protenüri ile şüphelenilir. Sekonder amiloidoz da nadirdir ve uzun süreli aktif hastalığı olanlarda görülür. Hastalar tipik olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilen nefrotik sendrom kliniği gösterirler. Tanı renal, rektal ve cilt altı yağ dokusu biyopsisi ile konur. Böbrek yetmezliği olanlarda prognoz kötüdür.

**2.5.6.7. Barsak mukoza ülserasyonu:** Daima asemptomatik olan ileal ve kolonik mukoza ülserasyonları AS hastalarının çoğunda endoskopide saptanabilir. Hastaların yaklaşık %44'ünde mukozal ülserasyonlar görülür ve diğer inflamatuvar hastalıklardan daha sık görülür. Bu lezyonları NSAİİ'lara bağlı ülserlerden ayırmak zor olabilir.

**2.5.6.8. Osteopeni:** Kemik mineral dansitesi uzamış aktif hastalıkta azalır (41). Osteopeni veya aşikar osteoporoz vertebra fraktürüne yol açabilir. Kemik mineral dansitesinin dual foton absorpsiyometri ölçümleri sindezmozitlerden dolayı yanlış olarak yüksek saptanabilir. Sindezmozitlerin varlığında kemik dansitesi dual enerji kantitatif BT ile tahmin edilebilir (42).

## 2.6. LABORATUAR

Genelde rutin kan incelemeleri yardımcı olmaz. Normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. Hastaların %75'inde artmış ESH veya CRP bildirilmiştir. Ancak klinik hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir (43). Seçilmiş olmayan bir hasta popülasyonunda inflamatuvar barsak hastalığı olsun veya olmasın periferik artriti olan hastalarda sırasıyla %62 ve %61 olarak saptanan ESH ve CRP artışı, sadece spinal hastalığı olanlarda sırasıyla %45 ve 48 bulunmuştur (43). Hastalık aktivitesini değerlendirmekte ikisi de üstün değildir. Hastaların %15'inde normokrom bir anemi olabilir. Bazı hastalarda serum alkalin fosfataz yüksekliği görülür ancak hastalık aktivitesi ya da süresi ile ilgili değildir. AS'de serum Ig A değerinde bir miktar yükselme sıktır (43).

## 2.7. TANI

Hastalığın tanısı sakroileitin tespiti yanında eşlik eden klinik bulgularla konur. Bunun için yaygın olarak Modifiye New York kriterleri (Tablo 1) kullanılmaktadır. Ancak sakroiliitin aşikar hale gelmediği erken dönemlerde klinik kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle tanı bazen hekimin önsezilerine dayanır. AS tanısı inflamatuvar tipte bel ağrısının tanınması ile başlar.

Aşağıda özetlenen özellikler inflamatuvar bel ağrısını diğer sebeplere bağlı bel ağrısından ayırt eder:

- >30 dakika sabah tutukluğu
- Egzersizle düzelme ancak istirahatle atma
- Sabaha karşı bel ağrısı ile uyanma

- Yer değiştiren kalça ağrısı

Bu kriterlerden en az ikisinin tamamlanması %70.3 sensitivite ve %81.2 spesifiteye sahiptir. AS'nin genel popölasyondaki prevalansı düşük olduğu için inflamatuvar bel ağrısının temel kriter olarak kullanılmadığı durumlarda yanlış olarak AS tanısı konulabilir. Bu nedenle inflamatuvar bel ağrısının tanınması kritik öneme sahiptir.

Tablo 1: Modifiye New York Kriterleri

Tek taraflı 3 ya da 4. derece sakroiliit veya iki taraflı 2 veya 4. derece sakroiliit ve herhangi bir klinik ölçüt kesin tanı koydurur
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı</li> <li>• Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı</li> <li>• Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma</li> <li>• İki taraflı 2 ya da 4. derece sakroiliit</li> <li>• Tek taraflı 3 ya da 4. derece sakroiliit</li> </ul>

**2.7.1. Öykü:** Hastalarda bel ağrısının inflamatuvar tipte olup olmadığı ve tam medikal öyküsü saptanmalıdır. Daha önceki enfeksiyon öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığına ait anamnez, psöriazis, üveit, ailede artrit veya spondilit öyküsü özellikle önemlidir. Sistemlerin gözden geçirilmesi ile AS'nin buna benzer eklem dışı bulguları tanımlanabilir. Pozitif aile öyküsü tanıya önemli katkı sağlar. İnflamatuvar bel ağrısı ve pozitif aile öyküsü olan bireylerde AS ihtimali %50 civarındadır (44).

**2.7.2. Fizik Muayene:** Patognomonik fizik muayene bulgusu yoktur. Spinal motilite ve/veya göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma AS'yi telkin eder ve tedavi altındaki hastalarda da hastalığın ilerleyişinin takibi için kayıt edilmelidir. Bu ölçümler şunları içerir:

**2.7.2.1. Bel hareketlerinde kısıtlanma:** Bel hareketlerinde kısıtlanma AS'nin klinik özelliği olmasına rağmen AS'ye spesifik değildir. Spinal mobilite genelde omurganın öne fleksiyonunu ölçen Schober testi ile değerlendirilir. Normal bireylerde 5 cm üzerinde artış olması beklenir.

**2.7.2.2. Oksiput duvar mesafesi:** Oksiput duvar mesafesi ölçümü spinal motiliteyi ölçen diğer bir yöntemdir. Artmış oksiput duvar mesafesi lomber ve servikal lordozun kaybı ve artmış torasik kifoz ile ilişkilidir. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe boyun omurlarındaki fleksiyon deformitesinin derecesi hakkında bilgi verir.

**2.7.2.3. Göğüs ekspansiyonu:** 4. İnterkostal aralıktan (kadınlarda meme altından) ölçülür. Hastaya sonuna kadar nefes alması söylenir ve tekrar ölçülür. Normalde ekspansiyon 5 cm'den fazladır. 2.5 cm'den küçük ekspansiyon anormaldir. Kollar havada ve eller başın arkasında birleştirilmelidir.

**2.7.2.4. Sakroiliak eklem hassasiyeti:** Sakroiliak eklem bölgesinde ve kalçalarda ağrı hisseden hastalarda sakroiliak hassasiyet sakroiliak eklem üzerine direkt basınç uygulayarak ortaya çıkarılabilir. Ek olarak sakroiliak eklemlere stres uygulayan üç manevra daha bu amaçla kullanılır.

**2.7.2.5. Kalça eklemi tutulumu:** Erişkin dönemde sakatlığa sebep olabilen kalça eklemi fleksiyon deformitesi açısından muayenesi özellikle önemlidir. Çünkü kalça eklemi tutulumu çocuk ve adolesanlarda hastalığın başlangıç yeri olabilir.

**2.7.2.6. Periferik eklem tutulumu:** Periferik eklem ağrısı ve tutukluğu sinovit veya entezit bulgusu olabilir. Semptomatik eklemler ve ulaşılabilir entezis yerleri şişlik hassasiyet ve hareket miktarı açısından muayene edilir.

**2.7.3. Laboratuvar testleri:** ESH ile CRP değerlendirilmesi ve HLA-B27 varlığı ya da yokluğunun tespiti (Özellikle Kafkas halkında ) yararlı olabilir. AS tanısında bu testlerin karakteristikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada CRP %51 sensitivite %75 spesifiteye, HLA-B27 ise %89 sensitivite ile %94 spesifiteye sahip bulunmuştur (45). Nitekim inflamatuvar özellikler taşıyan kronik bel ağrısı olan bir kişi, HLA-B27 de (+) ise yaklaşık %50-60 oranında AS'ye ilerleme ihtimali mevcuttur (44,45).

**2.7.4. Görüntüleme:** Direkt grafilerde sakroiliak eklemlerde anormal görünüm AS'nin karakteristik bulgusudur (Tablo 2). Tek anteroposterior sakroiliyak grafi tanı için gerekli değişiklikleri göstermekte yeterlidir (genişleme, erozyonlar, skleroz, ankiloz ).



Tablo 2: Sakroiliit derecelendirilmesi

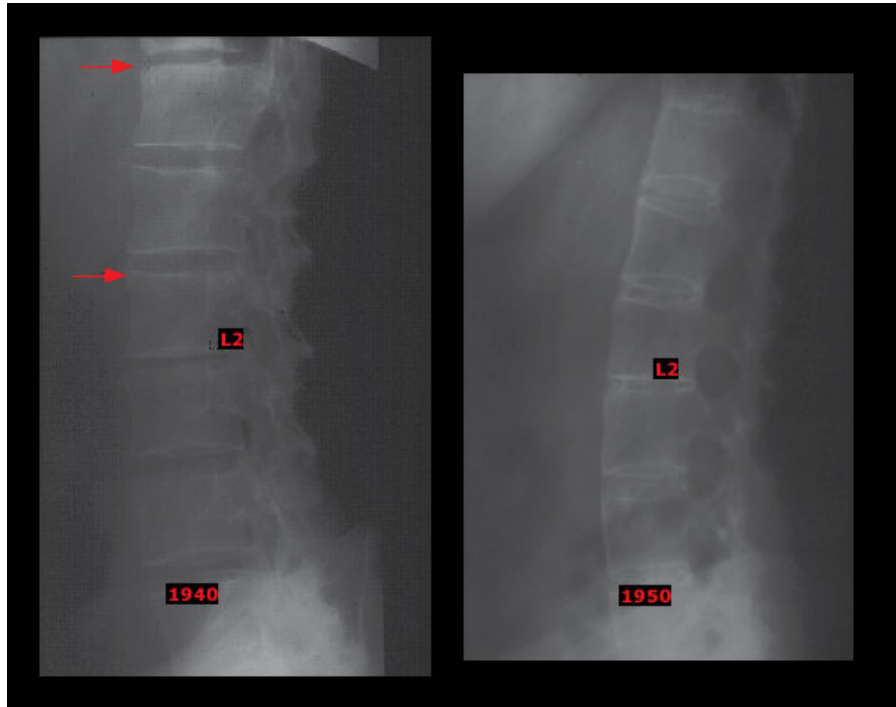
Derece	
0	Normal
1	Şüpheli
2	Minmal sakroilit
3	Orta düzeyde sakroiliit
4	Ankiloz

İnflamatuvar ve destrüktif spinal tutulumun erken bulgusu anterior ve posterior spondilitten kaynaklanan vertebra kareleşmesidir. Geç dönem bulguları ise proliferatif değişiklikler olan sindezmozitler, faset eklemlerde ankiloz, anterior longitudinal ligamentte kalsifikasyon ve anterior atlantoaksiyal subluksasyondur. Direkt grafilerde görülebilecek diğer bulgular ise spondilodiskit ve fraktürler ile osteoporozdur (Resim 1,2,3). Aynı zamanda kalça eklemleri de değerlendirilebilir. Eğer düz grafilerde patolojik değişiklikler görülemezse ancak AS şüphesi kuvvetliyse ileri görüntüleme teknikleri gereklidir. MRG, sakroiliit için en duyarlı ve hassas görüntüleme tekniğidir (46). Yağ baskılamalı T2 ağırlıklı imajlarda bitişik kemik ve kemik iliği alanlarında ödem varlığına işaret eden sinyal artışı erken dönemlerde fark edilir (47). 36 AS hastası ve 53 sırt ağrısı olan kontrol grubu hastası içeren bir çalışmada sakroiliak eklem MRG'sinin %83 sensitivite ve %93 spesifisiteye sahip olduğu tespit edilmiştir (48). Kronik bel ağrısı olan hastalarda AS ihtimali, MRG değişiklikleri mevcutsa %5 den %38'e çıkarken inflamatuvar bel ağrısı tarifleyenlerde oran %14 den %65'e çıkar. MRG'nin kontrendike olduğu düz grafileri normal olan hastalar (örneğin pacemakerli olanlar) BT ile sakroiliit açısından değerlendirilebilirler. Sakroiliak eklemlerin kronik değişikliklerinin BT ile değerlendirilmesi MRG ve düz grafilerden daha iyi olmasına rağmen yüksek gonadal radyasyon oranı nedeniyle rutin kullanımı önerilmez. Daha da önemlisi akut inflamatuvar değişiklikleri tespit etmede yetersizdir. USG, MRG'ye göre daha ucuz olmasına rağmen operatör ve ekipmana bağımlıdır. Kas iskelet sistemi USG'si ile sakroiliitin tespiti ve paraspinal dokuların spondilitten

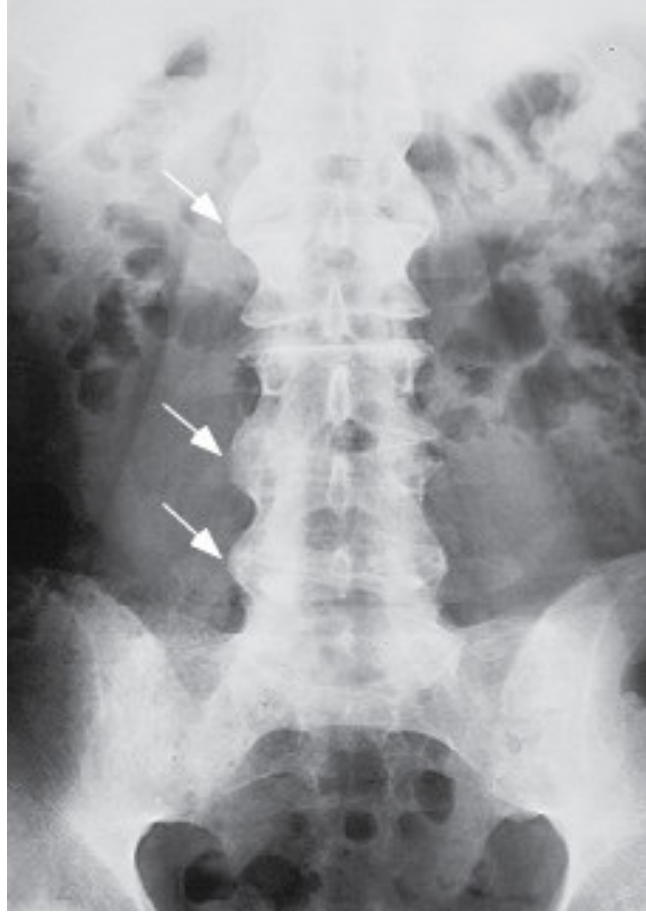
kaynaklanan artmış vaskülaritesinin USG ile saptanma potansiyeli klinik pratikte kullanılması önerilmeden önce daha fazla değerlendirilmeye muhtaçtır (49).



Resim 1: Ankiloz sakroiliak eklemler



Resim 2: Sindezmozitler ve kare vertebra



Resim 3: Bambu kamışı vertebra

**2.7.5. Terapötik NSAİİ çalışması:** Sakroiliak inflamasyonun erken tanısı yavaş yavaş gelişmektedir. Karakteristik radyografik değişikliklerin yokluğunda andiferansiye spondiloartropati tanısı düşünülebilir. Bu durumda NSAİİ ile terapötik deneme bazı yararlı bilgiler verebilir. Birçok bel ağrısı sebebi antiinflamatuvar dozda NSAİİ kullanımı ile düzelebildiği halde ağrı ve sabah tutukluğunda belirgin düzelme spondiloartropatiyi düşündürmelidir.

### **2.8. AKSİYEL SPONDİLOARTRİTİN ERKEN TANISI**

Omurga ve sakroiliak eklemlerde karakteristik değişikliklerin varlığında AS'nin kesin tanısı kolaylıkla konulabilir. Ancak önemli sayıda bir hasta grubunda radyografik değişiklikler semptomların başlamasından yıllar sonra ortaya çıkar (50). Bu hastalarda kronik inflamatuvar tipte bel ağrısı, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonları AS'nin erken tanısına yardımcı olabilir (50).

## 2.9. AYIRICI TANI

Sistemik artritlerin diğer tipleri AS'den ayırt edilmelidir.

- RA genellikle küçük eklemleri simetrik olarak tutmasından ve sıklıkla romatoid faktör (RF) pozitifliği, anti siklik sitrülünlenmiş protein (CCP) pozitifliği ve HLA-B27 negatifliğinden dolayı AS'den kolayca ayırt edilir.

- Reaktif artrit ve psöriatik artrit de sakroiliak eklemleri tutabilir ve HLA-B27 (+) olabilir. Eklem dışı bulguların varlığı bu hastalıklarda önemlidir. İntestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonları öyküsü reaktif artrit için önemlidir. Tipik psöriatik cilt ve tırnak değişiklikleri olan hastalarda psöriatik artrit düşünülür.

- İnflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte olan spondiloartropati AS'nin klinik spektrumunun bir parçası olabilir. Bazı hastalar artropatinin başlangıcından yıllar sonra bile inflamatuvar barsak hastalığının klinik özelliklerini göstermez (51).

- Diffüz idiopatik iskelet sklerozunda (DISH-Forestier hastalığı) şu bulgular gözlenir: Sakroiliak eklemler daima korunmuştur, apofizyal eklemler ankiloz değildir, aşırı osteofit oluşumu ve kalsifikasyon görülür, disk yüksekliği korunur, en az 4 bitişik vertebra cisminde hiperosteoz vardır.

- Olekranon, patella, kalkaneus, omuz ve asetabulum gibi ekstrapinal alanlarda da hiperosteoz tespit edilebilir.

## 2.10. TEDAVİ VE PROGNOZ

**2.10.1. Tedavinin amacı:** AS hastalarında tedavinin amaçları şunlardır:

- Ağrı ve tutukluk gibi semptomların en aza indirilmesi.
- Hastanın en iyi fonksiyonel kapasiteye ulaştırılması.
- Kalça, omuz ve/veya periferik eklem tutulumu olan hastalarda ankiloz ve eklem hasarının engellenmesi.
- Omurganın kemik erozyonları ve ankilozunu ile omurga deformitelerinin önlenmesi.
- Üveit ve aort kapak yetmezliği gibi AS ile ilişkili durumların düzeltilmesi.
- Omurga kırıkları ve özellikle servikal fleksiyon kontraktürlerinin önlenmesi.

AS'nin tedavisinde hatırı sayılır ilerlemeler olmuştur. İlk bilgiler TNF alfa blokörleri ve NSAİİ kullanımının radyolojik değişiklikler ve ödemin gerilemesini sağladığı yönündedir.

**2.10.2. Değerlendirme:** Tedavi kararı AS'nin sebep olduğu hasar ve AS'nin aktivitesinin doğru değerlendirilmesine bağlıdır. AS'nin aktivitesinin değerlendirilmesinde uluslar arası bir sistem önerilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Klinik pratikte AS değerlendirmesinde kullanılan araçlar

Fonksiyon	BASFI
Ağrı	VAS
Spinal hareketlilik	Göğüs ekspansiyonu, Schober indeksi, ve oksiput duvar mesafesi
Genel hasta değerlendirmesi	VAS
Tutukluk	Sabah tutuklunun süresi
Akut faz reaktanları	ESH veya CRP
Periferik eklem ve entezis	Şiş eklem sayısı
Yorgunluk	VAS

**2.10.3. Hastalık göstergeleri:** Hastalığın aktivite ve şiddetini göstermede 4 gösterge kullanılır:

- Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI) yorgunluk, omurga ağrısı, periferik eklem şişlik veya ağrısı, sabah tutukluğunun şiddet veya süresi ile ilgili 6 görsel skalayı içerir. Her soruya hasta tarafından 0'dan 10'a kadar bir puan verilir. Toplam puanın ortalaması alınarak BASDAI hesaplanır. Bu yöntem muhtemelen hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en yararlı yöntemdir (Ek 1).

- Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (BASFI) ise günlük aktiviteler ile ilgili 10 görsel analog skala içerir (Ek 2).

- Dougados fonksiyonel indeksi (DFI) değişik günlük aktiviteleri başarma performansını değerlendiren 20 cevaptan oluşur.

- Sağlık değerlendirme anketi (HAQ-S) hastanın sağlık ve hastalık durumunu algılamasını değerlendiren görsel analog skalayı içerir.

ESH ve CRP ölçümleri yararlı laboratuvar parametrelerdir.

**2.110.4. Prognoz:** Birçok hasta hafif hastalığa sahiptir ve fonksiyonel kapasitesi hemen hemen tama yakındır. Bununla birlikte hastaların küçük bir kısmında ciddi iskelet kısıtlamaları ve hayatı tehdit eden eklem dışı komplikasyonlar meydana gelir. Hastalık aktivitesi daima hastadan hastaya değişir. Hastaların ancak %1'inde hastalık aktivitesi tamamen kaybolur.

**Prognostik göstergeler:** Hafif ya da orta derecede şiddetli hastalık ihtimali bazı klinik özellikler ve değişkenler kullanılarak saptanabilir. Bu değişkenler şunlardır:

- Kalça artrit
- Sosis parmak
- NSAİİ' a zayıf cevap
- Yüksek ESH
- Lomber vertebrada kısıtlanma
- Oligoartrit
- 16 yaşından önce başlangıç

Başlangıçta bu faktörlerin hiçbiri yoksa hafif hastalık beklenmelidir (%92,5 sensitif %78 spesifik). Eğer kalça eklemi tutulumu ya da 3 faktör mevcutsa şiddetli hastalık %50 sensitivite ile beklenebilir ve hafif hastalık beklentisi %97,5 spesifite ile ekarte edilebilir. Bu özelliklere sahip hastalar daha sık aralıklarla takip edilmeli ve daha agresif tedavi edilmelidir.

**Spinal kord hasarı:** AS hastaları spinal fraktürlere maruz kalabilir. AS hastalarında spinal kord hasar oranı genel popülasyona göre 10 kat artmış olarak bulunmuştur (52). En sık olarak kayma ve düşmelerden kaynaklanır ki genel popülasyonda bu sebeple spinal kord hasarı çok nadirdir.

**Mortalite:** Uzun süreli popülasyon çalışmaları göstermiştir ki AS'nin mortalite üzerine etkisi yoktur (53). Tıbbi nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda bile mortalite hızı genel popülasyondan sadece 1.5 kat fazladır (53). Sekonder amiloidoz ve kardiyovasküler komplikasyonlar AS'ye bağlanabilecek en önemli ölüm sebepleridir. Ayrıca AS hastalarında diğer bazı romatolojik

hastalıklarda olduğu gibi lenfoma gelişme riski anlamlı derecede artmış bulunmamıştır (54).

**2.10.5. Sigaranın bırakılması:** Sigaranın bırakılması herkese önerilmekle birlikte AS hastalarında özellikle önemlidir. Sigara içimi hastaların risk faktörlerinin fonksiyonel kapasitede azalma ile sonuçlanabilecek şekilde olumsuz yönde etkileyebilir. Restriktif akciğer hastalığı üzerine kronik obstrüktif akciğer hastalığı eklenme riski de diğer bir sebeptir.

**2.10.6. Fizik tedavi ve egzersiz:** Fizik tedavi, egzersiz ve medikasyonlar tedavinin başlıca dayanak noktasını oluşturur. Spinal veya periferik eklem deformitesi olan hastalar cerrahiden faydalanabilir. Fizik tedavi uygulanan hastalar eklem hareket aralığında düzelme ve semptomların azalması açısından belirgin düzelme sağlanabilir. Tüm AS hastaları ev egzersiz programı uygulamalıdır. Spesifik bel egzersizleri hastalar tarafından düzenli olarak uygulandığında hastaların ağrılarında azalma ve fonksiyonel kapasitesinde düzelme sağlar.

**2.10.7. Farmakolojik tedavi:** Farmakoterapi; analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sülfosalazin, methotreksat ve özellikle anti TNF alfa ajanlardan olmak üzere antisitokin tedavilerden oluşmaktadır. Sistemik kortikosteroidler sınırlı role sahiptir fakat intraartiküler enjeksiyonları bazı hastalarda yararlı olabilir.

**2.10.7.1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar:** Birçok aktif AS'li hasta ağrı ve tutukluk açısından NSAİİ'dan fayda görür. AS'de NSAİİ kullanımı ile ilgili iki önemli konu vardır:

- 1-Selektif siklooksijenaz (COX) 2 inhibitörlerini de içeren NSAİİ seçimi
- 2-Sürekli ya da ihtiyaç halinde kullanımın karşılaştırılması

İndometazin en azından hastaların bir kısmında en etkin NSAİİ'dır (55). Diğer bir sık kullanılan NSAİİ'da naproksendir (55). Total etkin doz ikiye bölünmüş halde 1.0-1.5 gr/gün dür. 6 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada plaseboya göre çok daha etkin bulunmuştur (55). NSAİİ'ların kullanılmasına rağmen sıklıkla maksimum doza çıkılması gerekir. Bir NSAİİ'nın yararlı olup olmadığını değerlendirmek için yaklaşık iki hafta düzenli kullanılması gerekir. Bütün NSAİİ'ların yan etki profili birbirine benzer orandadır. Sınırlı veriler COX-2

inhibitörlerinin en az konvansiyonel NSAİİ'lar kadar etkin olduğunu göstermektedir (55). Ancak muhtemel kardiyovasküler yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. NSAİİ'ların sürekli kullanımı radyolojik progresyonu yavaşlatabilir. Geniş bir hasta grubunda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada sürekli NSAİİ kullananlarla ihtiyaç halinde kullananlar karşılaştırılmış ve iki yıllık dönemde sürekli NSAİİ kullananların %73'ünde radyolojik progresyon anlamlı olarak gerilemiştir (56).

**2.10.7.2. TNF alfa antagonistleri :** Etanersept, infliksimab, adalimumab gibi TNF alfa inhibitörleri çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. AS hastalarının yaklaşık %80'i anti TNF alfa tedaviye cevap verir ve yaklaşık yarısı en az %50 düzelme gösterir (57). Cevap tipik olarak hızlıdır. 12 haftada %50 den fazla cevap alınan hastaların %80'i tedavinin ilk 6 haftasında cevap verir. Anti TNF tedavinin uzun dönem etkileri tam olarak bilinmez ancak başlangıç cevabı bir çalışmada en az 2 yıl kalıcı olduğu görülmüştür. Anti TNF tedavi üveitin sıklık ve tekrarını da azaltmaktadır. Bir anti TNF ajana cevapsız olan veya tolere edemeyen hastalar diğer bir anti TNF ajana cevap verebilir (58). Sinoviyal histopatoloji üzerindeki yararlı etkileri tedavi öncesi ve tedavi sırasında yapılan sinovyum biyopsileri ile birçok kontrolsüz çalışmada gösterilmiştir (59). Bunlar; vaskülaritede, sinovyum kaplayan tabaka kalınlığında, sinovyumun nötrofiller ve T hücreler ile infiltrasyonunda azalmadır (60). Etkinliklerine rağmen anti TNF ajanların rasgele kullanımı yüksek maliyeti ve uzun dönem güvenlik verileri yeteli olmadığından dolayı sıkıntılıdır. Kimlerin anti TNF tedavi alması gerektiği, dozu ve yan etki ile etkililiğinin nasıl izleneceği klavuzlarla belirlenmiştir. Latent tüberkülozun aktivasyonu ve demiyelinizan hastalıkların ataklarının gelişmesi gibi potansiyel yan etkileri bu ajanlar kullanılırken göz önünde bulundurulmalıdır. AS hastalarında infliksimab kullanıldığında palmoplantar püstülozis gelişimi nadiren ve geçici olarak görülebilir.

**2.10.7.3. Sülfosalazin:** Anti TNF tedaviden önce tek hastalık modifiye edici ajan sülfosalazin olmasına rağmen artritte etkinliği iyi anlaşılmış olan sülfosalazin orta derecede etkili bir ajandır (61). Ciddi yan etkiler sık değildir. Sülfosalazin ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu küçük olmasına rağmen birkaç



geniş çaplı çalışmada periferik artritli olan hastalarda sülfosalazin yararlı bulunmuştur.

**2.10.7.4. Methotreksat (Mtx):** Mtx'in AS hastalarında yararlı olduğuna ait birçok veri mevcuttur (62). Genelde 3 ay tedaviye rağmen fayda sağlanamamışsa methotreksat terk edilmelidir. Anti TNF tedavinin keşfedilmesi ile, anti TNF monoklonal antikorlara karşı otoantikor oluşması vasıtasıyla olan anti TNF ajan direncinin gelişmesinin önlenmesi hariç Mtx bu konuda ilk seçenek hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) olmaktan çıkmıştır.

**2.10.7.5. Glukokortikoidler:** Bu hastalar zaten önemli derecede kemik kaybına sahipken steroidler bu durumu artırabilir. İntraartiküler enjeksiyonları ve ağırlı plantar fasyaya lokal enjeksiyonu periferik artrit ve plantar fasiite yararlı olabilir. Aşil tendonuna lokal enjeksiyonu tendon rüptürü olabileceğinden dolayı önerilmez. Sistemik medikasyona cevap alınamayan ve şiddetli sakroiliak ağrısı olan hastalarda sakroiliak eklem uzun etkili lokal glukokortikoid enjeksiyonları yararlı olabilirken bazı hastalarda etkili bulunmamıştır (63). Sakroiliak eklem yakınına yapılan enjeksiyon bile faydalı olabilir. Klinik pratikte BT veya MRG eşliğinde yapılamıyorsa körlemesine enjeksiyon da önerilebilir.

**2.10.7.6. Pamidronat:** Antiinflamatuvar etkileri olduğuna dair bazı kanıtlar ışığında AS'de değerlendirilmiştir (64). Yapılan bir çalışmada NSAİİ'a yeterli cevap vermeyen hastalarda 6 ay boyunca ayda 1 kez alınan pamidronatın doz bağımlı etkileri gösterilmiştir (64).

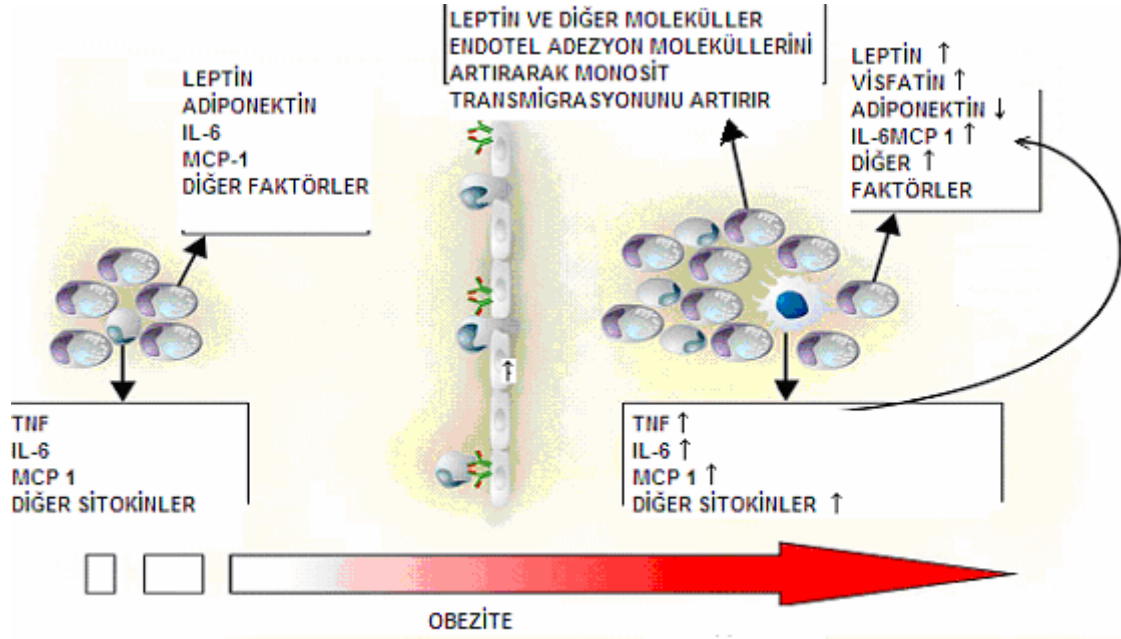
**2.10.7.7. Talidomid:** Talidomidin (1 ay 300 mg/gün sonra 200 mg/gün) infliksimab ve etanersept dışında diğer tedavilere cevapsız iki olguda yararlı olduğu gösterilmiştir. Toksikite ve potansiyel teratojenitesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Maksimum cevap yavaştır ve tedavinin başlamasından 6-12 ay sonra görülür.

**2.10.8. Cerrahi:** Kalça ve omurga cerrahisi seçilmiş hastalarda yararlı olabilir. Cerrah ve anestezi uzmanları bu hastaların azalmış göğüs ekspansiyonu ve çok rijit bir boyuna sahip olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

## 2.11. ADİPÖZ DOKU VE İNFLAMASYON

Obezitenin düşük düzeyde sistemik inflamasyon ile seyreden bir durum olduğu son zamanlarda anlaşılmıştır. CRP ve IL-6 gibi inflamasyon ile ilişkili

belirteçlerin obez bireylerde normal kilolu bireylere göre artmış olarak bulunması da bu görüşü desteklemektedir. Özellikle obez bireylerde kardiyovasküler hastalıklar ve insülin direnci gibi inflamasyonun anahtar rol oynadığı klinik durumların daha fazla görülmesi yağ dokusu ile inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (65). İnsanlarda kahverengi ve beyaz yağ dokusu olmak üzere iki tip yağ dokusu vardır. Kahverengi yağ dokusu özellikle yenidoğanlarda termogenezden sorumluyken erişkinlerde yağ dokusunun neredeyse tamamını oluşturan beyaz yağ dokusu enerji depolamakla görevlidir. Beyaz yağ dokusunda yaklaşık %10 oranında makrofaj bulunmaktadır. Makrofajlarla adipositler arasında büyük benzerlikler vardır. Preadipositlerin makrofajlara dönüşme yeteneği vardır (2). Yapılan deneylerde adipoz dokudaki makrofajların adipositlerden kaynaklanmadığı periferik kandaki monositlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır (2). Monositlerin kandan yağ dokusuna geçişinde rol oynadığı düşünülen bazı kemokinler intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM 1), platelet endotel hücre adezyon molekülü, leptin ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP 1) dir (2). Serum IL-6 ve TNF düzeyleri insülin direnci ve vücut yağ oranı ile doğru orantılıdır (2). Beyaz yağ dokusundan kaynaklanan TNF'nin büyük kısmı makrofajlar tarafından üretilmektedir (2). Her ne kadar lenfositler yağ dokusunun bir parçası olmasa da aralarında özellikle lenf nodlarında olmak üzere yakın ilişki vardır. Farelerde mide çevresindeki yağ dokusunda özellikle T lenfositlerin varlığı kadar leptin düzeyindeki artmaya paralel olarak heliobakter felis'e karşı koruyucu immünitinin oluşması T hücrelerin diferansiasyonunda yağ dokusundan kaynaklanan leptin'in önemli role sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 1), (66).



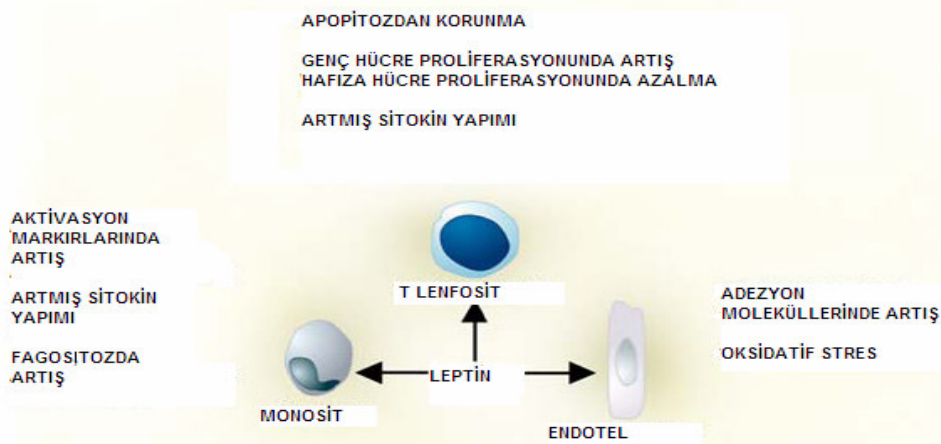
Şekil 1: Adipöz doku yağ hücreleri ve makrofajları içerir. Adipositler leptin, adiponektin, visfatin, IL-6, MCP 1 gibi faktörler üretirken makrofajlar, TNF alfa, IL-6, MCP 1 gibi sitokinler üretir. Obezitede leptin ve diğer muhtemel faktörler; endotel kaynaklı adezyon moleküllerini ve kemik iliği kaynaklı monositlerin transmigrasyonunu artırır. Böylece yağ dokusunda dev miltinükleuslu makrofajlarda artış olur. Bu makrofajlar TNF alfa, IL-6, ve kemikoinlerde artışa neden olur.

## 2.12. ADİPOKİNLER

**2.12.1. Leptin:** Leptin yemek alımını, vücut ağırlığını ve yağ depolanmasını hipotalamik seviyede düzenleyen anoreksik etkili, 16 kDa molekül ağırlığında peptit yapılı bir hormondur. Obezite geni (ob) tarafından kodlanır ve adipositlerden sekrete edilir (4). Yapısal olarak Tip 1 sitokin ailesine aittir. İnsanlarda leptin geni 7q32'de lokalize olup 3 ekson, 2 intron içeren 20 kb'lik bir DNA bölgesidir. Leptin 1994 de ilk olarak bulunduğu beyaz yağ dokusuna bakışı tamamen değiştirmiştir. Leptin ve diğer adipokinlerin keşfedilmesi ile adipöz dokunun major bir endokrin organ olduğu, enerji dengesi, metabolizma ve inflamatuvar süreçlerde aktif olarak rol aldığı anlaşılmıştır (67). Ciddi obeziteye neden olan leptin ile ilişkili iki genetik anormallik vardır. Bunlardan birisi leptin geninde mutasyon sonucu leptin eksikliğidir (68). Diğeri de leptin reseptörünün uzun izoformunun mutasyonu sonucu leptin reseptör eksikliğidir (68). Bununla birlikte obez insanlarda leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu

durum leptin direncini düşündürür. Tokluk hissi ile ilişkisi ilk olarak tespit edildiğinden obez kişilere leptin verilmesi ile kilo kaybettirilebileceği düşünülmüştür. Gerçekten de kemirgenlere ve leptin eksikliği olan obes insanlara verildiğinde yemek alımı durur. Ancak obez insanlarda yapılan çalışmalarda eksojen leptinin etkileri beklenenden az olmuştur (67). Bununla beraber yüksek leptin seviyelerinin obez insanlarda iştah supresyonunda etkili olmadığı anlaşılmıştır. Leptin'in kan beyin bariyerinden geçişinin azalmasının bu durumdan sorumlu mekanizmalardan biri olduğu kabul edilmektedir. Leptin'in kan beyin bariyerinden geçişindeki azalmanın obez bireylerdeki kısa leptin reseptör izoformunun eksikliğinden kaynaklandığı gösterilmiştir (67). Diğer bir hipotez leptin sinyal iletisinde azalma sonucu cevapsızlık olduğudur. Leptin salgılanması esasen yemek alımı ve hormonlarla düzenlenir ancak aynı zamanda farklı inflamatuvar mediatörlerde bunda rol alır (67). Leptin seviyelerinin insülin seviyesi ile direkt korole olduğu (67) ve glukokortikoid seviyeleri ile de ters korole olduğu gösterilmiştir (67). Akut infeksiyon, sepsis ve birçok inflamatuvar mediatör leptin sentezini artırır (67). Proinflamatuvar sitokinlerle akut stimülasyonun aksine kronik proinflamatuvar sitokin uyarısı leptin yapımını suprese eder (67). Ayrıca leptin yapımının testosteron ve ovarian seks steroidleri tarafından inhibe edildiği ve cinsiyet ile leptin seviyeleri arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir (67). Kanda dolaşan bazı faktörler de leptine bağlanarak onun etkilerine karşı direnç oluşturabilir. Bir çalışmada CRP'nin leptine bağlanarak, sinyal sistemini ve fizyolojik etkilerini bozarak leptine direnç oluşturan dolaşan bir faktör olduğunu gösterilmiştir (68). Ek olarak leptinin fizyolojik konsantrasyonları in-vitro olarak CRP yapımını arttırır. Dolaşan leptin seviyeleri adipoz doku miktarı ile doğrudan koroledir (3). Kilo verildiğinde leptin seviyelerinin azaldığı görülür. Hipotalamik seviyede besin alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır. Kadınlarda erkeklere göre seviyeleri daha yüksektir ve her iki cinste de yaşla azalır (69). Gebelerde seviyeleri gebe olmayanlara göre daha yüksektir. Diürnal ritme sahiptir. Gece yarısı gün içine göre %20-40 daha yüksek seviyelerdedir. Yiyecek alımı ile seviyeleri değişir. Aşırı yemek ile serum konsantrasyonu %40 artarken açlıkla seviyeleri %60-70 azalır. Birçok farklı hücre leptin reseptörü taşır. Bunlardan birisi de monosit ve T lenfositler gibi

immün sistem hücreleridir. Leptin bu hücrelerdeki reseptörleri yoluyla inflamatuvar cevabı artırır (Şekil 2), (67). Örneğin TH 1 alttipini artırarak TNF alfa yapımını artırır (68). Leptin eksikliği olanlarda T lenfosit kökenli sitokin yapımı azaldığı için infeksiyonlara yatkınlık görülür ve bu durum leptin replasmanı ile düzelir (68). Leptin eksikliği olan obez farelerin ateroskleroz ve inflamatuvar barsak hastalığı, artrit, multipl skleroz gibi kronik inflamatuvar hastalıklara dirençli olduğu gösterilmiştir (69).



Şekil 2: Leptin'in immün sistem ve inflamasyon üzerine etkileri

**2.13.2. Visfatin:** Visfatin son zamanlarda keşfedilen ve B hücre prekürsörlerinin büyümesi ve diferansiasyonunu sağlayan bir faktör olup pre B hücre artırıcı faktör olarak da bilinir (8). Esasen beyaz yağ dokusunda üretilip salınır. Bunun yanı sıra endotoksin ile aktive olmuş nötrofillerden de salınır ve nötrofil apoptozunu önler (8). Monositlerden IL-6 yapımını p38 mitojen aktive protein kinaz-1 yoluyla artırdığı bilinmektedir (8). Ayrıca immün cevabın tetiklenmesi ve koordinasyonunda önemli rol oynayan nükleer faktör kapa beta aktivasyonunu sağlar (8). CRP yapımının karaciğerde de IL-6 tarafından indüklendiği bilinmektedir. Her ne kadar aralarındaki ilişki tam olarak açık değilse de visfatinin IL-6 yanında CRP yapımını da indüklediği düşünülmektedir (8).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

**3.1. Hasta seçimi:** Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine Kasım 2007 ile Şubat 2008 tarihleri arasında başvuran, Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı ile takip edilen ve yeni tanı koyulan toplam 52 adet hasta (29 erkek, 23 kadın) ve 36 sağlıklı kontrol (24 erkek, 12 kadın) alındı. Hastaların yaş (ortalama yaş  $35.9 \pm 11.8$ ), cins, beden kitle indeksi (BMI), hastalık süresi (ortalama hastalık süresi  $10.9 \pm 8.3$  yıl), HLA-B27 olumluluğu, gibi demografik özellikleri kaydedildi. Kontrol grubunun yaş (ortalama yaş  $31.5 \pm 4.3$ ) ve cins özellikleri hasta grubu ile benzerdi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde laboratuvar parametreleri olarak ESH ve CRP, klinik parametre olarak BASDAI (**B**ath **A**nkylosing **S**pondylitis **D**isease **A**ctivity **I**ndex) kullanıldı. BASDAI nin  $>4/10$  olması “aktif hastalık” olarak değerlendirildi. Hastaların kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve T skorları kalça boynu ve lomber vertebra gövdelerinden Hologic marka cihaz ile ölçüldü. Hastaların beden kitle indekleri vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Tüm hasta ve kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş hasta onayı alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 05.03.2008 tarihinde 03-2008/29 karar no’lu etik kurul onayı alındı.

**3.2. Demografik özellikler:** 52 adet AS hastasının 29’u erkek, 23’ü kadın idi. Ortalama yaş 35.9 idi. 5 hastanın BMI  $>30$  olarak hesaplandı. Ortalama hastalık süresi  $10.9 \pm 8.3$  yıl idi. 34 hastanın BASDAI  $>4$  idi. Sigara kullanma oranı %26.9 idi. 35 hasta HLA-B27 olumlu bulundu.

**3.3. Laboratuvar ölçümleri:** Hastaların serum leptin, visfatin ve TNF düzeyleri için kan örnekleri rutin kontrolleri sırasında ESH, CRP, tam kan sayımı ve serum lipid düzeyleri için alınan kan ile birlikte ek iğne batırılmadan yapıldı. Serum leptin ve visfatin seviyeleri için hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri sabah aç olarak alındı. Anti TNF ajan alan hastalarda anti TNF ajanların etki sürelerinin bitiminde alındı. 10 dakika 5000 devirde santrifüj

edildikten sonra ayrılan serumları polipropilen tüpler içinde -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Sedimantasyon hızı Westergreen yöntemi ile, CRP turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Serum leptin düzeyi R&D marka ticari ELİSA kiti ile, serum visfatin düzeyi Phoenix Pharmaceuticals Inc. Marka ticari ELİSA kiti ile serum TNF-alfa düzeyi Assay-Pro marka ticari kit ile üretici firmanın direktiflerine uyularak EL<sub>x</sub>50 Autostrip Washer ve EL<sub>x</sub>800 Universal Microplate Reader (Bio-tek Instruments, Inc. USA) cihazları kullanılarak ölçüldü.

**3.4. Klinik ölçümler:** Hastaların hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde BASDAI kullanıldı. Aksiyel iskelet ağrısı, sabah tutukluğu, periferik eklem ağrısı, eklem dışı alanların ağrısı ve yorgunluk sorularını görsel analog bir skala üzerinde hasta tarafından 0 ile 10 arasında puan verilmesi ile elde edilen toplam puanın ortalaması alınarak hesaplandı (Ek 1). BASDAI >4/10 olması aktif hastalık olarak değerlendirildi.

**3.5. Dışlama kriterleri:** Diyabet, hipertansiyon, morbid obezite, diğer endokrinolojik hastalığı olanlar (cushing sendromu, akromegali) ile gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

**3.6. Tanımlar ve değişkenler:**

Hipertansiyon: Ortalama kan basıncının >120 mm Hg ve ortalama diyastolik kan basıncının >90 mm Hg olması veya antihipertansif tedavi almakta olmak.

Morbid obezite: BMI> 35 olması.

Diyabetes mellitus: Açlık kan şekerinin >126 mg/dl veya OGTT 2. saat kan şekerinin >200 mg/dl olması.

**3.7. İstatistiksel analiz:** Veriler, SPSS 12.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi, nicel veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**3.8. Sınırlamalar:** Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun vücut kompozisyonu BMI kullanılarak değerlendirilmiştir. BMI, vücut yağ oranını iyi yansıtan bir değer olsa da cilt katlantı kalınlığı, DEXA veya bioempedans analizi

gibi daha hassas yöntemler tercih edilebilir. Ayrıca hastalık aktivitesini klinik olarak değerlendirmekte kullanılan BASDAI'nin hesaplanması hastanın sosyokültürel yapısından etkilenmekte, hasta ifadesine ve içgörüsüne fazla miktarda bağımlı olmasından dolayı bazen gerçek klinik aktiviteyi değerlendirmekte yetersiz kalabilmektedir. Hastaların büyük kısmının antiinflamatuvar tedaviler alıyor olması sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkileyebilir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik özellikler:

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de sunulmuştur. Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ( $35.9 \pm 11.8$  ve  $31.5 \pm 4.3$   $p > 0.05$ ), cinsiyet (erkek 29-24 ve kadın 23-12  $p > 0.05$ ) ve ortalama BMI değerleri ( $24.20 \pm 5.63$  ve  $24.56 \pm 2.21$   $p = 0.08$ ) bakımından fark yoktu. BASDAI  $> 4$  olan hasta sayısı 34 (%65) ve BASDAI  $< 4$  olan hasta sayısı 18 (%34) idi. Aktif hasta grubunun %60'ında, inaktif hasta grubunun ise %50'sinde HLA-B27 (+) bulundu. Ortalama hastalık süresi  $10.90 \pm 8.39$  yıl idi. Hastaların 14'ü sigara içiyor, 36'sı sigara içmiyordu.

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

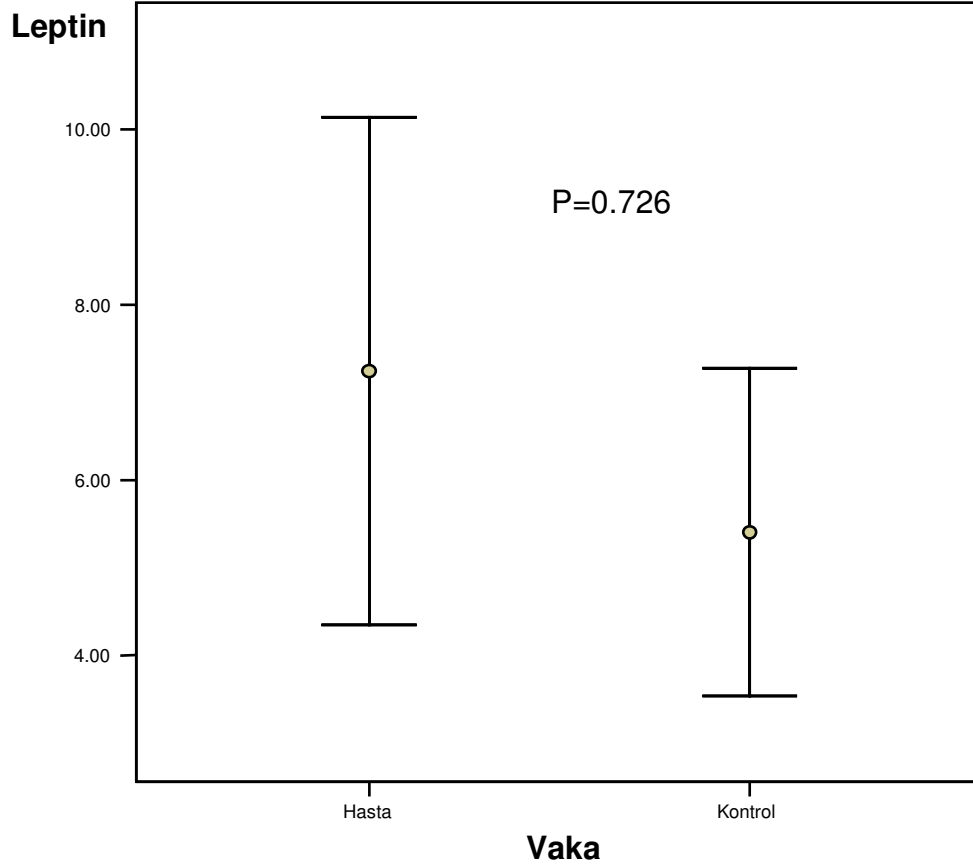
	AS (n=52)	Kontrol (n=36)	p
Yaş	$35.9 \pm 11.8$	$31.5 \pm 4.3$	AD
Cinsiyet (erkek/kadın)	29/23	24/12	AD
BMI	$24.20 \pm 5.63$	$24.56 \pm 2.21$	AD
Hastalık süresi	$10.90 \pm 8.39$		
Aktif hasta	34		
İnaktif hasta	18		
Devam eden tedavi	SLZ+MTX+anti TNF (n=18)		
	SLZ+MTX (n=21)		
	Almıyor (n=8)		
HLA-B27(+/-)	35/17		
Sigara(+/-)	14/36		

AD: Anlamlı Değil

## 4.2. Laboratuvar parametreleri:

### 4.2.1. Leptin

Hastaların leptin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı değildi ( $7.2\pm 10.2$  ve  $5.4\pm 5.5$   $p=0.726$ ). Leptin/BMI değerleri de hastalar ile kontrol grubu arasında farklı değildi ( $0.27\pm 0.30$  ve  $0.26\pm 0.25$   $p=0.773$ ). (Şekil 3), (Tablo 5)

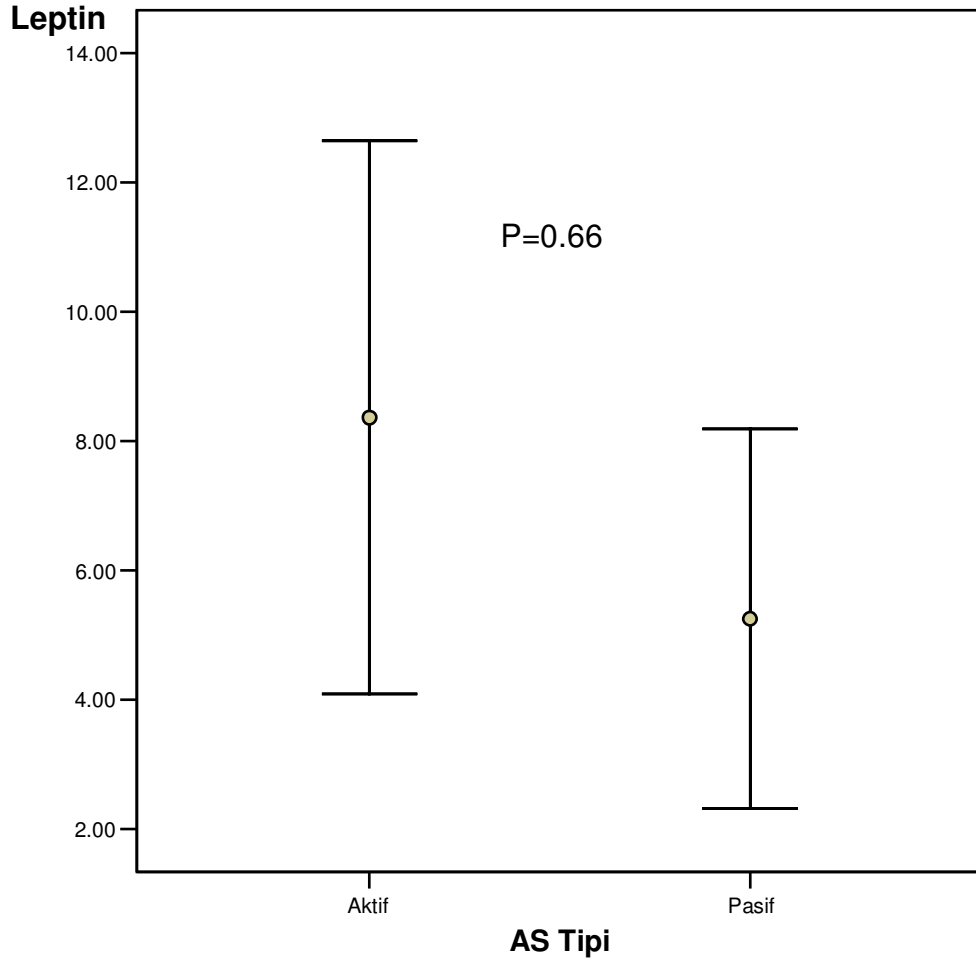


Şekil 3: Hasta-kontrol leptin düzeyleri

Tablo 5: Hastalar ile kontrol grubu karşılaştırmaları (\*=  $p<0.05$ )

	AS (n=52)	Kontrol (n=36)	p
Leptin	$7.2\pm 10.2$	$5.4\pm 5.5$	0.726
Leptin/BMI	$0.27\pm 0.30$	$0.26\pm 0.25$	0.773
Visfatin	$18.9\pm 10.8$	$15.8\pm 8.5$	0.195
ESH	$22.6\pm 24.4$	$21.7\pm 2.6$	0.007*
CRP	$21.5\pm 31.4$	$3.5\pm 0.5$	0.006*
TNF	$16.62\pm 4.98$	$9.39\pm 7.78$	<0.01*

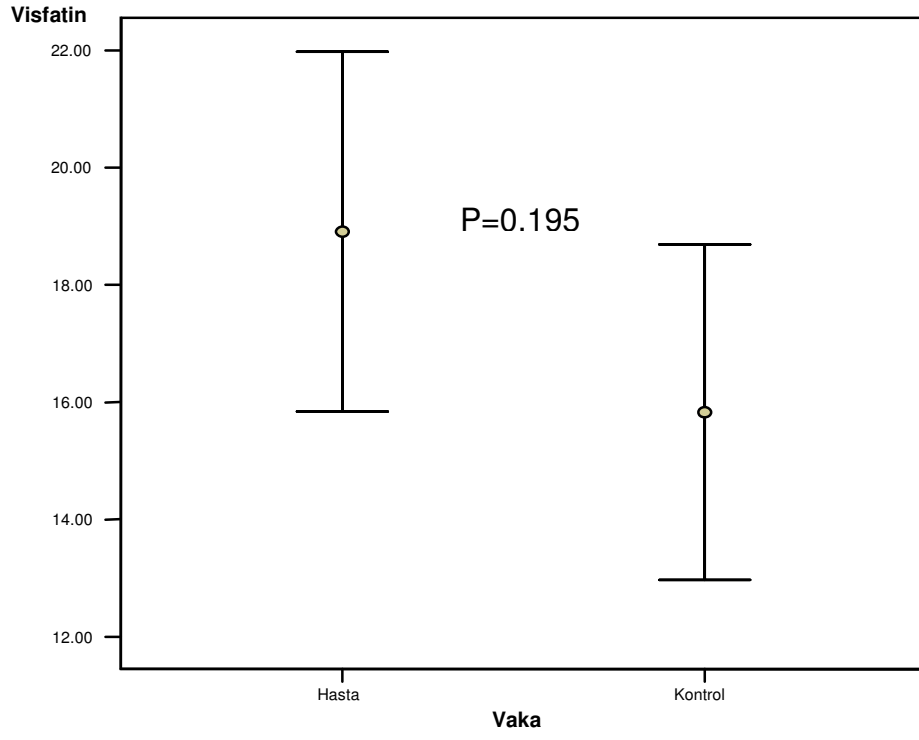
Aktif hastaların leptin düzeyleri inaktif hastalardan anlamlı derecede farklı değildi ( $8.4 \pm 11.9$  ve  $5.3 \pm 5.9$   $p=0.66$ ). Leptin/BMI değerleri de aktif ve inaktif hastalar arasında farklı değildi ( $0.30 \pm 0.34$  ve  $0.20 \pm 0.18$   $p=0.49$ ). (Şekil 4), (Tablo 6).



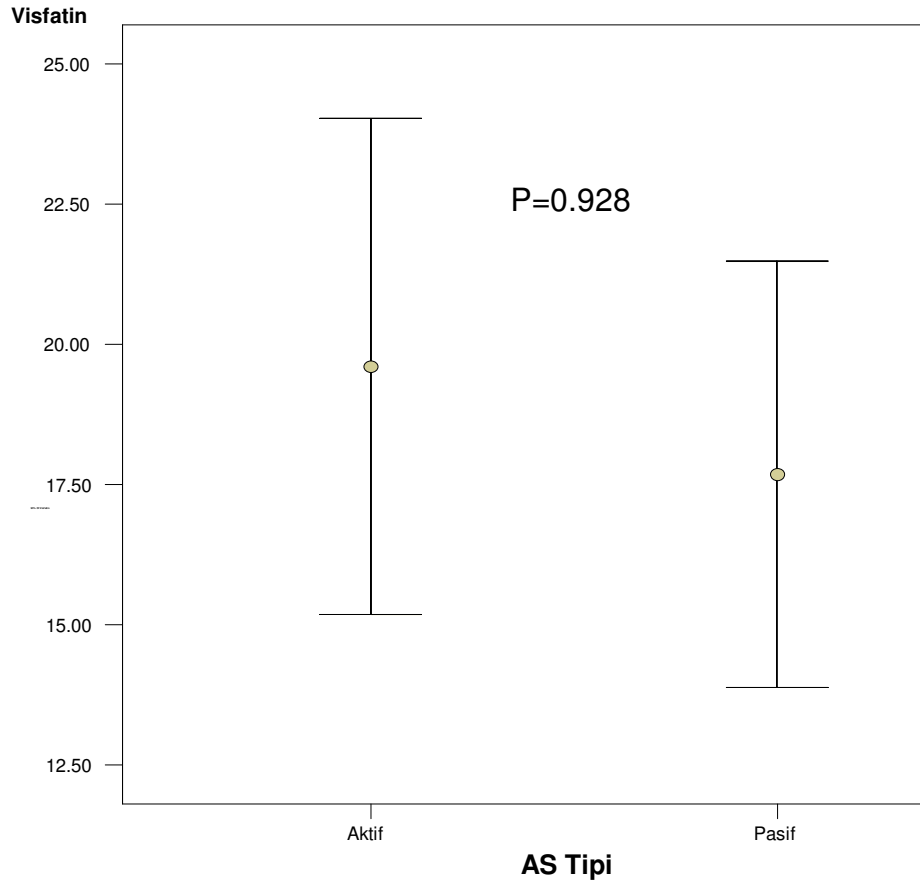
Şekil 4: Aktif-inaktif hasta leptin düzeyleri

#### 4.2.2. Visfatin

Hastalar ile kontrol grubu arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ( $18.9 \pm 10.8$  ve  $15.8 \pm 8.5$   $p=0.195$ ), (Şekil 5). Aktif hastaların visfatin düzeyleri inaktif hastalarinkinden anlamlı derecede farklı değildi ( $19.6 \pm 12.3$  ve  $17.7 \pm 7.6$   $p=0.928$ ), (Şekil 6).



Şekil 5: Hasta-kontrol visfatin düzeyleri



Şekil 6: Aktif-inaktif hasta visfatin düzeyleri

Tablo 6: Aktif ve inaktif hastalar arasındaki karşılaştırmalar (\*= p&lt;0.05)

	Aktif AS (n=34)	İnaktif AS (n=18)	p
Leptin	8.4±11.9	5.3±5.9	0.66
Leptin/BMI	0.30±0.34	0.20±0.18	0.49
Visfatin	19.6±12.3	17.7±7.6	0.92
ESH	25.5±26.6	17.3±11.5	0.18
CRP	22.5±33	19.9±3.3	0.28
TNF	18.48±4.60	13.12±3.66	<0.01*
PLT	294.6±101.4	263.6±47.8	0.14
BMI	24.0±6.2	24.7±4.5	0.56
BMD lomber	0.95±0.29	0.85±0.14	0.39
BMD femur	0.82±0.14	0.44±1.15	0.65
T skor lomber	-1.59±1.35	-1.77±1.38	0.65
T skor femur	-1.29±1.08	-1.16±1.04	0.93

#### 4.2.3. ESH, CRP, PLT ve TNF alfa

Hasta grubunun ESH değerleri kontrole göre anlamlı derecede yüksek saptandı (22.6±24.4 ve 21.7±2.6 p=0.007). Hastaların CRP değeri kontrole göre anlamlı derecede yüksekti (21.5±31.4 ve 3.5±0.5 p=0.006).

Aktif ve inaktif hastaların ESH ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (25.5±26.6 ve 17.3±11.5 p=0.18 ESH için; 22.5±33 ve 19.9±3.3 p=0.28 CRP için ).

Aktif hastaların PLT değerleri inaktif olanlardan farklı bulunmadı (294.6±101.4 ve 263.6±47.8 p= 0.14).

Kontrol grubuna göre AS'li hastaların TNF düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptandı (16.62±4.98 ve 9.39±7.78 p<0.01). Aktif hastaların TNF düzeyleri inaktif hastalarinkinden anlamlı derecede yüksek saptandı (18.48±4.60 ve 13.12±3.66 p<0.01).

#### 4.2.4. BMI

Hastalar ile kontrol grubu arasında BMI'lar açısından anlamlı fark yoktu ( $24.20 \pm 5.63$  ve  $24.56 \pm 2.21$   $p > 0.05$ ). Aktif ve inaktif hastalar arasında da BMI'lar açısından fark yoktu ( $24.0 \pm 6.2$  ve  $24.7 \pm 4.5$   $p = 0.564$ ).

#### 4.2.5. BMD

Aktif hastalığı olanlar ile inaktif hastalar arasında lomber ve femur boynu BMD ve T skorları açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.6. Sigara içenler ile içmeyenler arasında

Sigara içenler ile içmeyenler arasında ESH, CRP, leptin, visfatin değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tümü için  $p > 0.05$ ).

#### 4.2.7. Korelasyonlar

Serum leptin düzeyleri sadece BMI ile anlamlı ve güçlü bir korelasyon gösteriyordu ( $p < 0.001$   $r = 0.51$ ), (Şekil 7). Aynı korelasyon kontrol grubunda da mevcuttu ( $p = 0.002$   $r = 0.49$ ).

Visfatin düzeyi ile herhangibir klinik ya da laboratuvar inflamasyon parametresi arasında korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Visfatin düzeyleri sadece kalça T skor ve BMD ile anlamlı derecede negatif korole idi ( $p = 0.022$   $r = -0.40$ )

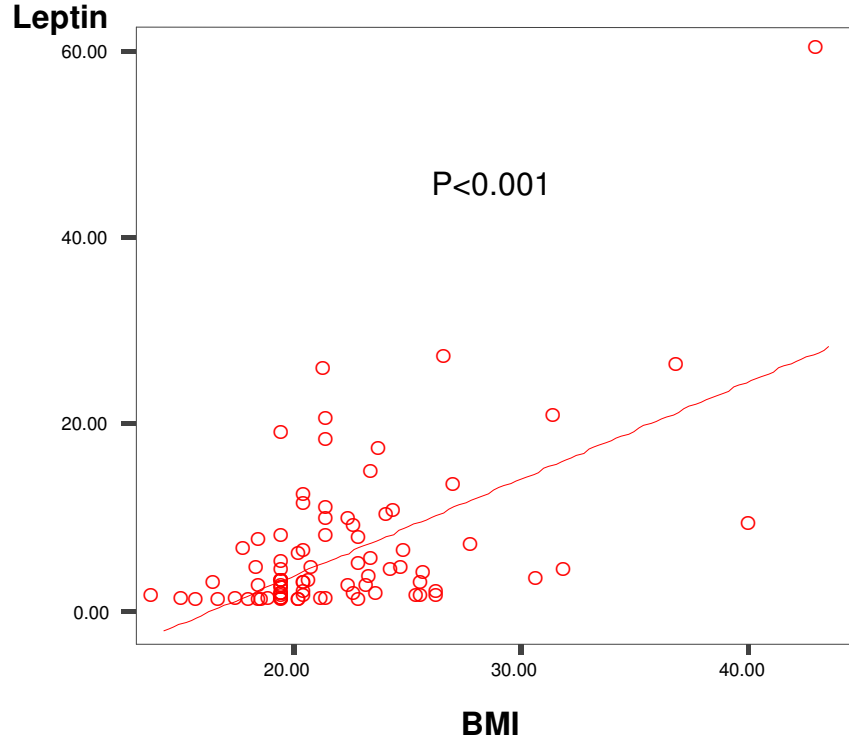
BASDAI ile ESH ( $p = 0.004$   $r = 0.4$ ) ve TNF ( $p < 0.001$   $r = 0.75$ ) arasında anlamlı ve güçlü korelasyon mevcuttu ancak CRP ile korelasyon yoktu ( $p = 0.08$   $r = 0.23$ ).

ESH ile BASDAI, WBC, CRP, PLT ve TNF arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ( $p < 0.01$   $r = 0.40$ ;  $0.40$ ;  $0.61$ ;  $0.42$ ;  $0.65$ ).

CRP ile sadece TNF, ESH ve WBC korole idi ( $p < 0.01$   $r = 0.44$ ;  $0.61$ ;  $0.52$ ).

TNF düzeyleri BASDAI, ESH, CRP, PLT ve WBC ile anlamlı korole idi ( $p < 0.01$   $r = 0.75$ ;  $0.65$ ;  $0.44$ ;  $0.31$ ;  $0.42$ ).

BMI ile hastalık süresi arasında korelasyon saptanmadı ( $p = 0.50$ ).



Şekil 7: Hasta grubu leptin–BMI korelasyon grafiği

## 5. TARTIŞMA

Leptin metabolizma ve iştahın düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir hormondur. Bunun yanında inflamasyon ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rolü olduğuna inanılmaktadır (6). Akut inflamatuvar uyarılara karşı leptin seviyesinin artışı deneysel olarak gösterilmiş (70,71), aksine kronik inflamatuvar durumlarda leptin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (73). Bu konu ile ilgili insanlarda yapılmış deneysel çalışma bulunmamakla birlikte septik şok, cerrahi gibi akut inflamasyon ile seyreden durumlarda leptin seviyelerinin arttığı bilinmektedir.

RA gibi kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda leptin seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (72-75). Yine RA'da leptin'in inflamasyon belirteçleri ile negatif korelasyonu gösterilmiştir (74). Eklem sıvısında leptin seviyeleri seruma göre düşük bulunmuş ve bu hastaların eklemlerinde hastalığın eroziv seyretmemesi leptinin RA'da eklemleri koruyucu etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır (75). Buna ters olarak osteoartritte leptin'in kırıldak incelmesine katkısı olduğu da gösterilmiştir (5).

Son zamanlarda AS hastalarında da leptin düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır ancak bu konuda literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bu çalışmalarda bu çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (5-7). Park (7), çalışmasında leptin düzeylerini hastalarda yüksek bulmuş, leptin'in antiinflamatuvar etkili bir sitokin gibi rol oynadığı ve inflamasyonu baskılamaya yönelik olarak arttığını ya da leptin'in inflamasyonu tetikleyen bir sitokin olduğunu öne sürmüşlerdir. Toussirot (5) ve Sarı (6) ise leptin düzeylerini hastalarda baskılanmış olarak bulunmuş ve bu durumun kronik inflamasyonla ilişkili olarak hastalarda yağ dokusunda azalmadan ileri geldiğini öne sürmüştür. Ancak AS hastalarında vücut kompozisyonunda değişiklik olduğu gösterilememiştir.



Sarı ve ark. (6), 2007 de 28 hasta ile yaptıkları çalışmada leptin seviyelerini AS hastalarında anlamlı derecede baskılanmış olarak bulmuşlar aynı zamanda CRP ve BASMI gibi inflamasyon parametreleriyle ters korole olduğunu göstermişlerdir. É.Toussiroto ve ark. (5)' nin 53 hasta ile yaptığı daha geniş bir çalışmada da leptin seviyeleri ve leptin/BMI değeri baskılanmış olarak bulunmuş ancak erkek ve kadın cinsi için ayrı ayrı incelendiğinde bu farkın sadece erkekler için geçerli olduğunu görmüşlerdir. Çalışmaya alınan kadın sayısının sadece 9 olması sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Buna karşılık Park ve ark.(7)'nin 42 hasta ile yaptığı benzer bir çalışmada leptin seviyeleri ve leptin/BMI seviyeleri kontrole göre anlamlı derecede yüksek saptanmış. Bizim çalışmamızda ise AS hastalarında leptin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı saptanmadı ( $7.2\pm 10.2$  ve  $5.4\pm 5.5$  ng/ml sırasıyla,  $p=0.726$ ). Yine aktif ve inaktif hastaların leptin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $8.4\pm 11.9$  ve  $5.3\pm 5.9$   $p=0.66$ ). Hastaların uzun süredir tedavi alıyor olmaları leptin düzeyleri açısından fark olmayışını ve TNF dahil diğer inflamasyon parametreleriyle ile korole olmamasını açıklayabilir. Bunun yanı sıra leptinin akut inflamatuvar uyarılara cevap olarak arttığı gösterilmiştir. Farelerde yapılan deneylerde inflamatuvar uyarıya sebep olan lipopolisakkarit (LPS) verilmesi leptin seviyelerini artırmıştır. Ancak proinflamatuvar sitokinlerle uzun süreli tedavilerin kronik inflamasyonda olduğu gibi düşük plazma leptin konsantrasyonuna sebep olabileceği öne sürülmüştür (4). AS'nin kronik inflamasyonla seyreden bir hastalık olması leptin düzeylerinin anlamlı derecede artmamasını açıklayabilir.

Leptin seviyelerinin yağ dokusu miktarından büyük ölçüde etkilenmesinden dolayı vücut yağ oranına göre ayarlanmış leptin düzeyleri (leptin/BMI oranı) karşılaştırıldı, ancak yine hastalarla kontrol grubu arasında farklı saptanmadı ( $0.27\pm 0.30$  ve  $0.26\pm 0.25$   $p=0.773$ ).

Sarı (6), çalışmasında leptin ile CRP ve BASMI arasında negatif korelasyon tespit etmişti. Toussiroto (5) ise çalışmasında hastalık aktivitesini yansıtan ESH, TNF alfa ve BASDAI ile anlamlı korelasyon saptamamıştır. Park (7) ise leptin ve leptin/BMI düzeylerinin TNF ve ESH ile korole olmadığını CRP ve BASDAI ile anlamlı korelasyonu olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda klinik olarak hastalık

aktivitesinin tespitinde kullanılan BASDAI'ye göre hastalığı aktif olanlar ile olmayanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $8,4 \pm 10,2$  ve  $5,3 \pm 11,9$   $p > 0,05$ ). Paralel olarak leptin ile BASDAI, ESH ve CRP ve TNF arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p > 0,05$   $r = -0,06$ ,  $-0,06$ ,  $-0,3$  ;  $-0,06$ ). Bizim çalışmamızda hastalar ile sağlıklı popülasyon arasında istatistiksel olarak anlamsız olan leptin farkı yanı sıra leptin seviyeleri ile inflamasyonun diğer göstergeleri olan ESH, CRP ve BASDAI arasında korelasyon saptanmaması leptin düzeyinin inflamasyon belirteci olarak kullanılmayacağını düşündürmektedir.

Serum leptin seviyesinin başlıca belirleyicisi yağ dokusu miktarıdır (3). Gerçekten de biz bu çalışmamızda leptin düzeyinin sadece vücut kitle indeksi ile anlamlı ve güçlü bir korelasyon gösterdiğini tespit ettik ( $p < 0,001$   $r = 0,52$ ). Aynı korelasyon kontrol grubu için de geçerliydi ( $p = 0,002$   $r = 0,49$ ). Daha önceki çalışmalarda da leptin ile BMI arasında güçlü ve kesin bir korelasyon saptanmıştır (5-7). Tüm bu sonuçlar birlikte yorumlandığında serum leptin düzeyinin sadece vücut yağ dokusu oranı ile ilişkili olduğu inflamasyon parametreleriyle adipokinler arasında açık bir ilişki olmadığı şeklide yorumlanabilir.

Sigara içiminin hastalık progresyonuna olumsuz etkileri bilinmektedir. Bizim çalışmamızda sigara içen hastalar ile içmeyenler arasında leptin ve visfatin ve TNF alfa düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $3,9 \pm 3,1$  ve  $8,6 \pm 4,2$   $p = 0,2$  leptin için ve  $19,7 \pm 7,4$  ve  $18,6 \pm 11,9$   $p = 0,26$  visfatin için). Ancak bu değerlendirmeyi sağlıklı yapabilmek için kesitsel bir çalışmadan ziyade hastaların uzun dönem takiplerini içeren prospektif çalışmalar düzenlemenin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Romatizmal hastalıklarda kilo kaybı görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir (6). Bu durumdan başta TNF olmak üzere artan proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak protein katabolizmasında artış, yağ mobilizasyonu ve negatif enerji dengesi sorumludur (6). Klasik örneği RA hastalarında görülen kilo kaybı ile tanınan romatoid kaşeksidir. Ancak RA'nın tersine AS hastalarında sağlıklı popülasyona göre vücut kompozisyonunda değişiklik olduğu bu güne kadar gösterilebilmiş değildir (76-81). Bizim çalışmamızda da hastalar ile kontrol grubu arasında BMI'lar açısından anlamlı fark saptanmadı ( $24 \pm 5,6$  ve  $24,5 \pm 2,2$

$p > 0.05$ ). Özellikle RA'da olmak üzere kaybedilen ağırlığın yağ dokusundan ziyade kas dokusundan olduğu gösterilmiştir (81). Ancak AS hastalarında kas kitlesinde azalma olduğu da gösterilememiştir (76-80). Sarı ve ark. (6) ise serilerinde sadece erkek hastalarda vücut yağ oranında azalma bulmuş, yağsız vücut kitlesi veya BMI'larda ise fark saptamamıştır. Toussirot ve ark. (77)'nin 2001 de 71 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların BMI'ları, yağ kitlesi ve kas kitlesi açısından sağlıklı kontrol grubu ile fark göstermediğini bulmuştur. Toussirot (5), 2007 de yaptığı 53 hastalık çalışmada da aynı sonuçlara ulaşmıştır. Buna karşılık Marcora ve ark.(81), 2006 da ortalama 20 yıl AS tanısı ile izlenen ve yaygın radyolojik değişiklikleri olan 19 hastada yaptığı çalışmada BMI de değişiklik olmadığı halde hastaların kas kitlesinde anlamlı derecede azalma olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama hastalık süresi  $10.90 \pm 8.39$  yıl idi ve hastalık süresi ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.50$ ). Sarı (6), çalışmasında bioelektrik impedans analizi ve cilt katlantı kalınlığını kullanmış, Toussirot (77), ise DEXA yöntemini kullanmıştır. Bizim çalışmamızda ise vücut yağ oranını değerlendirmek için BMI kullanılmıştır. Sonuçlardaki bu farklılıklar kullanılan yöntem, ölçüm yeri ve hasta popülasyonları arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Nitekim kullanılan yöntem yanı sıra gövde üzerinde yapılan ölçümler kifozdan etkilenmekte, bunun yerine ekstremitelerden kas kitlesi ölçümü yapılmasının daha yararlı olduğu düşünülmektedir (81). Vücut kompozisyonunun yağsız vücut kitlesi, vücut yağ miktarı, cilt katlantı kalınlığı gibi daha özgül değerlendirme yöntemlerinden birinin kullanılmamış olması bizim çalışmamızın sonuçlarını kısıtlayan bir sebep olabilir.

Doku hasarı ve inflamasyona karşı vücutta akut faz yanıtı denilen reaksiyonlar gerçekleşir. Bu reaksiyonda bazı proteinlerde artış bazılarında azalma görülür. İnflamasyona karşı oluşan yanıtta en sık kullanılan belirteçler serum CRP düzeyi ve fibrinojen artışını yansıtan ESH'dir. Romatizmal hastalıkların tanı ve izleminde de ESH ve CRP'den çok sık olarak faydalanılmaktadır. Ankilozan spondilit hastalarında ESH ve CRP değerlerinin diğer birçok romatizmal ve nonromatizmal inflamasyondakilere oranla aşırı artışlar göstermediği uzun zamandan beri bilinmektedir (43). Ankilozan spondilit

hastalarında ESH ve CRP de hafif yükselmeler saptanmakta ancak inflamasyonun derecesini yeterince yansıtmamaktadır (43). 2004 de Yıldırım (82) ve ark 20 AS'li hasta ile yaptığı çalışmada ESH ve CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmış ( $p=0.01$  ve  $p=0.001$  sırasıyla) ve CRP ile BASDAI arasında anlamlı korelasyon saptamışlar ( $p<0.005$   $r=0.55$ ) ancak ESH ile aynı korelasyon saptanmamış. Özgöçmen ve ark.(83)'nin 2006 da yaptığı 28 hastalık seride ESH ve CRP periferik eklem tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş ( $p=0.02$  ve  $0.006$  sırasıyla) ancak aktif hastalığı olanlarla inaktif AS hastaları arasında ESH ve CRP açısından anlamlı fark saptanmamış. Sarı, Park ve Toussirot (5-7) çalışmalarında ESH ve CRP'yi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda AS'li hastalarda kontrol grubuna göre ESH ve CRP anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.002$  ve  $p<0.001$  sırasıyla). BASDAI ile ESH arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ( $p=0.004$   $r=0.4$ ) ancak CRP ile korelasyon yoktu ( $p=0.08$   $r=0.23$ ). ESH ile CRP arasında anlamlı ve güçlü bir korelasyon mevcuttu ( $p<0.001$  ve  $r=0.6$ ). ESH'nin BASDAI ile anlamlı korelasyonu mevcut olması hastalığın aktivitesini yansıtmakta ESH nin kıymetli olduğunu ve hastalar ile sağlıklı popülasyonu ayırmada yararlı olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin ise hastalar ile sağlıklı popülasyonu ayırmada faydalı olduğu söylenebilir ancak bizim çalışmamızda aktif hastalığı olanlarla inaktif AS olanlar arasında da hem ESH hem de CRP açısından fark saptanmadı ( $25.5\pm 17.5$   $p>0.05$  ESH için ve  $22.5\pm 8.8$  ve  $19.9\pm 3.3$   $p>0.05$  CRP için ). Çalışmamızda BASDAI ile CRP arasında korelasyon saptanmadı ancak sonuçları değerlendirirken hastaların büyük kısmının antinflamatuar tedavi (hastaların %34'ü SLZ+MTX+antiTNF almaktaydı, %40'ı SLZ ya da SLZ+MTX almaktaydı, %15'i ise tedavi almıyordu) almakta olduğu göz önüne alınmalıdır.

TNF alfa esasen makofajlardan salınan ve gram negatif septik şoktan sorumlu tutulan bir sitokindir. AS'de sakroiliak biyosi örneklerinde lokal olarak TNF alfa'nın aşırı yapıldığı kesin olarak gösterilmiştir (1) ve anti TNF tedavilerden de hastaların dramatik fayda görmeleri patogeneizde TNF alfa'nın önemli rol oynadığını göstermektedir. Sadece lokal üretim söz konusu olmayıp hastaların serumlarında da TNF değerlerinin hastalık aktivitesi ile de korole

olarak artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1). Toussirot (5) çalışmasında TNF alfa düzeylerini AS hastalarında yüksek bulmuş ancak kontrol grubu ile arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı saptamamış ( $3.9 \pm 1.3$  ve  $1.7 \pm 5.1$   $p > 0.05$ ). Yine TNF alfa ile BASDAI, ESH ve CRP arasında korelasyon saptamamış. Hastalarda leptin düzeyini baskılanmış bulmasına rağmen TNF ile arasında korelasyon saptamamış. Park (7) ise TNF'yi hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuş ( $17.3 \pm 6.3$  ve  $7.1 \pm 2.8$   $p < 0.001$ ), leptin ve leptin/BMI değeri ile TNF arasında korelasyon tespit etmemişler. TNF, klinik ve laboratuvar parametrelerle korole bulunmamış (BASDAI, ESH, CRP). Bal ve ark. (84) 2007 de yaptıkları 70 hastalık geniş çalışmalarında TNF alfa'yı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar ( $76.5 \pm 97.4$  ve  $36.7 \pm 24.7$   $p = 0.0257$ ), TNF ile ESH yi anlamlı korole bulurken CRP ile korelasyon tespit etmemişler ( $p = 0.0258$  ve  $0.156$  sırasıyla). Hastalık süresi ve BASDAI ile TNF arasında ilişki saptanmamış. Bizim çalışmamızda da hastalık süresi ile TNF arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Chao (85) ise çalışmasında periferik mononükleer hücrelerin stimülasyonu ile elde edilen sitokin yanıtını incelemiş, aktif hastalığı olan hastaların TNF değerini hem inaktif hastalığı olanlardan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuş ve BASDAI ile TNF düzeylerini anlamlı korelasyon gösterdiğini tespit etmiş ( $p < 0.05$ ). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuna göre AS'li hastaların TNF düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptandı ( $16.62 \pm 4.98$  ve  $9.39 \pm 7.78$   $p < 0.01$ ). Aktif hastalar ile inaktif olanlar arasında da TNF düzeyleri aktif hastalığı olanlarda çok daha yüksekti ( $18.48 \pm 4.60$  ve  $13.12 \pm 3.66$   $p < 0.01$ ). TNF düzeyleri ile leptin ve visfatin arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p = 0,6$  ve  $0,9$  sırasıyla). TNF düzeyi ile BASDAI, PLT ve CRP ve ESH arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $p < 0.05$  tümü için ve sırasıyla  $r = 0.75$ ;  $0.31$ ;  $0.44$ ;  $0.65$ ) ancak BMI ile korelasyon yoktu ( $p = 0.7$ ). Bu sonuçlara göre TNF alfa'nın hastalık patogenezinde önemli role sahip olduğu yüksek TNF alfa düzeylerinin aktif hastalıkla ilişkili olduğu söylenebilir. TNF, ESH, CRP ve BASDAI gibi aktivite göstergeleri ile leptin ve visfatin arasında herhangi bir ilişki saptanmaması leptin ve visfatin'in inflamasyon ile açık şekilde ilişkili olmayabileceğini telkin etmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda TNF düzeyleri AS hastalarında

yüksek bulunmuş buna karşılık klinik ve biyokimyasal inflamasyon kriterleriyle ilişkisinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıklar sitokin ölçümlerinin zorluğundan, kısa yarı ömürlerinden, ELİSA ölçümlerindeki farklılıklardan ve inflamasyon düzeyi ile olan karmaşık ilişkisinden kaynaklanabilir.

Visfatin varlığı son yıllarda anlaşılan ve yağ dokusundan salınan bir adipokindir. Nötrofil apoptozunu önlediği ve NFkB aktivasyonu yoluyla inflamasyonda rol aldığı bilinmektedir (8). Ayrıca monositlerden IL-6 salınımını artırdığı gösterilmiş olup CRP'nin karaciğerde yapımını indükleyen IL-6 artışı nedeniyle visfatin'in CRP yapımını artırabileceği speküle edilmiştir. Ancak visfatin ile CRP arasında açık bir ilişki gösterilememiştir (86). Bizim çalışmamızda da visfatin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.76$   $r=0.03$ ). AS hastaları ile kontrol grubu arasında visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $18.9\pm 10.9$  ve  $15.8\pm 8.5$   $p=0.195$ ). Aktif hastalarla pasif hastalar arasında da visfatin düzeyleri açısından fark yoktu ( $19.6\pm 12.3$  ve  $17.7\pm 7.6$   $p=0.92$ ). Visfatin, öncü B hücre artırıcı faktör olarak da bilinir. Visfatin salınımının nötrofil apoptozunu önlediği ve aktive nötrofilleri artırdığı gösterilmiştir (86). Aynı zamanda visfatin düzeylerinin hayvanlarda akut akciğer hasarı ve inflamatuvar barsak hastalığında arttığı gösterilmiştir (86). Yine visafatin geninde tek nükleotid polimorfizminin visfatin gen expresyonunu azalttığı ve akut akciğer hasarına eğilim yarattığı gösterilmiştir. Bütün bunlar visfatin düzeylerinin kronik inflamasyondan ziyade akut inflamasyon durumlarında değiştiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda visfatin düzeylerinin kalça BMD ve T skorlarıyla anlamlı ters korelasyon gösterdiği tespit edildi ( $p=0.022$   $r=-0.40$ ).

AS'de osteoporoz görülebilen bir komplikasyondur ve henüz sindezmozitlerin oluşmadığı hastalığın erken dönemlerinde bile tespit edilebilir (87). Bu nedenle AS hastalarında özellikle vertebral çökme kırıkları sık görülür. Osteoporozun sebebi ankiloza bağlı hareket kısıtlanması, kullanılan gerek steroid gerekse nonsteroid ilaçlar ve artan inflamatuvar sitokinler olduğu düşünülmektedir (77). Bununla birlikte AS'de osteoporozun etyolojisi halen açık bir şekilde anlaşılamamıştır. Son zamanlarda AS'de kemik döngü hızının artmış

olduğu ve kollajen yıkım ürünlerinin arttığı özellikle aktif hastalığı olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (77).

Toussiro (77) ve ark yaptığı çalışmada erken AS olan 71 hastanın hem lomber hem de femur boynu ortalama BMD değerleri ve T skorları kontrol grubu hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Daha önceki çalışmalarla paralel olarak (77) hiçbir bölgenin BMD değerleri hastalık aktivite indeksleri olan ESH, CRP ve BASDAI ile anlamlı korelasyon göstermemiş. Bunun sebebi olarak BMD nin uzun dönemde değişen bir parametre olması ve inflamasyon parametrelerinin daha hızlı değişimler göstermesi ile açıklanmaya çalışılmıştır (77). Hastalık süresi ile sadece femur boynu BMD değerleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş. Ancak daha önceki çalışmalarda hastalığın erken dönemlerinde de anlamlı derecede osteoporoz olabileceği gösterilmiş ve kronisitenin bu durum üzerine etkili olmadığı düşünülmüştür (77).

AS hastalarında total BMD ölçümlerinin azalmış olduğu gösterilmiştir ve kemik mineral kaybının sadece belirli bölgelerde değil tüm vücut kemiklerinde görüldüğü bilinmektedir (77). Buna karşılık yağ dokusu ve kas dokusu oranlarında değişiklik olmaması hastalığın esasen kemik dokusunu etkilediği yumuşak dokular üzerine önemli etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (77).

Maillefert ve ark. (87) yaptığı prospektif çalışmada 2 yıllık takip sonunda hastaların vertebra BMD'leri arasında anlamlı değişiklik saptanmazken ( $0.963 \pm 0.15$  den  $0.97 \pm 0.15$  g/cm<sup>2</sup> ye değişim  $p=0.23$ ) femur boynu BMD'leri anlamlı derecede azalma göstermiştir ( $0.833 \pm 0.12$  den  $0.82 \pm 0.12$  g/cm<sup>2</sup> ye  $p=0.006$ ). BMD deki değişim oranı ESH, CRP ve BASDAI ile ilişkili bulunmamış. Bizim çalışmamızda ise aktif hastalığı olanlar ile inaktif hastalar arasında lomber ve femur boynu BMD ve T skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Femur boynu BMD değerlerinin hastalık süresi ile anlamlı negatif korelasyonu ( $p=0.03$   $r=-0.37$ ) mevcutken visfatin değeri ile de anlamlı negatif korelasyonu mevcuttu ( $p=0.02$   $r=-0.40$ ). Femur boynu T skorlarının da visfatin ( $p=0.02$   $r=-0.40$ ) ve ESH ile negatif korelasyonu ( $p=0.03$   $r=-0.36$ ) mevcuttu. BMD ve T skorlarının BASDAI, CRP ile ilişkisi saptanmadı. Visfatin, NFkB'yı direkt olarak aktive edebilen bir faktördür (86). Gerek östrojen çekilmesine bağlı gerekse inflamasyon ile ilişkili osteoporozun etiyopatogenezinde ortak olan

nokta NFkB'nin RANKL, TLR gibi aktivatörlerle aktive edilmesidir (88). NFkB aktivasyonu osteoklast diferansiasyonunu ve proliferasyonunu uyarır. Bu bilgiler ışığında visfatin'in osteoporozun etyopatogenezinde rol aldığı söylenebilir ancak bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarla paralel olarak femur boynunda daha hızlı yoğunluk kaybı olduğu ancak bunun hastalık aktivitesinden ziyade hastalık süresi uzadıkça arttığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak lomber vertebralarda meydana gelen ankiroz ve yeni kemik oluşumları lomber vertebralarda yoğunluk kaybının beklenenden az olmasını açıklayabilir. Ayrıca sonuçlardaki farklılıklar hastaların almakta olduğu steroid ve nonsteroid ilaçlar ile fiziksel aktivite düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda hastalık aktivite belirteçleri olan ESH ve CRP'nin literatür ile de uyumlu olarak Ankilozan Spondilit hastalarında artmış olduğunu buna karşılık plazma leptin ve visfatin değerlerinin AS hastalarında anlamlı derecede farklılık göstermediğini, inflamasyon belirteçleri ile de açık bir ilişkisi bulunmadığını gördük. Yine çalışmamızda AS hastalarının vücut kompozisyonunda literatür bilgileriyle de uyumlu olarak değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Leptin değerlerinin sadece vücut yağ oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca visfatin değerlerinin osteoporoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak AS hastalarında hastalık aktivitesinin pratikte değerlendirilmesinde halen en anlamlı belirteç olarak ESH, CRP ve BASDAI'nin kullanılması önerilebilir. TNF düzeylerinin hastalık aktivitesini çok iyi yansıtmasına rağmen rutin kullanım için pahalı ve zahmetli bir yöntem olması bu amaçla kullanımını sınırlamaktadır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Braun j, Sieper J. Ankylosing Spondylitis, *Lancet* 2007; 369: 1379-90
2. Fantuzzi G., Adipose tissue, adipokines, and inflammation., *J.Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):911-9
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM.* 1996; 334:292-295.
4. Palmer G, Gabay C., A role for leptin in rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):913-5.
5. Toussiroot E, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huédé G, Saas P et al. adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism.* 2007 Oct;56(10):1383-9.
6. Ismail Sarı, Tevfik Demir, Leyla Didem Kozacı, Servet Akar, Tülay Kavak, Merih Birlik ve ark. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis, *JCR.*(2007) 26:1427–1432.
7. M.C Park, S.W Lee, S.T Choi, Y.B Park, S.K Lee, Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis, *Scand J Rheumatol* 2007;36:101–106.
8. Kenji Oki, Kiminori Yamane, Nozomu Kamei, Hideki Nojima and Nobuoki Kohno, Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance, *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Nov;67(5):796-800.
9. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1823–28.
10. Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F, Chou CT. Spondyloarthropathies in eastern Asia. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13:285-90
11. Khan MA., HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol.*1995; 7:263-9.
12. May E, Dulphy N, Frauendorf E, Duchmann R, Bowness P, Lopez de Castro JA, et al. Conserved TCR beta chain usage in reactive arthritis; evidence for selection by a putative HLA-B27-associated autoantigen. *Tissue Antigens.* 2002; 60:299-308.

13. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137–40.

14. Poole AR. The histopathology of ankylosing spondylitis: are there unifying hypotheses? *Am J Med Sci.* 1998; 316: 228–33.

15. Khare SD, Hansen J, Luthra HS, David CS. HLA-B27 heavy chains contribute to spontaneous inflammatory disease in B27/human beta2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *JCI.* 1996; 98:2746-55.

16. Khare SD, Luthra HS, David CS. Animal models of human leukocyte antigen B27-linked arthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998; 24:883-94.

17. Colbert RA., HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum?. *Mol Med Today.* 2000; 6:224-30.

18. Gu J, Rihl M, Märker-Hermann E, Baeten D, Kuipers JG, Song YW, et al. Clues to pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles. *J Rheumatol.* 2002; 29:2159-64.

19. Tani Y, Tiwana H, Hukuda S, Nishioka J, Fielder M, Wilson C, et al. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24:109-114.

20. Hermann E, Sucke B, Droste U, Meyer zum, Buschenfelde KH, Klebsiella pneumoniae-reactive T cells in blood and synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis. Comparison with HLA-B27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid T cell clones. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:1277-82.

21. Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R, Möttönen T, Lahesmaa R, Probst P, et al. Persistence of Yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica O:3 infection with or without reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:855-62.

22. Kapasi K, Inman RD. ME1 epitope of HLA-B27 confers class I-mediated modulation of gram-negative bacterial invasion. *J Immunol.* 1994; 153:833-40.

23. Laitio P, Virtala M, Salmi M, Pelliniemi LJ, Yu DT, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular survival of Salmonella enteritidis in human monocytic cells. *Eur J Immunol.* 1997; 27:1331-38.

24. Penttinen MA, Heiskanen KM, Mohapatra R, DeLay ML, Colbert RA, Sistonen L, et al. Granfors K. Enhanced intracellular replication of Salmonella enteritidis in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on

glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2255-63.

25. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:316-21.

26. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P., An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol.* 2001; 28:2155-9.

27. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, 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.

28. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:534-7.

29. Shichikawa K, Tsujimoto M, Nishioko J. Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis. In: *Advances in Inflammatory Research Volume 9: The Spondyloarthropathies*, Ziff, M, Cohen, SB (Eds), Raven Press, New York 1985.

30. Baron M, Zendel I., HLA-B27 testing in AS: An analysis of the pre-testing assumptions. *J Rheumatol.* 1989; 16:631

31. 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.

32. Kuzis S, Ward MM. Ankylosing spondylitis in women: Gender differences in the relationship between physical limitations and functional disability (abstract). *Arthritis Rheum.* 1994; 37(Suppl): 267.

33. Ostensen, M, Ostensen, H. Ankylosing spondylitis-the female aspect. *J Rheumatol.* 1998; 25:120.

34. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournié B. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine* 2004; 71:557-62

35. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54:128-30.

36. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *JCR*.1995; 14:224-6.
37. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51:652-4
38. Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, Zouari R, Ayed M, Gharbi T, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1992; 19:913-6.
39. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1538-41.
40. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, Poch E, Torras A, Muñoz-Gomez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1993; 20:1613-5.
41. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2319-24.
42. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol*. 2005; 32:1290-8.
43. Edward D. Harris, JR., Ralph C. Budd. *Kelley Romatoloji: (Çev.Tansu Arasil)*, 7. Baskı, Güneş Kitabevi 2006, No:2 1131-32
- 44 Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:535-43.
45. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:569-78.
46. Klauser A, Bollow M, Calin A, Frauscher F, Kainberger F, Moncayo R, et al. Workshop report: clinical diagnosis and imaging of sacroiliitis, Innsbruck, Austria, october 9, 2003. *J Rheumatol*. 2004; 31:2041-7
47. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:730-4.

48. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fasti imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:1039-45.

49. Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?. *J Rheumatol.* 2007; 34:110-6.

50. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:535-43.

51. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110:1696-703.

52. Alaranta H, Luoto S, Kontinen YT. Traumatic spinal cord injury as a complication to ankylosing spondylitis. An extended report. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:66-8.

53. Lehtinen K, Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52:174-6.

54. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Fored M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1184-7.

55. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1205-15.

56. Ward, MM. Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: Do nonsteroidal antiinflammatory drugs do more than treat symptoms?. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1634-6

57. 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.

58. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, 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.

59. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:1218-20.

60. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:529-36.

61. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2325-9.

62. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2000; 29:160-2.

63. 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.

64. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, 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.

65. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanism of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004;53: 2735-40.

66. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, Kim CC, Sutton P, Lee A, Protective immunity against *Helicobacter* is characterized by a unique transcriptional signature. *PNAS*. U.S.A. 2003;100:12289-94.

67. Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Towards a proinflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:944–950

68. Singer G, Granger DN., Inflammatory Responses Underlying the Microvascular Dysfunction Associated with Obesity and Insulin Resistance, *Microcirculation*. 2007;14(4-5):375-87. Review.

69. Fantuzzi G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 115:911–9.

70. van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *JCEM*. (2002); 87(2):758–763 (Feb)

71. Perfetto F, Tarquini R, Simonini G, Bindi G, Mancuso F, Guiducci S et al. Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis.* 2005 ;64(1):149–152.

72. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchen M., Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism.* 1999;48:745-8.

73. Popa C, Netea MG, Radstake TRDS, Van Riel PL, Barrera P, Van der Meer JWM. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1195-8.

74. Toussirot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Aubin F, Cédoz JP, Wendling D. Relationship between growth hormone, IGF-I–IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:120-5.

75. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:952-6.

76. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:2205–9.

77. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurement and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001;40:882–8.

78. Carter R, Riantawan P, Banham SW, Sturrock RD. An investigation of factors limiting aerobic capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Respir Med.* 1999;93:700–8.

79. Giltay EJ, van Scaardenburg D, Gooren LJ, Kostense PJ, Dijkmans BA. Decreased serum biochemical markers of muscle origin in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:541–5.

80. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2001;28:547–9.

81. Marcora S, Casanova F, Williams E, Jones J, Elamanchi R, Lemmey A. Preliminary evidence for cachexia in patients with well-established ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Nov;45(11):1385-8. Epub 2006 Apr 7

82. Yıldırım K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing



Spondylitis Index in patients with Ankylosing Spondylitis, SMJ. 2004 Apr;97(4):350-3.

83. Salih Özgöçmen, Ahmet Gödekmerdan, Fatma Özkurt-Zengin, Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis, Joint Bone Spine. 74 (2007) 249-253

84. Bal A, Ünlü E, Bahar G, Aydoğ.E, Ekşioğlu E, Yorgancıoğlu R, Comparison of serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis, JCR.(2007) 26: 211–215.

85. Chung-Tei Chou, An-Ping Huo, Hsiao-Ning Chang, Chang-Youh Tsai, Wei-Sheng Chen, and Hon-Pin Wang, Cytokine Production from Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Ankylosing Spondylitis and Their First-Degree Relatives, Archives of Medical Research. 38 (2007) 190-195

86. Kenji Oki, Kiminori Yamane, Nozomu Kamei, Hideki Nojima and Nobuoki Kohno, Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance, Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Nov;67(5):796-800. Epub 2007 Jul 18.

87. J. F. Maillefert, L. S. Aho, A. El Maghraoui, M. Dougados and C. Roux, Changes in Bone Density in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Two-Year Follow-Up Study, Osteoporos Int. (2001) 12:605–609

88. Gregory R. Mundi, Osteoporosis and inflammation. Nutr Rev. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S147-51. Review.

## EK 1

### • BASDAI

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

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



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



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



**EK-2****BASFİ**

Geçen hafta boyunca aşağıda belirtilen işleri yaparken ne derece zorlandığınızı çizgi üzerinde işaretleyiniz.

Çizgi işi yapmaktaki zorluk derecesini göstermektedir. Belirtilen işi kolaylıkla yapabiliyorsanız çizginin başını, hiç yapamıyorsanız çizginin sonunu işaretleyiniz. İş yaparkenki zorlanma derecesine göre çizgi üzerindeki uygun noktayı işaretleyiniz. Bir işi yaparken yardımcı cihaz kullanıyorsanız 'yardımla' yapıyorsunuz demektir.

**1)Yardımsız çorap giymek**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**2) Belinizden öne eğilerek yerden kalemi yardımsız almak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**3)Yardımsız yüksek bir rafa uzanmak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**4) Kolluksuz bir sandalyeden tutunmadan kalkmak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**5) Sırtüstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**6) Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**7) Tutunmadan veya yardımcı cihaz (baston gibi) kullanmadan 12-15 basamak**

(1 kat) çıkmak (her basamağı tek adımla çıkmak)

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**8) Gövdenizi çevirmeden omuzunuzdan geriye bakmak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**9) Bedenen çalışmak (egzersiz, spor, ev işleri,bahçe işleri yapmak gibi.)**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum

**10) Evde veya işte günlük işlerin tamamını yapmak**

\_\_\_\_\_

kolaylıkla yapıyorum yapamıyorum