

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**SPONDİLOARTRİT TANILI HASTALARDA  
JENKINS UYKU ÖLÇEĞİ İLE DEĞERLENDİRİLEN  
UYKU KALİTESİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra TAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Timur PIRILDAR

Manisa 2020

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**SPONDİLOARTRİT TANILI HASTALARDA  
JENKINS UYKU ÖLÇEĞİ İLE DEĞERLENDİRİLEN  
UYKU KALİTESİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra TAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Timur PIRILDAR

Manisa 2020

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama s¼recim boyunca tezimin yazımında ve değerlendirmesinde bilgi ve tecr¼beleri ile bana ışık tutan danıőman hocam Prof. Dr. Timur Pırıldar'a, İstatistik Bölümü'ndeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a, Romatoloji uzmanı Dr. Menice Güler Ően'e, romatoloji poliklinik çalışanları sayın Necmiye Acar ve Dilber Tezcan'a, tez hazırlama süreci boyunca romatoloji polikliniğinde çalışan değerli asistan arkadaşlarım ve intern doktorlarımıza, 6 yıllık tıp eğitimim ve 4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini benden esirgemeyen canım annem Suna Taş'a, kıymetli babam Abdurrahman Taş'a, bu zorlu süreci destekleriyle kolaylaőtıran, asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, dostluk ve uyum içinde çalıştığımız değerli asistan doktor arkadaşlarıma gön¼lden teőekk¼rü bir borç bilirim.

**Dr. Semra TAŞ**

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ .....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyopatogenez .....	4
2.3. Sınıflandırma Kriterleri .....	8
2.4. Klinik .....	13
2.5. Fizik Muayene.....	20
2.6. Görüntüleme .....	22
2.7. Laboratuvar.....	25
2.8. Değerlendirme ve İzlem .....	26
2.9. Tedavi .....	28
2.9.1. Medikal Tedavi.....	28
2.9.2. İlaç Dışı Tedaviler .....	32
2.10. Uyku Bozuklukları .....	33
I. GEREÇ VE YÖNTEM .....	38
II. BULGULAR.....	40
III. TARTIŞMA .....	53
IV. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	56
V. ÖZET .....	57
VI. SUMMARY .....	58
VII. EKLER.....	60
VIII. KAYNAKLAR.....	61

## KISALTMALAR

ACR	: American Collage of Rheumatology
ANA	: Antinükleer Antikor
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
AxSpA	: Aksiyel SpA
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFİ	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonellik İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BMD	: Bone Mineral Density
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CASPAR	: Classification criteria for psoriatic arthritis
CRP	: C-reaktif protein
DMARDS	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
DSM IV	:The Diagnostic and Statistical Manual of MentalDisorders
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
eSpA	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit
ESSG	: European Spondyloarthtopathy Study Group
EULAR	: European League Against Rheumatism
HLA B27	: Human Leukocyte Antigen
Ig A	: İmmünoglobulin A
IL23R	: İnterlökin-23 reseptörü
IBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NREM	: Non Rapid Eye Movement

NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PsA	: Psöriatik Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
SpA	: Spondiloartritler
SS	: Standart sapma
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
USG	: Ultrasonografi
uSpA	: Ayrım yapılamayan spondiloartritler
VAS	: Görsel analog skala



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Modifiye New York Kriterleri 1984 .....	9
Tablo 2.2. SpA Tanısında AMOR Kriterleri. ....	10
Tablo 2.3. ESSG Sınıflama Kriterleri.....	11
Tablo 2.4. ASAS Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri. ....	12
Tablo 2.5. ASAS Periferik SpA Sınıflama Kriterleri .....	12
Tablo 2.6. Moll ve Wright'ın Psöriatik Artrit Sınıflaması.....	16
Tablo 2.7. Psöriatik Artrit İçin CASPAR Kriterleri. ....	17
Tablo 2.8. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması ICSD-3.....	37
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	41
Tablo 4.2. Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 4.3. Hastaların Klinik Özellikleri.....	43
Tablo 4.4. Hastaların Kullandığı İlaçlara Göre Total JSEQ Skorları.....	43
Tablo 4.5. Kadın ve Erkek Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması ...	44
Tablo 4.6. Anti Tnf Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Klinik Özellikleri .....	45
Tablo 4.7. BASDAİ Düzeylerine Göre Hastalık Aktivesi Normal ve Yüksek Olan Hastaların Klinik Özellikleri.....	46
Tablo 4.8. Asdas Crp Düzeylerine Göre Hastalık Aktivesi Normal ve Yüksek Olan Hastaların Klinik Özellikleri .....	47
Tablo 4.9. Asdas Sedim Düzeylerine Göre Hastalık Aktivesi Normal ve Yüksek Olan Hastaların Klinik Özellikleri. ....	48
Tablo 4.10. İyi Uyuyan ve Kötü Uyuyanların Hasta Özelliklerine Göre Ki-kare Testi İle Kıyaslanması .....	50
Tablo 4.11. İyi Uyuyan ve Kötü Uyuyanların Hastalık Parametreleri Açısından Ki-kare Testi İle Kıyaslanması.....	52
Tablo 4.12. İyi ve Kötü Uyuyan Hastaların İlaç Kullanımına Göre Kıyaslanması .....	52
Tablo 4.13. İyi ve Kötü Uyuyan Hastaların Anti-Tnf Ajan Kullanımına Göre Kıyaslanması.. .....	53

## I. GİRİŞ

Spondiloartritler (SpA) omurga, periferik eklem ve eklem çevresi dokuların inflamasyonu ile karakterize, ortak genetik, epidemiyolojik, klinik ve radyolojik özelliklere sahip; öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, eklem dışı organ tutulumunun da eşlik ettiği heterojen bir hastalık grubudur. SpA' lar ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit (eSpA), reaktif artrit (ReA) ve ayırım yapılamayan SpA (uSpA) yada ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society ) önerisi ile aksiyel SpA (axSpA) ve periferik SpA olarak sınıflandırılan, fenotipleri farklı fakat birbirleriyle ilişkili hastalıklardır (1).

Yapılan çalışmalara göre spondiloartrit tanılı hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda uyku bozukluğu görülür. Hastalık aktivitesi, uyku kalitesi üzerinde önemli etkiye sahip olan faktörlerdendir. Bazı çalışmalarda hastalık aktivitesinin artışı ve fonksiyonelliğin azalması ile uyku bozukluğu arasında önemli bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Uyku kalitesi ve bozuklukları birçok ölçekle değerlendirilebilir. Hastanın kendi uyku kalitesini değerlendirebildiği testler hem daha ekonomik hem daha çok uyum sağlanabilen testlerdir. İnsomnia severity index (ISI), Pittsburg uyku kalitesi ölçeği (PSQI), Pittsburg sleep diary (PSD), medical outcomes study (MOS) uyku kalitesini değerlendirmede kullanılan başlıca testlerdir. Bizim çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek amacı ile son bir aylık uyku kalitesinin subjektif bir göstergesi olarak kullanılan, AS ve PSA hastalarında Türkçe versiyonu geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan Jenkins uyku ölçeği (JSEQ) kullanıldı (2).

Uyku bozukluklarının tanı ve tedavisi hastada fonksiyonel durumu, ağrı şiddetini ve yaşam kalitesini düzeltebileceği gibi, benzer şekilde romatolojik



hastalığın uygun tedavisi hastanın yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasitesini, uyku durumunu ve ağrı şiddetini düzeltebilir. Bu nedenle bu hasta grubunda uyku bozukluğu ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi değerlendirilmeli ve müdahale edilmelidir.



## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

SpA'ların tüm toplumdaki prevalansı %0.2-1.0 arasında değişir (3). Avrupa kaynaklı verilerde SpA prevalansı %1-2 iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada SpA prevalansı %1.3 bulunmuştur (4). Tüm SpA gruplarının epidemiyolojisi ile ilgili 2015 yılında yapılan iki çalışmada SpA prevalansı, Sırp popülasyonunda % 0.32, Fransız işçilerde HLA B27 referans alınarak %0.43 saptanmıştır (5). Türk toplumuna göre standardize edilmiş SpA prevalansı ise %1.05 dir (6).

AS, genellikle gençleri etkileyen bir hastalık olup en sık 2. ve 3. dekatta görülür. Ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 26.3, kadınlarda 29.3'tür (7). Erkekler yaklaşık olarak 2-3:1 oranla kadınlardan daha sık etkilenir. Fransızların dahil edildiği bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken; İzmir'de yapılan bir çalışmada bu oran E/K=1.2/1 bulunmuştur (6, 8). AS prevalansı; etnik faktörler, coğrafik dağılım, hedef popülasyon seçimi ve HLA B27 antijen pozitiflik oranı nedeniyle değişkenlik gösterir. Hastalığın prevalansı beyaz ırkta % 0.1-1.4 arasında değişkenlik gösterir. Ankilozan Spondilit HLA B27 histokompatibilite antigeni ile çarpıcı bir korelasyon gösterir. AS'li hastaların yaklaşık % 90-95'inde HLA B27 pozitif iken, HLA B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı % 2-5'tir. HLA B27 pozitif olan AS hastalarının HLA B27 pozitif olan birinci derece akrabalarında hastalık %10-20 arasında görülür. Bu bulgular hastalığın patogenezinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığını gösterir (9, 10). Türkiye'deki AS sıklığı ile ilgili yapılan ilk araştırma, 20-22 yaşlarındaki 1436 asker arasında yapılmış ve prevalans % 0.14 olarak gerçek değer in altında saptanmıştır. İzmir'de 20 yaş ve üzeri 2835 kişi ile yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA prevalansı %1.09, AS prevalansı %0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerleri SpA için

%1.05 ve AS için % 0.49 olarak saptanmış ve çok fazla değişmediği görülmüştür (6, 11).

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili inflamatuvar kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olup, genellikle 40-50 yaş aralığında görülür (12). Son on yılda hastalığın prevalansı ve sıklığı ile ilgili veri yoktur. Dünyanın dört bir yanında yapılan çalışmalar PsA prevalansının %0.1 ile %0.42 arasında değiştiğini göstermiştir. PsA, HLA B27 pozitifliği olan hastalarda daha erken ortaya çıkma eğilimindedir ve bu hastalarda aynı zamanda cilt lezyonlarının başlangıcı ile eklem hastalığının başlangıcı arasında daha kısa bir zaman aralığı mevcuttur (13). Psoriasis hastalarında PsA prevalansı %6 ile %42 arasında değişmekle birlikte, Asya ülkelerinde bu oran %1-9 olup daha düşüktür (14). 2019 yılında yapılan bir meta-analiz ile psoriasis hastalarında % 20, orta ila şiddetli psoriasis hastalarında %25 oranında genel PsA prevalansı tanımlanmıştır (15).

Reaktif artrit, hem erkekleri hem de kadınları etkileyen tipik olarak genç erişkinlerde görülen nispeten nadir bir hastalıktır. Reaktif artrit prevalansı ve yıllık insidans çalışmaları, kohortun büyüklüğü, veri toplama, reaktif artrit tanımı ve indükleyici patojenlerin tanımlanması açısından oldukça heterojendir. Romatologlar tarafından SpA varyantı olarak değerlendirilen hastalar arasında, reaktif artritli hastalar küçük bir azınlıktır. Bu, SpA'lı tüm hastaların reaktif artrit tanısı aldığı İspanya'dan yapılan iki çalışma ile gösterilmiştir (16). Küresel olarak, yıllık insidans 100.000'de 0.6 ila 27 arasında bildirilmiş ve prevalansın 100.000 yetişkinde 30 ila 40 olduğu tahmin edilmektedir. eSpA sıklığı adlandırıldıkları hastalığın sıklıkları ile ilişkili olup uSpA ise %0.7 oranında görülmektedir (17).

## **2.2. Etyopatogenez**

SpA grubu hastalıkların etyoloji ve patogenezi ile ilgili bilgiler hala net olarak bilinmemektedir. Ankilozan spondilit ve diğer SpA'ların patogenezinde çok sayıda faktör rol almakla birlikte HLA B27'den kaynaklanan genetik etkiler en başta gelir. Hastalığın HLA B27 antijeni ile olan ilişkisi nedeniyle, genetik yatkınlığı olan

kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Etyopatogenez günümüzde mevcut tedavileri hedef alan inflamasyona aracılık eden yollar ile ankilozan spondilite yol açan genetik faktörler olmak üzere iki grup altında incelenebilir.

Genetik faktörler, AS patogenezinde büyük bir öneme sahip olup hastaların birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında hastalığın gelişme riskini belirgin şekilde arttırmıştır (18). Birinci derece akrabalarında AS olan HLA B27 pozitif bireylerde hastalığın ortaya çıkma riski, akrabalarında AS olmayan HLA B27 pozitif kişilere göre 6 ile 16 kat daha yüksektir. Genetik risk sadece hastalığın ortaya çıkışını etkilemez aynı zamanda hastalığın başlangıç yaşını, klinik şiddetini ve radyografik tutulumun derecesini belirler (19, 20). Kalıtım şekli poligeniktir. Monozigotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde %13 oranda görülebilmektedir (21). Hastalığın patogenezinde sorumlu tutulan genler HLA B27, ERAP1, IL-23R, IL-1R2, ANTXR2'dir. İlk üçü için öngörülen risk %90, %26, %9; IL-1R2 ve ANTXR2 için %5'in altındadır (22 ,23). HLA B27, çoğu etnik grupta AS'li hastaların yaklaşık %90 ila 95'inde, SPA grubu hastaların ise %20-95 arasında pozitif olup AS patogenezinde ana rol oynar. HLA B27 hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri,  $\beta$ 2-mikroglobulin ile birlikte bağlar ve antijen sunan hücreler ile sitotoksik T hücrelerine sunar (24). HLA B27 ağır zincirinin diğer MHC I moleküllere göre endoplazmik retikulumda daha fazla homodimer oluşturmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir. Baskın hipotez, hücre içi bakterilerin oluşturduğu oksidatif stresin HLA B27 moleküllerinde disülfid bağı oluşumunu arttırarak dimerizasyona yönelttiği yönündedir (25). En az 100 HLA B27 alt tipi tanımlanmış olup bu alt tipler arasındaki farklılıklar, hastalığın AS de dahil olmak üzere SpA ile ilişkili olup olmadığını belirler (24, 26, 27). En sık görülen alt tipleri HLA-B2705 ve HLA-B2704 olup, sadece iki alt tip olan HLA-B2706 ve HLA-B2709'un SpA ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir (19, 20). Türkiye'de HLA B27 pozitif 38 AS hastası ve HLA B27 pozitif sağlıklı kontroller ile yapılan bir çalışmada kontrol ve hasta grubunda HLAB-2705'in baskın HLA alt tipi

olduğu görülmüştür. HLA B27 alt tip dağılimında, Türk populasyonu ile diğer populasyonlar karşılaştırıldığında Avrupalı beyaz ırk grubu ile benzer sıklıklar bulunmuştur. Ancak çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmesi nedeniyle bu sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği önerilmiştir (28). İkizlerde yapılan çalışmalarda HLA B27'nin total genetik riskin %20-30'unu, tüm MHC'nin ise %40-50'sini oluşturduğu gösterilmiştir (29). Bu da MHC dışı genlerin de patogeneze katkı yaptığını düşündürmektedir.

AS'de ReA'nın aksine hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. Sadece, birkaç klinik ve deneysel çalışma ile bağırsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA B27 ile ortak 6 aminoasit dizisi olan Klebsiella Pneumonia suçlanmış, ancak bu konuda kesin sonuca varılamamıştır (30). HLA B27 transfer edilmiş ratlarda, normal koşullarda aksiyal ve periferik artrit ile bağırsak inflamasyonu gelişirken, bakterilerden arınmış ortamlarda hastalığın gelişmemesi AS'de enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir (31). Ek olarak, SpA'lı hastaların serumlarında Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Proteus mirabilis gibi bakterilere karşı serum immünoglobulin A (IgA) düzeylerinde artış bildirilmiştir (32). AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri ve yüksek düzeylerde Tümör Nekrozis Faktör  $\alpha$ 'nın (TNF- $\alpha$ ) bulunması hastalığı tetikleyen bir mikroorganizmanın varlığını düşündürmüştür (33).

AS'de primer rolü olan kabul edilmiş bir otoantijen spesifik T ve/veya B hücre reaktivasyonu yoktur. Diğer otoimmun hastalıklardaki gibi PTPN22 veya sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA-4) gibi faktörler bulunmamaktadır. AS hastalarında yapılan femur başı biyopsileri, subkondral lenfoid infiltratların sadece kıkırdak bulunan bölgelerde olduğunu göstermiştir (34). Kıkırdak dokunun yoğun olduğu bölgelerde hastalık tutulumunun yoğun olması, kıkırdak antijenlerinin otoimmun yanıtta primer hedef olduğunu göstermektedir; hayvan modelleri ile de bu desteklenmiştir.

Hastalık patogenezinde rol alan en önemli sitokin TNF'dir. TNF aşırı ekspresyonu farelerde ciddi kolit ve destrüktif poliartrit gelişimine yol açmıştır. Aynı zamanda TNF reseptör 1'in stromal hücrelerde ekspresyonu ile TNF'nin ankilozan spondilit oluşturabilmesi için mutlak olması gerektiği gösterilmiştir (35). Anti TNF tedavinin son yıllarda hastalıkta getirdiği yararlar ile patogeneizde ne kadar önemli olduğu kanıtlamış olsa da TNF biyolojisi halen tam anlaşılabilmiş değildir. İkinci önemli sitokin IL-1'dir. Genetik çalışmalar IL-1 $\alpha$  geninin AS gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir (36). Örneğin, Chou ve ark. AS hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve IL-1 üretiminin birinci derece akrabalarına kıyasla arttığını göstermiştir (37). Üçüncü önemli sitokin yolağı ise IL-23/IL-17'dir. Katlanma bozukluğu olan IL-23'ün ve belki de IL-17'nin AS patogenezinde önemli rolleri vardır. Bunlara ışık tutacak çalışmalar ise halen yürütülmektedir (38). IL-23, T hücreleri tarafından üretildiğinden AS ile bağlantısı, adaptif immün tutulum kanıtı olarak gösterilebilir. IL-23, dendritik hücre ve makrofaj gibi birçok doğal immün hücrede bulunur ve ekspresyonu doğrudan doku hasarı ile sonuçlanabilir. Yine UPR (unfolded protein response) aktivasyonu sonucunda da üretilir. Lamina propria'da yüksek oranda bulunması ve çoğu inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olması ile inflamatuvar barsak hastalığında (IBD) rol oynuyor gibi görünmektedir. IL-23, murin koliti için gereklidir ve AS'li hastaların terminal ileumunda aşırı ekspresse edildiği gösterilmiştir (39).

IL-23'ün yanı sıra, doğal immün sistemin SpA'da rol oynadığına dair ek kanıtlar vardır. Candia ve diğ. sağlıklı kontrollere kıyasla psoriatik artrit (PsA) hastalarında antijen sunan hücreler arasında artan TLR2 ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir (40). Ek olarak, SpA hastalarının sinovyumunda CD163 ekspresyonu ile karakterize edilen bir makrofaj popülasyonunun mevcut olduğu, sayılarının hastalık aktivitesi belirteçleri ile ilişkili olduğu ve TNF- $\alpha$  antagonistleri ile tedaviyi takiben azaldığı gösterilmiştir (41, 42).

Hastalık sürecinde etkilenen yapılar; sinoviyal eklemler, kartilajinöz eklemler, ligamanların kemiğe tutunma yerleri, eklem kapsülleri ve ligamentöz

yapılardır. Ligamentöz yapılardan ve entezis noktalarından başlayan inflamasyonu (entezitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler. Anulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile sindesmofitler oluşur. Kemikten kırıldak dokuya geçişin olduğu diskle omur gövdesi arasında ise kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusu oluşur (43). Sindesmofitler AS'nin geç dönemlerinde görülen yeni kemik köprüleridir. Hastalığın ileri dönemlerinde disk aralığı tümüyle kemik doku ile dolabilir. Kalça, omuz gibi etkilenen diartrodial eklemlerde de kemik köprüler oluşabilir. Sakroileit AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. Erken dönemde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde enkondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. Normal kişilerde de 40 yaşından sonra sakroiliak eklem ankilozu olabilir. Altmış yaşındaki erkeklerin %80'inde, kadınların %30'unda kısmi veya tam ankiloz görülebilir. Ancak yaşla ilişkili ankiloz, sakroiliak eklem ligamentöz (üst) bölümünde görülürken, sinovyal bölümün (2/3 alt) ankilozu sadece AS'de görülür (44, 45).

### **2.3. Sınıflandırma Kriterleri**

Sınıflandırma kriterleri, SpA ve AS grubu hastalıklarda diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere özel olarak geliştirilmiştir. Bu kriterler klinik pratikte tek tanı aracı olarak kullanmak için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildir.

Sınıflandırma kriterleri ilk kez 1963 yılında Roma'da belirtilmiş ve Blackford ile Pima yerlilerinde test edilmiştir (45). Daha sonra 1966'da modifiye edilerek New York Tanı Kriterleri geliştirilmiştir (46). 1977'de AS'li hastalar için inflamatuvar bel ağrısı kriterleri tanımlanmıştır (47); 1984 yılında ise daha duyarlı olduğuna inanılan Modifiye New York Kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Modifiye New York Kriterleri.

<b>Klinik Kriterler</b> -Üç aydan uzun süren, egzersizle düzeliyor istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik -Lomber omurga hareketlerinin hem frontal hem de sagittal planlarda kısıtlanması -Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
<b>Radyolojik Kriterler (Direkt grafide)</b> -Sakroileit: Tek taraflı evre 3-4 ya da -Sakroileit: Çift taraflı evre 2-3
<b>Kesin AS tanısı:</b> 1 radyolojik + 1 klinik kriterin sağlanması ile <b>Olası AS tanısı:</b> 3 klinik kriterin radyolojik kriter olmaksızın sağlanması ile konur.

Modifiye New York tanı kriterleri ile hastalığın erken döneminde duyarlılık düşmekte ve tanıda gecikmeler yaşanmaktadır. Ayrıca bu kriterler AS dışındaki diğer SpA grubu hastalıklara yönelik değildir. SpA grubundaki hastalıklara yönelik olarak Amor SpA kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.2). Bu kriterlerin başlıca amacı sınıflandırılmayan SpA'ları saptamaktır. Amor kriterlerine göre bir hasta toplamda en az 6 puan aldığı anda SpA olarak düşünülür.

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (The European Spondyloarthropathy Study Group-ESSG) mevcut sınıflama kriterlerinin uygun olmaması nedeniyle sınıflandırılmayan veya epidemiyolojik çalışmalarda tanısı atlanan hastaları saptamak amacıyla 1991 yılında yeni kriterler önermiştir (Tablo 2.4). Bu gruba girdiği gösterilmesine rağmen kesin tanı koymanın mümkün



olmadığı olgular uSpA olarak tanımlanır. ESSG kriterlerinin SpA'da duyarlılık ve özgülüğü %87 olarak belirlenmiştir.

**Tablo 2.2.** SpA Tanısında AMOR Kriterleri.

<b>Öykü ve Klinik Bulgular</b>	<b>Puan</b>
1. Lomber veya dorsal bölgede gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Gluteal ağrı (Bilateral veya yer değiştiren gluteal ağrı)	3
4. El veya ayakta sosis parmak tarzında şişlik	2
5. Topuk ağrısı veya diğer bir bölgede entezopatik ağrı	2
6. İrit	2
7. Artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
8. Artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde akut diyare	1
9. Psöriazis, balanit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)	2
<b>Radyolojik Bulgular</b>	
10. Sakroileit (bilateral grade 2 veya unilateral grade 3)	3
<b>Genetik Zemin</b>	
11. HLA B27 varlığı veya AS, ReA, üveit, psöriazis, İBH aile öyküsü	2
<b>Tedaviye Yanıt</b>	
12. NSAİİ ile 48 saat içerisinde süratli ve belirgin düzelme veya ilacın kesilmesiyle hızlı alevlenme	2

**Tablo 2.3.** ESSG Sınıflama Kriterleri.

<b>İnflamatuvar Spinal Ağrı veya Periferik Eklem Sinoviti'ne (Asimetrik veya Alt Ekstremitte ağırlıklı) ek olarak aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlası</b>
-Yer değiştiren gluteal ağrı -Sakroileit -Entezopati -Pozitif aile öyküsü -Psöriasis -İnflamatuvar bağırsak hastalığı -Artrit başlangıcından önceki bir ay içerisinde ortaya çıkan üretrit veya servisit veya akut diyare

Gerek Amor gerekse ESSG spondiloartropati kriterlerinde ve Modifiye New York kriterinde radyografik sakroiliit önemli yer tutmaktadır. Fakat erken dönemde hastalar preradyografik evrede olduklarından sınıflandırma dışında kalabilmektedir. Bu nedenle Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) 16 ülkede 25 merkezle yürütülen bir çalışma sonucu non-radyografik SpA'nın da dahil olduğu aksiyal SpA ve periferik SpA için ASAS sınıflama kriterlerini oluşturmuştur (Tablo 2.4 ve Tablo 2.5).

**Tablo 2.4.** ASAS Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri.

<b>Bel ağrısının süresi 3 ay ve üstü ve başlangıç yaşı 45 yaş altı olan hastalarda</b>	
Görüntülemelerde Sakroileit + $\geq 1$ SpA bulgusu Veya HLA-B27 + $\geq 2$ SpA bulgusu	
<b>Görüntülemelerde Sakroileit Bulguları:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-MRG'de aktif (akut) inflamasyon</li><li>-Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit</li></ul>	<b>SpA Bulguları:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- İnflamatuar bel ağrısı</li><li>- Üveit</li><li>- Artrit</li><li>- Entezit (topuk)</li><li>- Daktilit</li><li>- Psöriyazis</li><li>- Crohn/ Ülseratif kolit</li><li>- NSAİİ iyi yanıt</li><li>- SpA için aile öyküsü</li> <li>- HLA B27 pozitifliği</li><li>- Yüksek C-reaktif protein düzeyi</li></ul>

**Tablo 2.5.** ASAS Periferik SpA Sınıflama Kriterleri.

<b>Artrit veya entezit veya daktilit</b>	
<b>Ve aşağıdakilerden biri yada fazlası</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Psöriazis</li><li>- İBH</li><li>- Öncül enfeksiyon</li><li>- Entezit</li><li>- HLA B27</li><li>- Üveit</li> <li>- Görüntülemelerde sakroileit</li></ul>	<b>Ve aşağıdakilerden ikisi yada fazlası</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Artrit</li><li>-Entezit</li><li>-Daktilit</li><li>-İnflamatuar bel ağrısı öyküsü</li><li>-Ailede SpA öyküsü</li></ul>

ASAS kriterlerinin duyarlılığı %82.9, özgünlüğü %84.4 olarak saptanmıştır. Amor ve ESSG kriterlerine MRG'de sakroileitin saptanması da eklenerek yapılan karşılaştırmada ASAS kriterlerinin diğer iki kriter setinden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (48). ASAS kriterlerinin kullanılması, SpA araştırmacıları arasında AS için Modifiye New York kriterleri, ESSG kriterleri ve Amor kriterleri de dahil olmak üzere eski sınıflandırma kriterlerinin kullanımını büyük ölçüde değiştirmiştir.

## **2.4. Klinik**

### **2.4.1. Ankilozan Spondilit**

AS hastalarında ilk semptom genellikle bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Başlangıç sinsi ve yavaştır. Hastalar genellikle semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler. Ağrı genellikle bel ve sakroiliak eklemlerde lokalizedir. Künt karakterde olup, en az 3 aydır devam eden, 30 dakikadan fazla sabah tutukluğunun eşlik ettiği, gecenin ikinci yarısı ve sabaha karşı artış gösteren, istirahatle artan, egzersiz veya aktiviteyle ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlarla azalan vasıftadır.

Hastalarda ilk yakınma tek veya iki taraflı kalça veya gluteal ağrı olabilir. Uyluğa yayılarak kalça patolojileri ile karışabilir. Kalça ağrısı, SI eklem tutulumunun bir göstergesi olabilir. Yapılan bir çalışmada AS'li hastaların %37'sinde ve bel ağrısı olan hastaların %12'sinde kalça ağrısı saptanmıştır. Kalça tutulumu AS'li hastaların %25 ila 35'inde bulunur ve daha yüksek morbidite ile daha kötü prognoz ile ilişkilidir (49).

AS'de spinal füzyon süreci, spinal mobilitenin ve göğüs ekspansiyonunun bozulmasına neden olabilir. AS hastalarının sırasıyla %15 ve %18'inde orta ve şiddetli omurga deformitesi; %41'inde ise spinal mobilitede ciddi kısıtlanma bulunmuştur. Bel hareketlerindeki tutukluk başlangıçta ankiloza değil, kas spazmına bağlıdır. Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu göğüs ağrısı ile prezente olup atipik anjina ile karışabilir. Hastalığın erken dönemlerinde boyun ağrısı ortaya çıkabilir. Bazen tipik radyolojik bulgulara karşın yakınmalar

nonspesifik olabilir. Postural anormallikler, özellikle hiperkifoz, bazı AS hastalarında hastalığın erken dönemlerinde görülebilir (50). İlerlemiş hastalığı olan bir AS hastasının tipik duruşu, boynun fleksiyon deformitesi, torasik hiperkifoz, lomber lordoz kaybı ve kalçaların fleksiyon deformitelerinin bir kombinasyonundan kaynaklanır (51).

Periferik artrit AS'li hastalarda sık görülür. En sık etkilenen eklemler ayak bileği, kalça, diz, omuz ve sternoklaviküler eklemlerdir (52). Temporomandibular eklem nadir de olsa etkilenebilir.

AS hastalarında erken dönemde ağrı ve sabah tutukluğu, daha geç dönemde oluşan sindesmofitler ve spinal immobilizasyon osteoporoz gelişimini kolaylaştırır. Kemik kaybının patogenezinde inflamatuvar aktivite de rol oynamaktadır. Uzun süreli ve ileri dereceli AS hastalarında lomber bölge kemik mineral yoğunluğu, osteofit ve kalsifikasyonlardan dolayı yalancı pozitiflik verebileceği için femoral bölge daha değerlidir. Eğer bambu kamışı oluşmuş ise kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) daha uygundur.

Hastalığın erken bulgularından biri entezittir. Aksiyal SpA'nın klasik bir özelliği olan entezit, ligaman ve tendonların kemiğe yapışma bölgelerindeki lokalize ağrı ve inflamasyondur. Sekiz çalışmanın incelendiği bir meta-analizde entezit prevalansı AS'de %29 olarak bulunmuştur (53). Topuk, omuz, kostokondral bileşke, manubriosternal ve sternoklaviküler eklem ve iliak kanatlar etkilenen diğer entezis bölgeleridir.

Akut anterior üveit SpA'lı hastalarda en sık görülen eklem dışı bulgudur. Üveit %25-35 arasında görülür. HLA B27 varlığı ile ilişkilidir. Anterior üveitli hastaların yaklaşık %50'sinde bir SpA formu vardır (54). Göz hastalığının aktivitesi ve ciddiyeti, eklem hastalığının aktivitesi ve ciddiyeti ile ilişkili değildir. Nüks sık görülür, ancak nadiren görme kaybına yol açar.

Non radyografik aksiyal spondiloartrit (Nr-ax SpA) tanılı ve AS'li hastaların %50'sinde histolojik inceleme ile ileal ve kolonik mukozal inflamasyon tespit

edilebilir (55). Nr-ax SpA'lı hastaların yaklaşık %6.4'ünde ve AS'li hastaların %4.1'inde klinik olarak belirgin inflamatuvar barsak hastalığı gelişir (53).

AS'de nadir de olsa kardiyovasküler tutulum olabilir. AS, aort kökü ve nadiren aort kapağı, akut koroner sendromlar, inme, venöz tromboembolizm ve iletim anormallikleri dahil olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (56). Aort yetmezliği ve iletim bozukluğunun tahmini sıklığı artmış olup görülme sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile artar.

AS hastalarında pulmoner tutulum yavaş, ilerleyici olup hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Kifoz ve kostovertebral eklem tutulumu nedeni ile göğüs ekspansiyonu azalır, ancak artmış diyafragmatik solunum nedeni ile hastaların ventilasyonunda sorun olmaz.

Sekonder amiloidoz, SpA'lı hastaların %1-3'ünde görülür. Nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca AS'li hastalarda serum IgA düzeyi artışına bağlı IgA nefropatisi tanımlanmıştır. Kullanılan NSAİİ veya analjezikler de proteinüri ve renal işlev bozukluğuna yol açabilir.

Kronik yorgunluk, ağrı ve tutukluk nedeni ile uyku bozukluğu AS hastalarında önemli bir sorun olabilir. Yorgunluk axSpA'da sık görülen bir sorundur. Zayıf uyku yaygındır ve kısmen aktif hastalığın neden olduğu ağrıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

#### **2.4.2. Psoriatik Artrit**

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili hemen hemen tüm eklem tutulum tipleriyle seyredabilen, heterojen, destrüktif, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Artrit ile başvuran hastaların yaklaşık %70'inde psoriasis öyküsü vardır. Artrit, hastaların %15'inde cilt bulguları ile eş zamanlı ve %15'inde ise cilt bulgularından önce gelişir (57). PsA için tipik klinik bulgular distal interfalangial (DIF) eklem tutulumu, asimetrik sakroileit / spondilit, daktilit ve entezittir. Moll ve Wright psoriatik artritini klinik olarak 5 gruba ayırmışlardır (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6.** Moll ve Wright'ın Psöriatik Artrit Sınıflaması.

1. <b>DIF'leri tutan artrit (%5)</b> ; tırnak değişiklikleriyle birlikte
2. <b>Arthritis mutilans (%5)</b> ; Falanks ve metakarpların osteolizine bağlı birbirinin içine doğru geçer; teleskopik parmak da denir, sıklıkla sakroileitle birlikte.
3. <b>Poliartiküler (RA benzeri) (%15)</b> ; RA'ya benzer ancak DIP'lerin de tutulumuna bağlı pençe el görünümü vardır.
4. <b>Asimetrik oligoartrit (%70)</b> ; diz gibi büyük eklem tutulumuyla birlikte 1-2 interfalangial eklem tutulumu, el veya ayak parmaklarında daktilit gelişir.
5. <b>Spondilartropati (%40)</b> ; sakroileit (asimetrik), spondilit (omurgada atlamalı, kaba sindezmofitler), tek taraflı ekstremitte ödemi (daktilitin ekstremitte tutulumu).

SpA genellikle periferik eklem tutulumu ile birlikte bulunur ve hastaların sadece %2-4'ünde tek başına görülür. En sık poliartrit ve daha az sıklıkla oligoartrit olarak görülür. Distal artrit ve arthritis mutilans PsA'nın spesifik bulgusu olarak kabul edilir, ancak görülen en yaygın paternler değildir (58). Tek başına distal tutulum, vakaların %20'sinden azında ortaya çıkar. PsA sınıflama kriterlerinden CASPAR'ın (CIASSification criteria for Psoriatic Arthritis) duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (sırasıyla %91.4, %98.7) (Tablo 2.7) .

PsA'da erken tanı için kutanöz psöriyazis açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle kafa derisi, gluteal kıvrımlar, göbek, kulak arkası gibi bölgeler muayene edilmelidir. Psöriyazisin bazen sadece tırnakları tutabileceği göz önünde bulundurularak tırnaklar dikkatlice incelenmelidir. Tırnak lezyonlarının PsA'yla ilişkisinin kutanöz psöriyazisten daha fazla olduğu gösterilmiştir (59).

**Tablo 2.7.** Psöriatik Artrit için CASPAR kriterleri.

Hasta inflamatuvar artiküler hastalığa (eklem, omurga veya entezis) ilaveten aşağıdaki kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre $\geq 3$ puan almalıdır.
1. Psoriasis varlığı (2), öyküsü (1), aile öyküsü (1)* 2. Tırnak değişiklikleri (1) 3. Romatoid faktör negatifliği (1) 4. Daktilit varlığı (1), öyküsü (1)** 5. Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik formasyonu (1)**
*Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında öykü bulunmalıdır. **Doktor tarafından saptanmalıdır. ***Osteofit formasyonu dışlanmalıdır.

PsA'nın diğer yaygın romatolojik özellikleri arasında tenosinovit, entesit ve daktilit bulunur. Yapılan bir çalışmada hastaların %35'inde entezit saptanmıştır (60). Daktilit, metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemler arasındaki yumuşak dokuların homojen şişmesi olarak tanımlanır. PsA'lı hastaların yaklaşık yarısında görülür ve artan radyografik eklem hasarı riski ile ilişkilidir (61).

Psöriazisin karakteristik özellikleri arasında tırnaklarda pitting, onikoliz, tırnak yatağı hiperkeratozu olup PsA'lı hastaların %80 ila %90'ında görülür. Tırnak tutulumunun ciddiyeti, hem cilt hem de eklem hastalığının derecesi ve ciddiyeti ile ilişkili olabilir ve DIF tutulumu olan hastalarda daha yaygın olduğu görülmüştür (58).

Üveit ve konjonktivit dahil oküler inflamasyon bazı PsA hastalarında görülebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde konjonktivit, %7'sinde üveit görülür. PsA ile ilişkili üveit genellikle bilateral olup, kadınlarda daha sıktır. Üveit daha çok spondilitli ve HLA-DR13 pozitif olan hastalarda bildirilmiştir.



PsA'da kardiyopulmoner tutulum (alveolit, aortik regurjitasyon ve mitral valv prolapsusu gibi) (62) ve spondilitik PsA'lı hastaların %16'sında görülen bağırsak inflamasyonu diğer ekstraartikuler tutulum bulgularıdır (63).

### **2.4.3. Reaktif Artrit**

Reaktif artrit geçirilmiş bir enfeksiyona karşı immünolojik yanıtlarla ortaya çıkar. Hem erkekleri hem de kadınları etkileyen tipik olarak genç erişkinlerde görülen nispeten nadir bir hastalıktır.

Reaktif artritte, üveit, barsak inflamasyonu, kardit ve nefrit gibi eklem dışı bulgular bulunabilir. Hastalığın şiddeti, artrit kronikleşmesi ve eklem dışı bulguların gelişmesi HLA B27 antijeni ile ilişkilidir. HLA B27 hastaların %65-96'sında pozitif bulunur.

Reaktif artrit semptomları, olayın ortaya çıkmasına neden olan üretrit ve enteritten 1-3 hafta sonra belirir. Eklemlerde tutukluk, myalji ve bel ağrısı erken semptomlardır. Lomber vertebralarda ve sakroiliak eklemler radyografik olarak normal görülür. Daha çok diz, ayak bileği ve ayak eklemlerinde asimetrik ve oligoartiküler tutulum tipiktir. Nadiren el bileği erken dönemde olaya katılabilir. Parmaklar, bilhassa ayak baş parmağı tümenden şişerek "sosis parmak" görünümü kazanır. Sosis parmak, Reiter sendromu ve psöriatik artrit için tipik bir bulgudur. Lokal entesopati önemli bir özelliktir. Aşil tendonu ve plantar fascia, ayak bileği ve subtalar eklemlerin çevresindeki ligamentlerde de inflamasyon olur. Hastaların %20-30'unda sakroileit gelişir.

Üretrit, reaktif artrit önemli bir bulgusudur. Hastaların %80'inde prostatit vardır. Hemorajik sistit gelişebilir. Kadınlarda reaktif salpinjit, asemptomatik servisit bulunur. Vulvovajinit ve aseptik piyüri de görülebilir. Mukozalardaki ve derideki bulgular balanitis sirsinata denen, glans penis ve üretra meatusunda küçük, yüzeysel ağrısız ülserlerdir. Keratoderma blenorajika, hastaların %12'sinde bulunan, hiperkeratotik cilt lezyonudur. Ayak baş parmağı, skrotum, penis, avuç içi, gövde ve saçlı deride de görülebilir. Lezyonlar, klinik ve mikroskopik olarak

püstüler psöriazisten ayırt edilemezler ve hastalığın seyri ile ilgili değildirler. Yüzeysel oral ülserler, hastalığın erken ve geçici bulgularıdır. Ağrısız oldukları için hasta farkında olmayabilir. Yersinia sonrası gelişen artritte, %10-20 oranında eritema nodosum bulunabilir.

Reaktif artrit en sık rastlanan göz komplikasyonu konjonktivittir. Konjonktivit, Shigella infeksiyonu olan hastaların büyük bir kısmında, sıklıkla başlangıç semptomudur. Salmonella ve Campylobacter infeksiyonlarından sonra da gelişebilir. Yersinia artritinde ancak %10 oranında konjonktivit saptanır. Postvenereal reaktif artritli hastaların %35'inde konjonktivit gelişir. Üveit, genellikle başlangıçta akut ve tek taraflıdır.

#### **2.4.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile İlişkili Spondiloartropatiler**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemi etkileyen idiyopatik inflamatuvar hastalıklardır. İBH ile ilişkili artrit bu hastalık grubunda yaklaşık olarak %20-25 oranında görülür. Hastaların yakınmaları tipik olarak alt ekstremitelerde ağırlıklı asimetrik periferik artrit veya AS'ye benzeyen sakroileit ve spondilittir.

Periferik artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında genellikle eşit sıklıkla görülürken, aksiyel artritler Crohn hastalığında daha sık görülür. Eklem bulguları, İBH klinik seyriinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabildiği gibi İBH bulgularının başlangıcından önce de artrit bulgularına rastlanılabilir (64).

İBH'da görülen aksiyel artritler; izole sakroileit ve ankilozan spondilit olarak iki grupta incelenebilir. Aksiyel eklem tutulumuna bağlı gelişen artrit bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsızdır. Hastaların büyük kısmında asemptomatik sakroileit olup, genellikle görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilir. Sakroileit tek taraflıdır ve progresyon göstermez (65). İBH'da tanı koyulmuş sakroileit sıklığı %18-20 olarak belirtilse de bilgisayarlı tomografi ve sintigrafi çalışmalarında %32-42 oranında sakroiliak eklemlerde inflamatuvar değişikliklere

rastlanabilmektedir (66). İBH'da ankilozan spondilit %1-6 sıklıkla görülür ve genellikle HLA-B27 ile ilişkilidir.

Akut anterior üveit en sık görülen eklem dışı tutulumdur. Hastaların %10-25'inde cilt lezyonları görülür. Bunlardan eritema nodozum bağırsak inflamasyonu ile ilişkilidir. Crohn hastalarında üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum gibi eklem dışı bulgular ülseratif kolite göre daha sık görülür.

#### **2.4.5. Ayırım Yapılamayan Spondiloartritler**

SpA kriterlerini yerine getiren ancak tanımlanmış diğer alt tipler içinde sınıflandırılmayan hastalıklar uSpA olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalara göre uSpA'nın görülme yaşının AS ve PsA'dan daha genç olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda daha sık görülür.

USpA için patognomik klinik özellikler yoktur. USpA'da, sakroileit, genellikle AS hastalığından daha ılımlıdır, sakroileit hiç bulunmayabilir. Periferik artrit tipik olarak asimetrik, genellikle bir ila üç eklemi tutar ve tercihen alt ekstremitelerde büyük eklemlerde görülür. Entesit yaygındır ve omurga dahil olmak üzere herhangi bir bölgede görülebilir. Daktilit, PsA veya reaktif artritte görüldüğü kadar sık değildir. SpA daki eklem dışı bulgular daha az görülür. Tüm seronegatif spondiloartritlerde olduğu gibi, uSPA'da yüksek oranda HLA B27 pozitifliği vardır (67).

#### **2.5. Fizik Muayene**

AS'nin erken tanısı ve takibi için ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk patolojik fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemden ağrı ve hassasiyettir. Sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesinde en çok uygulanan testler Faber, Gaenslen testi ve sakroiliak kompresyon testidir.

FABER (Fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon) testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemden ağrı meydana gelir. Ganslen testinde sırtüstü

yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiperekstansiyona, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir. Her iki dize zıt yönlerde direnç uygulanır, test edilen tarafta sakroiliak eklemdede ağrı hissedilmesi anlamlıdır. Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve prone pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır. Hastalarda düz bacak germe testi negatif olup, nörolojik muayene normal saptanır.

Lomber lordozda düzleşme ve lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır. Özellikle kalça ve omuz eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir. Kalça hareketinin değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe kullanılabilir. Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde Schober testi ile lomber fleksiyon değerlendirilir. Schober testinde hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine (Venüs noktaları) ve bunun 10 cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimal fleksiyon yapar ve minimum 5 cm'lik bir artış beklenir. On dört cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Modifiye Schober testinde L5' in 10 cm üzeri ve 5 cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır; 5 cm'den az miktarda artış olması spinal mobilitenin azaldığını gösterir. Öne fleksiyonu değerlendiren bir diğer ölçüm parmak ucu yer mesafesidir. El-parmak ucu-zemin mesafesi kadınlarda 0 cm, erkeklerde ise 10 cm'ye kadar normal olarak kabul edilir. Lateral fleksiyonun değerlendirilmesinde yine parmak ucu yer mesafesi ölçülür. Dizler ekstansiyonda iken orta parmak hizası işaretlenir ve hastaya yapabildiği kadar lateral fleksiyon yaptırılarak orta parmak hizası tekrar işaretlenir. İki ölçüm arasındaki fark hesaplanır.

Servikal tutulum genellikle geç dönemde ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Servikal rotasyonda kısıtlılık sonucunda görüş alanı daralır. Servikal tutulumunun değerlendirilmesinde çene sternum mesafesi, oksiput duvar ve tragus duvar mesafesi ile hasta dik pozisyonda otururken gonyometre ile ölçülen

servikal rotasyon ölçümü kullanılır. Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Lateral servikal fleksiyon tragus akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür.

Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenir. Erkeklerde 4. interkostal aralıktan, kadınlarda göğüs altından ölçülür. Maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimum inspirasyon sırasında ölçülür. Normal değerler yaş ve cinsiyete göre değişir, ancak genç erişkinlerde 5 cm'nin altı patolojik olarak kabul edilir.

Entesit muayenesinde tuber iskiadikumlar, büyük trokanterler, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manubriosternal bileşkeler, iliak kanatlar, simfizis pubis, topuklar ve tibial tüberküller palpe edilmelidir.

Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Boyun ve torakal tutulum nedeniyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Kalça ve ayak bilekleri fleksiyondadır. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir.

## **2.6. Görüntüleme**

Spondiloartritli hastalarda çeşitli karakteristik görüntüleme bulguları vardır. En erken ve en sık görülen radyolojik bulgu sakroileittir. Genellikle bilateraldir. Eklem 1/3 alt kısmından başlar. Erken dönemde eklem aralığında genişleme, daha sonra skleroz görülür. Eklem iliak tarafını kaplayan kıkırdak, sakral tarafını kaplayan kıkırdaktan daha incedir. Bu yüzden erozyonlar ve subkondral skleroz tipik olarak önce iliak tarafta izlenir ve daha belirgindir. Zamanla skleroz ve erozyon eklem her iki kenarında görülür ve kemiklerde füzyon gelişir. Tanı için pelvisin frontal düzlemlerle 30°'lik açı ile görüntülendiği Ferguson grafisi ve oblik grafiler kullanılmalıdır (68).

Vertebral tutulumun başlıca radyolojik bulguları; erken dönemde vertebra köşelerinde skleroz, vertebralarda kareleşme, Romanus bulgusu, marjinal osteofit

oluşumu ve köprüleşme, ileri aşamalarda bambu kamışı görünümüdür. Vertebralarda kareleşme konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyon nedeniyle oluşur. Parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik sonucu osteitis pubis görülebilir. İskial tuberositelerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entesitler görülebilir. Spinal ligamentlerde ossifikasyon sonucunda intervertebral disklerde köprüleşme ve sindesmofitler oluşur. Simetrik sindesmofitler ile bambu kamışı görünümü ortaya çıkar. Sindesmofitler simetrik ve bilateral olup AS hastalarının en az % 50'sinde bulunur. AS hastalarının sadece %5'inden azında, grafide sakroileit olmasa bile omurgada AS'ye özgü sindesmofitler ve ossifikasyon alanları bulunabilir. İmmobilite ve lokal sitokin salınımına bağlı generalize spinal osteopeni oluşabilir. Minör travma ile spinal kırıklar ortaya çıkabilir. Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı kırık düşündürür. Ayrıca %8'e varan oranlarda spondilodiskit görülebilir. Periferik eklemlerde de osteopeni ve erozyonlar olabilir (69, 70).

Psoriatik artritli hastalarda erozyon, periost reaksiyonu, eklem aralığında daralma, lizis, ankiloz ve entesit yaygın görülen radyografik değişikliklerdir. PsA'da monoartritten poliartrite kadar çeşitli formlarda periferik artrit görülür. Distal interfalangeal eklemlerin eroziv artropatisi önemli bir radyolojik bulgudur. Radyolojik inceleme PsA'nın RA ve AS'den ayrılmasında önemlidir. Radyolojik olarak 4 farklı bulgusu vardır: periferik eklem tutulumu, destrüktif ve proliferatif değişiklikler ve omurga tutulumu; periferik eklem erozyonu (daktiliti olanlarda daha sık olmak üzere) özellikle poliartiküler tip tutulumda saptanmaktadır. Önemli olarak RA'nın erken radyolojik bulgusu olan periartiküler osteopeni PsA'da görülmez. Destruktif değişiklikler "osteolizis" ve sonuçta falanksın kalemleşmiş görüntüsüdür. Komşu eklemden proliferatif değişiklikler de gelişirse tipik olan "kalem hokka görüntüsü" ortaya çıkar. Metatarsal ve metakarpal kemiklerde periostit ve yeni kemik oluşumu proliferatif değişikliklere örnektir. Omurgada asimmetrik sakroileit AS'ye göre daha siktir, faset eklem

tutulmaları daha azdır, servikal bölge görece sık etkilenir ve AS'de görülen marjinal sindesmofitler yerine kaba sindesmofitler saptanmaktadır. Psoriatik artritli hastalarda diz eklemlerinde diğer SpA formlarına sahip hastalardan daha fazla hasar görülebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit hastalarında, periferik eklemlerde radyolojik bulguları arasında yumuşak dokuda ödem, juxtaartiküler osteoporoz, hafif periostit ve efüzyon vardır. Genellikle erozyon veya yıkım eşlik etmez. Eklemlerdeki radyografik anormallikler, asemptomatik hastalarda bile yaygın görülebilir.

Reaktif artrit için belirli bir radyografik bulgu yoktur. Değişiklikler genellikle, artrit mevcutsa eklemden ödem ile sınırlıdır. Eş zamanlı veya geçmiş topuk ağrısı olan hastalarda kalkaneal çıkıntı olabilir, ancak bu bulgular spesifik değildir ve diğer artrit formlarında ve asemptomatik bireylerde de görülür.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG şüpheli olgularda endikedir. MRG, sakroileit ve spinal değişiklikler de dahil olmak üzere SpA ile uyumlu değişiklikleri ortaya çıkarabilir. Nr-axSpA tanısını koymada yardımcı olabilir. SpA'nın MRG'sindeki SI eklem bulguları; kısa tau inversiyon T1 ağırlıklı sekanslar ile elde edilen dinamik görüntüleme kapsülit, sinovit, entezit gibi aktif inflamasyon bulguları ile; kısa tau inversiyon geri elde etme (short tau inversion recovery-STIR) sekansı ile saptanan kemik iliği ödemi. MRG ile sinovit, entezit veya kapsülit gibi diğer aktif inflamatuvar lezyonlar ile; yağ metaplazisi, skleroz, erozyonlar veya ankiloz gibi yapısal lezyonlar da değerlendirilebilir. BT sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişikliklerin saptanmasında daha hassas olup erozyon ve skleroz gibi kemik değişikliklerinin saptanmasında konvansiyonel grafilere göre daha üstündür. Sakroiliak eklem inflamasyonunu göstermede ise MRG daha güvenilirdir.

Kemik sintigrafisi, akut inflamasyon döneminde artmış tutulum ile sakroileiti saptar. AS ve klinik olarak muhtemel sakroileitli, radyolojik bulguları normal olan hastalarda sakroileitin saptanmasında kemik sintigrafisinin yeri sınırlıdır. Sintigrafi

ile sakroileit tespitinde duyarlılık, AS tanılı hastalarda %51.8 ve muhtemel sakroileitli hastalarda %49.4'dür. Yine mekanik bel ağrısı olan hastalarda özgülüğü %78.3 saptanmıştır. Bu durum şüpheli sakroileit varlığında erken teşhis de dahil olmak üzere, AS tanısı için sakroiliak eklem sintigrafisinin sınırlı tanısal değerinin olduğunu gösterir (71).

Ultrasonografinin eklem ve tendon patolojilerinin görüntülenmesi açısından tanıda yeri vardır. Aşil tendiniti gibi entezitlerin değerlendirilmesinde USG yararlı olabilir. Entezitin ultrasonografik özellikleri; hipoekojenite, tendon kalınlığında artış, kalsifikasyon, kemik çıkıntıları ve doppler aktivitesidir. Her ne kadar ultrason sakroileitin inflamatuvar değişikliklerini saptayabilse de, kullanımı halen tartışmalıdır ve rutin klinik uygulamalarda önerilmemektedir.

## **2.7. Laboratuvar**

SpA için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve yüksek C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere yüksek bir akut faz cevabı olabilir ancak her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir. AS hastalarının yaklaşık %50-70'inde, nr-axSpA olan hastaların ise yaklaşık %30'unda yüksek bir akut faz cevabı görülmüştür, bu nedenle normal bir ESR ve CRP, axSpA'yı dışlamaz (72).

Çoğu etnik grupta, AS hastalarının %90 ila 95'inde, diğer SpA formlarının ise %50 ila 70'inde HLA B27 pozitif saptanır. Serum Ig A düzeyleri hafif-orta derecede artmış olabilir. Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) değerleri normal popülasyonla aynıdır. Hastalarda inflamasyon nedeniyle trombosit sayısında hafif artış ve hafif normokrom normositer anemi görülebilir (73). Bazı hastalarda alkalin fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir. Yapılan bir çalışma ile hastaların %13'ünde hafif artmış serum alkalin fosfataz düzeyleri saptanmış ve yüksek hastalık aktivitesi, sakroiliak eklem ve omurgada daha fazla yapısal hasar ve düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile ilişkilendirilmiştir (74). Sinovyal sıvı



örneklerinde, polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu artmış lökosit sayısı enflamatuar artrit için tipiktir.

AS hastalarında solunum fonksiyon testlerinde solunum yetmezliği bulguları genellikle saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinde azalma nedeniyle vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artma görülür ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normal saptanır (75).

## **2.8. Değerlendirme ve İzlem**

SpA'da hastalığın seyri genellikle değişken olup özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder. AS hastalarında tedaviye yanıtın izlenmesinde uluslararası ASAS çalışma grubu önerileri kullanılabilir. ASAS, hasta izleminde, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların yanısıra BASDAI ve BASFI indekslerinin kullanılmasını ve "hasta global değerlendirmesi"nin dikkate alınmasını önermektedir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi (BASDAI) veya Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru (ASDAS) kullanılabilir. BASDAI, anket biçiminde sunulan, hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan testlerden birisi olup, yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, şişlik ve sabah tutukluğu gibi hastalığa özgü semptomları değerlendirir ve 0-10 arasında değişen bir skor üzerinden hesaplanır. Skorun artması hastalık aktivitesinde artışı ifade eder.

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), BASDAI'den farklı olarak, klinik parametrelere ek akut faz reaktanlarını da içerir. ASDAS ile hastalık aktivitesi inaktif, düşük, yüksek veya çok yüksek olarak sınıflandırılır. Laboratuvar parametresi olarak CRP veya ESH kullanılabilir. En sık CRP tercih edilir. ASDAS-CRP değerinin 1.3'ün altında olması inaktif hastalık, 1.3-2.1 arası düşük aktivite, 2.1-3.5 arası yüksek aktivite ve 3.5 üstünde olması çok yüksek aktivite olarak kabul edilir (76).

AS'li hastalarda fonksiyonel durumun belirlenmesi ve takibi için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılır. Hızlı ve kolay uygulanabilen, değişikliklere duyarlı ve güvenilir bir indekstir (77). Hastaların eğilme, uzanma, ayakta durma, pozisyon değiştirme, merdiven çıkma, günlük yaşam aktiviteleriyle başa çıkma yeteneklerini değerlendiren 10 sorudan oluşur. Her bir soru için 0-10 cm aralığında VAS kullanılarak toplam alınan skorun 10'a bölünmesiyle sonuç elde edilir. Ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog skala (VAS) en etkili yöntemdir.

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, lumbal fleksiyon, gövde lateral fleksiyonu ve intermalleoler mesafe olmak üzere beş klinik ölçümden oluşur. Omurga ve kalçadaki radyolojik hasar "Bath ankilozan spondilit radyoloji indeksi (BASRI)" ile değerlendirilir.

ASAS Uluslararası çalışma grubu, AS hastalarında yorgunluğun değerlendirilmesinde BASDAİ anketinin yorgunluk ile ilgili maddesinin kullanımını önerir (78). BASDAİ'de yorgunluk şiddetini değerlendiren madde ile yorgunluğun fiziksel, sosyal ve bilişsel etkilerini değerlendiren daha kapsamlı bir ölçek olan Yorgunluk Şiddet Ölçeği arasında iyi derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir (79).

Yaşam Kalitesi, AS hastaları için geliştirilen Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL) kullanılarak değerlendirilir. ASQoL, AS'de yaşam kalitesini değerlendirmek için en fazla kullanılan, geçerli ve güvenilir bir ankettir . On sekiz sorudan oluşan bu ankette hastalardan her bir soruya evet ya da hayır şeklinde cevap vermesi istenir. Hayır cevabı için '0', evet cevabı için '1' puan alınır. Toplam skor 0-18 arasında değişir. Yüksek skorlar yaşam kalitesinde ciddi bozulmalar olduğunu gösterir (80).

## **2.9.Tedavi**

Spondiloartropatilerde tedavide amaç ağrı, sabah tutukluğu ve yorgunluk gibi semptomları iyileştirmek, hastalığın ilerleyişini ve yapısal hasarı önlemek,

fiziksel ve psiko-sosyal işlevleri korumak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavi mevcut hastalık aktivitesi, prognostik faktörler ve hastanın genel klinik bulguları göz önünde bulundurularak hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Hastalık aktivitesi düzenli olarak ölçülmeli buna göre tedavi ayarlanmalıdır. Tüm hastalar, hasta eğitimi, fizik tedavi ve egzersiz açısından desteklenmeli, sigarayı bırakmaya teşvik edilmeli ve gerekli destek programlarına dahil edilmelidir.

### **2.9.1. Medikal Tedavi**

#### **2.9.1.1. Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar**

Semptomatik aksiyal SpA'lı hastaların çoğunda, başlangıç tedavisi olarak bir NSAİİ önerilir. Birçok hastada NSAİİ gerekli olan tek ilaçtır. AS hastalarının yaklaşık %70-80'inde NSAİİ'ler ile bel ağrısı ve sabah tutukluğu dahil semptomlarda önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir. Kronik mekanik bel ağrısı olan hastalarda ise bu oran %15' ten fazla saptanmıştır (81).

AS hastalarında NSAİİ tedavisinin sürekli mi yoksa sadece hastalığın aktif döneminde mi kullanılması gerektiği konusu net değildir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışma ile 2 yıllık gözlem sonunda, sürekli NSAİİ kullanan AS'li hastalarda, lüzum halinde NSAİİ kullananlara göre daha az radyografik progresyon geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca iki grup arasında 2 yıllık tedavi süresince gerek hastalık aktivite düzeyi gerekse NSAİİ kullanımına bağlı gelişen toksisite açısından belirgin fark gözlenmemiştir (82, 83).

Aksiyal SpA'da bir NSAİİ'in diğerinden daha etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Kullanılan NSAİİ'den bağımsız olarak, maksimum doz genellikle gerekli olup, denenen her NSAİİ, ikinci bir NSAİİ'e geçmeden önce en az iki ila dört hafta boyunca düzenli olarak kullanılmalı ve ağrı, tutukluk gibi semptomların hafifletilmesi ve etkinliği açısından değerlendirilmelidir. Yapılan analizler, NSAİİ tedavisinin, eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan hastalarda özellikle etkili olduğunu göstermiştir. Bu ajanlar kullanılırken potansiyel gastrointestinal, renal, kardiyovasküler ve NSAİİ'lerin diğer riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (84,85).

NSAİİ'ler ayrıca periferik artrit semptomlarını azaltmada da yardımcıdırlar. Periferik SpA'lı hastaların çoğunda periferik artrit vardır. Bu grup hastalarda artrit, entezit ve daktilit için tedavi seçenekleri farklılık gösterebilir; hafif artrit, entezit, daktilit, bel ağrısı varlığında NSAİİ'ler ilk tercihtir. Her biri iki ila dört hafta süren, yalnızca en az iki farklı NSAİİ tedavisine rağmen yeterli yanıt alınamayan ve daha şiddetli bulguları olan hastalarda diğer tedavi seçenekleri gözönüne alınmalıdır.

### **2.9.1.2. Kortikosteroidler**

Periferik SpA'lı hastalarda hafif artrit bulguları varlığında NSAİİ'ler ilk tercihtir. İki ila dört hafta süren, en az iki farklı NSAİİ'e rağmen yeterli yanıt alınamayan şiddetli artritli olgularda lokal kortikosteroid enjeksiyonları ya da düşük-orta doz kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi önerilir. Bir çalışma ile hastalık aktivitesinin yüksek olduğu hastalarda, iki hafta süre ile yüksek doz prednizolon tedavisinin, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kapasite ile ilgili tüm parametrelerde plasebodan daha üstün olduğu gösterilmiştir (86).

AS tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin yeri sınırlıdır. Lokal kortikosteroid enjeksiyonu AS'nin periferik eklem tutulumunda ve özellikle de entezit varlığında önerilmiştir. BT, MRG veya USG eşliğinde sakroiliak ekleme kortikosteroid enjeksiyonunun 6 ay boyunca etkili olabileceği görülmüştür.

Sistemik kortikosteroid tedavisinin uzun dönem etkinliği ile ilgili veri yoktur. Kortikosteroidler mümkün olduğunca, yalnızca hastalık modifiye edici bir antiromatizmal ilaçla (DMARD) veya remisyona kadar geçici bir "köprü tedavisi" olarak kullanılmalıdır.

### **2.9.1.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)**

NSAİİ tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda sülfasalazin (SSZ), metotreksat (MTX) veya leflunomid (LEF) gibi biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar önerilmektedir. Ajan seçimi komorbiditelere, klinisyen

ve hastaların tercihine bağlıdır. ASAS/EULAR periferik artrit bulguları olan SpA hastalarında SSZ kullanımını önermektedir. Yapılan çalışmalar, periferik artritli hastalarda 3 ay SSZ kullananlarda daha iyi yanıtlar elde edildiğini göstermiştir.

DMARD'ların periferik artrit tedavisinde etkinlikleri benzerdir. Ancak, eşlik eden sedef hastalığı varlığında MTX ve LEF'in aksine SSZ'in cilt tutulumunda etkili olmadığı görülmüştür. PsA hastalarında metotreksat ile ilgili iki çalışma yayınlanmış olup, ilk çalışmada monoterapi veya TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında yanıt ve ilaç sağ kalım süreleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Leflunomidin tek başına veya MTX ile ilişkili etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ikinci çalışmada ise, PsA ve sedef hastalığında etkili olduğu görülmüştür. Siklosporin A'nın etkinliği ve güvenilirliği, sadece HBsAg pozitif olan bir hastanın lamivudin ile tedavi edildiği HCV, HBV, HSV-1 ve -2, HHV-6, EBV veya parvovirüs seropozitif olan 31 hastada incelenmiş ve hastaların hiçbirinde virüs reaktivasyonu gelişmediği görülmüştür. PsA hastalarında siklosporin A ile monoterapi veya kombinasyon tedavisinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (14).

AS'li hastalarda 2006 yılında yapılan bir meta analizde, fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, entezit, hasta ve doktor global değerlendirmesi ile ilgili parametrelerde sülfasalazin tedavisi alanlar ile plasebo arasında fark olmadığı, ESH ve spinal tutukluk ile ilgili parametrelerde ise SSZ'nin plaseboya göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca SSZ tedavisinden erken hastalık süresi, yüksek ESH ve periferik artriti olan AS'li hastaların daha fazla fayda görebileceği belirtilmiştir (87). AS'li hastalarda metotreksatın etkinliğini araştıran bir Cochrane derlemesinde, metotreksatın AS'de etkin olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (88). AS tedavisinde Leflunomidin etkinliğine dair kanıt ise bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, aksiyel tutulumu olan AS'li hastalarda tedaviye DMARD eklenmesinin ek bir yararı görünmemektedir. Periferik artriti olan hastaların tedavisinde ise başta SSZ olmak üzere, zayıf kanıtlara rağmen metotreksat ve

leflunomid verilebilir. Bununla birlikte, IBH özellikleri olan hastalarda, anterior üveit atak ve şiddetinin azaltılmasında, daktilit ve entezit tedavisinde yine SSZ kullanılabilir.

#### **2.9.1.4. Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ Bloke Edici Ajanlar**

TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin hem AS hem de nr-axSpA dahil olmak üzere aksiyal SpA'da hastalık aktivitesini azalttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu hastalık grubunun patofizyolojisinde aşırı miktarda salgılanan TNF- $\alpha$ , sakroileit, kıkırdak hasarı ve kemik erozyonlarından sorumludur. Günümüzde yaygın olarak kullanılan beş TNF- $\alpha$  inhibitörü (infliksimab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumab) vardır. Bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda; plasebo ile karşılaştırıldığında, iyileşme elde etme olasılığı en az %40 daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca TNF- $\alpha$  inhibe edici ajanların etkinliği AS ve nr-axSpA'lı hastalarda benzer olarak bulunmuştur. 2007 yılında adalimumab, etanersept ve infliksimabın etkinlik açısından indirekt olarak karşılaştırıldığı bir meta analizde, AS'li hastalarda bu üç ajan arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (89).

TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedavi yanıtları tipik olarak hızlı olup, yararları kalıcı gibi görünmektedir (90). Kısa hastalık süresine sahip, daha düşük CRP düzeyleri olan veya daha genç yaştaki hastalarda tedaviye yüksek yanıt daha muhtemeldir (91). MTX gibi bir immünomodülatör ilacın birlikte kullanılması gerekli değildir, sınırlı kanıtların çoğu, bunun SpA hastalarında ek bir yarar sağlamadığını, ancak maliyeti ve yan etki riskini artırabileceğini göstermiştir (92). TNF- $\alpha$  inhibitörleri ayrıca romatoid artrit, IBH, sedef hastalığı, psoriatik artrit ve diğer bazı durumlarda da kullanılabilen ajanlardır.

#### **2.9.1.5. Diğer Biyolojik Ajanlar**

Sekukinumab; anti-IL-17A monoklonal antikoru olup, axSpA hastalarında TNF inhibitörlerine alternatif bir ajandır. TNF inhibitör tedavisinin aksine, sekukinumab ile tedavi edilen hastalarda, latent tüberküloz reaktivasyonuna dair

bir kanıt yoktur. Bu nedenle tüberküloz riski yüksek olan hastalarda tercih edilir. Psoriatik artrit ve axSpA'nın aksine, sekukinumabın Crohn hastalığı olan hastalarda etkisiz olduğu ve sekukinumab ile diğer anti-IL-17 ajanlarının IBH'yi indüklediği yada şiddetlendirdiği bildirilmiştir (93). Bu nedenle, olası IBH birlikteliği olan hastalarda SpA tedavisi için gerektiğinde özellikle dikkatli kullanılmalıdır. Ixekizumab, başka bir anti-IL-17 biyolojik ajanı olup, sedef hastalığı ve psoriatik artrit tedavisi için ticari olarak ve AS'li hastalarda kullanılmak üzere araştırılmaktadır.

### **2.9.2. İlaç Dışı Tedaviler**

İlaç dışı tedavide amaç hareket kısıtlılığı gelişmesini engellemek/geciktirmek, fleksiyon deformitesini engellemek ve semptomları iyileştirmektir.

Hasta eğitimi, hastalığın yönetimi ve sağlığın geliştirilmesinde, hasta katılımını artırmak için inflamatuvar artritli hastaların tedavisinde ilk sırada yer alır. Eğitim, teşhisin ilk konulduğu andan itibaren başlayıp, ilaç tedavisi değişikliği ve hastanın fiziksel veya psikolojik durumuna göre gerekli olduğu zamanlar da dahil olmak üzere hastalık süreci boyunca verilmelidir. Hasta eğitimi, hastalık ve tedavi hakkında bilginin artırılması, yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması, hastalıkla başa çıkabilme ve uyum için motivasyonun artırılması açısından önemlidir.

Yeni SpA tanısı alan tüm hastalar, yaşam boyu egzersiz ve postür eğitimi programlarına alınmalıdır. İlk değerlendirme ve eğitim için bir fizyoterapistle yönlendirilmelidir. SpA tanılı hastalarda egzersiz programları içinde, postüral eğitim, hareket açıklığı ve germe egzersizleri ve bazen de hidroterapi yer alır. Ev egzersizleri etkilidir, ancak denetimli veya fizik tedavi ünitelerinde verilen egzersiz programları daha faydalı olabilir. Ayrıca hidroterapi ile birlikte egzersiz terapisi, tek başına egzersizlerden daha etkili olabilir. Farmakolojik tedavi ile klinik olarak iyi durumda olan hastaların bile eğitim ve egzersizden faydalanabileceği unutulmamalıdır. TNF- $\alpha$  tedavisi ile klinik olarak stabil olan 62 hastayı içeren randomize bir çalışmada, hem eğitim hem de yoğun egzersiz tedavisi alan

hastalar ile tek başına eğitim-davranışsal tedavi alan hastaların iki ve altı ay sonraki BASDAI ve spinal hareket açıklığı sonuçları karşılaştırılmış, kombine tedavinin istatistiksel olarak daha faydalı olduğu görülmüştür (94).

Farmakolojik tedavi gören herhangi bir hastaya ilaçları, düzenli ilaç uygulamalarına uyma ihtiyacı, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedavilerin potansiyel yan etkileri hakkında bilgi verilmelidir. Hastalar ayrıca düzenli takip ve komorbidite yönetiminin önemi konusunda eğitilmelidir. Obezite ve metabolik sendrom sık görülen sağlık problemleri olup özellikle periferik SpA'lı hastalarda önemlidir. Yapılan bir çalışmada, PsA'lı obez hastaların, obez olmayan hastalara kıyasla daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedaviye daha az yanıt verdiği görülmüştür (95).

Tüm hastalara sigarayı bırakma önerilmelidir. Sigara içmenin kardiyovasküler ve diğer olumsuz etkilerine ek olarak SpA üzerinde olumsuz etkileri olduğuna inanılmaktadır. Sigarayı bırakmanın ve karbonhidrattan fakir beslenmenin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (96). Hastalar uygun beslenme alışkanlıkları konusunda bilgilendirilmeli ve gerektiğinde daha fazla danışmanlık için beslenme uzmanlarına yönlendirilmelidir.

SpA grubu hastalarda anksiyete ve depresyon sık görülür, bu nedenle hastalar tarama programlarından geçmeli ve hasta destek programlarına katılmaya teşvik edilmelidir.

## **2.10. Uyku Bozuklukları**

Uyku ve uykuya neden ihtiyaç duyduğumuz eski çağlardan beri merak konusudur. Yaklaşık 2000 yıl önce Lucretius, uykuyu uyanıklığın olmadığı durum olarak ifade etmiştir. Macnish 1830 yılında uykuyu, otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen solunum, dolaşım ve diğer işlevlerin devam ettiği ancak istemli işlevlerin olmadığı durumda duyusal gücün geçici olarak iptal olması şeklinde tanımlamıştır. Aslında uyku, yanıt verme, motor aktivite ve metabolizmanın



yavaşladığı, iç ve dış uyaranlara yanıtın azaldığı ancak tamamen kaybolmadığı geri dönüşümlü fizyolojik bir süreçtir. Geri dönüşümlü olması ve uyaranlara yanıt olması nedeniyle koma ve ölümden ayrılır. 1929 yılında elektroensefalografi (EEG)'nin keşfi ve sonraki yıllarda uyku fizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar uykunun altın çağını başlatmıştır (97).

Uyku üç basit fizyolojik süreç içerir; uyanıklık hali, belirli aralıklarla tekrar eden hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği NREM (Non-REM) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği REM (Rapid Eye Movement) uyku dönemi. Uyku dönemleri EEG, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişiklikler incelenerek belirlenmiştir. İnsanlarda genellikle uyanıklık döneminden sonra NREM uykusu ve uyku başlangıcından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi oluşur. Uyku başlangıcı ile ilk REM uykusunun sonuna kadar olan süre bir uyku siklusu olarak kabul edilir. Bu siklusun süresi kişiden kişiye değişmekle birlikte, 90–120 dakika arasında değişir ve 4-6 kez tekrarlanır. İlk REM dönemi genellikle daha kısadır ve yaklaşık 5–15 dakika sürer. Süre açısından gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM uykusu daha ağır basar (98, 99). İnsanlar hayatlarının yaklaşık üçte birini ya da gece başına yaklaşık sekiz saati uyuyarak geçirirler. Erişkinlerin yarısından fazlası gecede 7-8 saat, %8'i 5 saatten az , %2'si ise 10 saatten fazla uyur (100).

Uyku-uyanıklık döngüsü biyolojik ritme bağlı olarak oluşur. Oluşumunda 24 saat süren evrelerin tekrarı ile oluşan sirkadiyen ritm belirleyicidir. Sirkadyen ritmin varlığının çevresel uyaranlardan bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sirkadyen ritm anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus (SCN) tarafından düzenlenir. SCN hipotalamusun diğer bölümleri, süperior servikal ganglionlar ve melatonin salgılayan pineal bezdeki birçok sinaptik yola sinyal gönderen retinohipotalamik yoldan fotik uyaranlar alır. SCN melatonin reseptörleri içerir ve pineal bezden SCN'ye uzanan bir feedback halkası vardır. Melatonin çoğunlukla gece salgılanır ve karanlık aydınlık döngüsünün sürdürülebilmesi için sirkadyen ritmin önemli bir belirleyicisidir. Uyku-uyanıklık

döngüsünün ortadan kalkması ve uyku yoksunluğu santral sinir sistemi işlevlerini etkiler. Homeostazis uyku ve uyanıklık arasındaki dengeyle ilgilidir. Uzun bir uyanıklık döneminden sonra yoğun bir uyku isteği oluşur. Uyku yoksunluğu, uyku haline, performans, uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonda azalmaya neden olur. Kalıcı bellek veya diğer SSS değişikliklerine neden olmaz . Uyku bozukluğu (UB) sonucunda aşırı gündüz uykululuğu (AGU) görülür. AGU günlük hayatta performans ve üretkenliği, yüksek kortikal fonksiyonları, yaşam kalitesini, sosyal ilişkileri, mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkiler. AGU, genel tıbbi sorunlar, ilaçlar, nörolojik nedenler (kranial tümörler, Alzheimer, Parkinson vs.), primer uyku bozuklukları (santral uyku apne sendromu, obstrüktif uyku- apne sendromu, idyopatik hipersomni vs.) sonucunda da ortaya çıkabilir (101).

Uyku bozukluklarının tanısında çeşitli anket formları (Jenkins Uyku ölçeği, Pittsburg uyku kalite değerlendirme indeksi, Rechtschaffen ve Kales uyku skorlama tekniği vs.), uyku günlükleri, polisomnografi, aktigrafi, EEG, multiple uyku latansı testi, uyanıklığı sürdürme testi, radyolojik yöntemler (BT, MRG, vs.) çeşitli tanı yöntemleri kullanılabilir (102).

### **2.10.1. Romatolojik Hastalılarda Uyku Bozuklukları**

Romatolojik hastalılarda uyku problemleri yaygın görülmekle birlikte önemli bir sorun olup etkilenen kişilerin günlük aktivitelerinde kısıtlılıklara yol açabilir, yaşam kalitesini bozabilir. Hastalık aktivitesi, ağrı, depresyon, yaşam kalitesi ve artan hareket kısıtlılığı uyku kalitesi üzerinde önemli etkiye sahip olan faktörlerdir. Romatolojik hastalığın doğru tanı ve tedavisi hastalığın kendisinden kaynaklanan ağrı, halsizlik ve uyku bozukluklarının kontrolünü sağlayacağı gibi ağrının azaltılması da daha iyi uyku kalitesi sağlayabilir.

Uyku bozuklukları yaşa göre değişmekle birlikte çocukluk çağında çoğunlukla uyku terörü ve altına kaçırma gibi ayrılmayla ilgili parasomnialar şeklindedir. Erişkinlerde ise yaş ve biyolojik faktörlerle ilişkili olup sirkadyen ritmin bozulması ile ilişkilidir. İnsomnialar en sık görülen uyku bozuklukları olup uykuya

dalma, uyku ortasında uyanma, sabah uykululuk hali ve kalitesiz uykuyu içerir. Toplumda görülme sıklığı %19-38 arasında değişir. Tablo 2.8'de Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması verilmiştir.

Uyku bozukluklarının görülme sıklığı uygulanan uyku testine göre değişmekle birlikte Kanada'da SpA'lı hastalarda %69, Ankilozan spondilitte %15.4-%80 arasında saptanmıştır (103). AS tanılı hastalarının %58.6'sının uyku bozuklukları için yüksek risk altında olduğu, %37.3'ün de ise uyku kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (104, 105). AS'de yetersiz uyku, sabah tutukluğu, güç uyanma, obstruktif uyku apne sendromu gibi faktörler uyku bozukluğu ile ilişkili faktörler olup ankiloz, göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık ve kilo alımı obstruktif uyku apne sendromuna yol açabilir. Hastalarda aksiyel ağrı ve sabah tutukluğu, inflamatuvar sırt ağrısı uyku bozukluklarının önemli bir sebebidir. Jones SD ve arkadaşları 295 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %65'inde ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkili yorgunluk olduğunu, yorgun hastaların da %41'inde uyanma sayısının her gece üçten fazla olduğunu göstermiştir (106). Başka bir çalışmada, ağrının uykuya başlamada zorluk ve düşük uyku kalitesi ile, uyanmada zorluk ve sabah yorgunluğu arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (107). İngiltere'deki AS (veya aksiyal SpA) hastalarında yapılan en büyük uyku bozukluğu çalışmasında zayıf uyuyanların, iyi uyuyanlara kıyasla tüm BASDAI ölçümlerinde daha fazla hastalık aktivitesi, daha fazla yorgunluk, daha az günlük işlevsellik, daha fazla sırt ağrısı, daha düşük yaşam kalitesi ve daha zayıf genel sağlık durumuna sahip oldukları saptanmıştır (108). Bazı çalışmalarda hastalık aktivitesinin artışı ve fonksiyonelliğin azalması ile uyku bozukluğu arasında önemli bir korelasyon olduğu bulunmuştur (109).

**Tablo 2.8.** Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması ICSD-3.

1- İnsomnialar
2- Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları
3- Santral Orjinli Hipersomniaları*
4- Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları
5- Parasomnialar
6- Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları
7- İzole semptomlar, Görünüşe Göre Normal Varyantlar ve Çözüme Ulaşmamış Noktalar
8- Diğer Uyku Bozuklukları
*Bir Sirkadiyen Ritim Uyku Bozukluğu, Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluğu ya da Uykuyu Bozan Diğer Nedenlerden Kaynaklanmayan.

Türkiye'de PsA'lı hastalarda uyku kalitesinin, AS'li hastalarda ise uyku kalitesi ve uyku etkinliğinin kötü olduğu saptanmıştır (110, 111). AS'li 175 hastanın %54'ünün düşük uyku kalitesine sahip olduğu görülmüştür (112). Karadağ ve arkadaşları AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek yorgunluk ve uyku bozukluğu skorları bildirmiştir (113). Aydın ve arkadaşları yüksek hastalık aktivitesinde daha kötü uyku kalitesi olduğunu vurgulamışlardır (114).

## I. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı (08.05.2019/20.478.486) ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) sınıflama kriterlerini karşılayan SpA hastaları dahil edildi. Her hasta için demografik özellikler (yaş, eğitim durumu, meslek, medeni durum, sigara kullanımı), hastalığa özgü değişkenler sorgulandı. Hastalar ayrıca tanı süresi, eşlik edebilecek kronik ek hastalıklar ve ilaç kullanımı (NSAİİ, DMARD, TNF bloke edici ajan kullanımı) açısından sorgulandı. Hastalar primer olarak kullandığı ilaca göre DMARD ve/veya NSAİİ kullananlar, sadece biyolojik ajan kullananlar ve hem DMARD hem de biyolojik ajan kullananlar olarak gruplandırıldı. Uyku kalitesi, Jenkins Uyku Ölçeği Anketi (JSEQ) kullanılarak değerlendirildi. Uyku bozukluklarına neden olabilecek diğer hastalıkları dışlamak için hastaların rutin poliklinik başvurularında bakılan hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de dahil olmak üzere eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri incelendi. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum sırasıyla Bath ankilozan spondilit hastalığı aktivite indeksi (BASDAI), Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI), Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) ile değerlendirildi. Metrolojik ölçümlerin değerlendirilmesinde Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) kullanıldı. Ağrı, görsel analog skalası (VAS) ile ölçüldü. Yaşam kalitesi AS yaşam kalitesi (ASQoL) ölçeği ile; yorgunluk BASDAI' nin yorgunluk maddesi (geçen hafta kendinizi ne kadar yorgun ve halsiz hissettiniz? 0-10 arası skala) ile değerlendirildi. Hastalarda anksiyete ve depresyon varlığı Hastane anksiyete depresyon ölçeği (HAD) ile değerlendirildi. Uyku kalitesinin değerlendirilmesinde Jenkins uyku ölçeği Türkçe versiyonu kullanıldı.

## Jenkins Uyku Ölçeği Türkçe Versiyonu

Bu ölçek dört maddeden oluşur ve hastaların önceki 4 hafta boyunca yaşadığı uyku problemleri sorgulanır;

1 - Uyuya dalmakta sorun mu yaşıyorsunuz ?

2 - Gecede birkaç kez uyanmak ?

3 - Uykuda kalmakta sorun mu yaşıyorsunuz (çok erken uyanmak dahil)

4- Her zamanki uyku miktarınızdan sonra yorgun ve yıpranmış hissederek uyanmak?

Her öge 6 noktalı Likert ölçeği ile dederecelendirilir: hiç değil = 0, 1–3 gün = 1, 4–7 günler = 2, 8–14 günler = 3, 15–21 günler = 4, 22–28 günler = 5. Toplam puan 0 ile 20 arasında değişir. Daha yüksek puanlar daha fazla uyku bozukluğunu gösterir. Eğer katılımcılar yukarıdaki uyku rahatsızlıklarından herhangi birinin önceki 4 haftada 15 veya daha fazla gece meydana geldiğini bildirmişlerse 1, değilse 0 olarak hesaplanmış ve kodlanmıştır. Uyku bozukluğu için kesim noktası olarak 15 gecenin seçimi DSM-IV ( Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition-IV) tanı kriteri esas olarak belirlenmiştir. Diğer çalışmalarda da uyku bozukluğu için benzer bir kesim noktası kullanılmıştır (115).

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile betimlendi. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi ile araştırıldı. Tekrarlı ölçümlerin ortalaması normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımlı Örnek t Testi ile karşılaştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, dağılım normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.

## II. BULGULAR

### 1.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Hastaların %67.5'i erkek, %32.5'i kadındı. %92.4'ü evli, %7.6'sı bekarı. Yaş ortalaması 44.20±10.79 (min 21, max75) yıl, ortalama tanı süresi 11.09± 7.66 (min 1, max 44) yıl olarak saptandı. Hastaların %81.5'inde ek hastalık yok iken, %14.5'inde en az 1, %0.8'inde en fazla 3 ek hastalık eşlik etmekteydi. Hastaların %42.6'sı hiç sigara içmemiş iken hala sigara içenlerin oranı %48.2 idi. Hastaların %3.2'si okur yazar değildi. Hala çalışmakta olanların oranı %41.8, çalışmayanların oranı %58.2 olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde BUN, kreatinin, AST ve ALT değerlerinde yükseklik saptanmadı (Tablo 4.1,Tablo 4.2 ).

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik Özellikleri.

Değişken	Değerler (Ort ±ss:)
Yaş (yıl)	44.20 ± 10.79 (min 21, max75)
Cinsiyet, n( %)	
Erkek	%67.5
Kadın	%32.5
Medeni durum n(%)	
Evli	230 (92.4)
Bekar	19 (7.6)
Sigara kullanımı, içiyor (%)	48.2
Ek hastalık, yok n(%)	203 (81.5)

Ort±ss: ortalama ± standart sapma.

**Tablo 4.2.** Hastaların Demografik Özellikleri.

Değişken	Değerler (ortalama±ss)
Eğitim Durumu ( %)	
Okur yazar değil	3.20
İlköğretim	43.0
Ortaöğretim	14.9
Lise	23.7
Yüksek Öğretim	15.3
Meslek (%)	
Çalışmıyor	7.60
Ev hanımı	28.5
Memur	20.9
İşçi	22.5
Çiftçi	2.00
Esnaf	9.60
Emekli	8.80

Ort ±ss: ortalama ± standart sapma

#### 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların ortalama tanı süresi 11.09±7.66(min 1, max 44) yıl idi. Ortalama BASDAİ değerleri 3.57±2.77, BASFİ değerleri 2.27±2.44, BASMI değerleri 3.84±3.18, ASDAS CRP değerleri 2.38±1.05, ASDAS ESH değerleri 2.73±2.78, ve VAS ağrı değerleri 4.64±3.08 cm, yorgunluk düzeyi 4.14±3.23 idi. Total JSEQ skoru 7.53±5.80 idi (Tablo 4.3).



**Tablo 4.3.** Hastaların Klinik Özellikleri.

Değişken	Değerler (ort±ss)
BASDAI	3,57 ± 2,77
BASFI	2,27 ± 2,44
ASQOL	6,49 ± 5,51
HAD depresyon	5,59 ± 4,71
HAD anksiyete	5,81 ± 4,77
BASMI	3,84 ± 3,18
ASDAS CRP	2,38 ± 1,05
ASDAS ESH	2,73 ± 2,78
Total JSEQ skoru	7,53 ± 5,80
VAS	4,64 ± 3,08
Yorgunluk	4,14 ± 3,23
Tanı süresi (yıl)	11,09 ± 7,66 (min 1, max 44)

Ort ±ss: ortalama ± standart sapma

Medikal tedavi olarak hastaların %17.7'si klasik dmard ve/veya nsaii, %39.8'i sadece anti tnf ajan, %42.6'sı klasik dmard ve veya nsaii ve biyolojik ajan kullanmaktaydı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.**Hastaların kullandığı ilaçlara göre Total JSEQ skorları.

İlaçlar	N	Yüzde	Total JSEQ skoru Ort±SS
Klasik dmard ve veya nsaii	44	17,7	7,52 ± 5,70
Anti tnf ajan	99	39,8	6,89 ± 5,33
Klasik dmards ve veya nsaii ve Anti tnf ajan	106	42,6	8,14 ± 6,24
Total	249	100,0	7,53 ± 5,80

Kadın ve erkek hastalar kıyaslandığında kadın hastaların total JSEQ skorları erkek hastalardan daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,01). Yorgunluk, depresyon ve anksiyete düzeyleri kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p:0,04; p:0,01; p:0,00). Kadınlarda yaşam kalitesi anlamlı derecede daha kötüydü (p:0,02). Kadın ve erkek hastaların BASDAİ, BASFI, BASMI, ASDAS CRP, VAS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Kadın ve erkek hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken	Erkek (Ortalama±ss)	Kadın (Ortalama±ss)	p
BASDAİ	3,26 ± 2,92	4,23 ± 2,27	0,09
BASFI	2,17 ± 2,46	2,49 ± 2,40	0,33
ASQOL	5,96 ± 5,76	7,59 ± 4,82	<b>0,02</b>
HAD depresyon	4,91 ± 4,31	6,99 ± 5,19	<b>0,01</b>
HAD anksiyete	4,92 ± 4,59	7,67 ± 4,64	<b>0,00</b>
BASMI	3,94 ± 3,73	3,62 ± 1,48	0,46
ASDAS CRP	2,30 ± 1,09	2,55 ± 0,94	0,07
ASDAS SED	2,38 ± 1,05	3,47 ± 4,57	<b>0,03</b>
Total JSEQ skoru	6,93 ± 5,86	8,78 ± 5,51	<b>0,01</b>
VAS	4,39 ± 3,03	5,17 ± 3,14	0,06
Yorgunluk	3,85 ± 3,19	4,74 ± 3,25	<b>0,04</b>
Tanı süresi	11,63±8,04	9,98 ± 6,71	0,11
Ek hastalık sayısı	0,18 ± 0,47	0,31 ± 0,58	0,08
N	168	81	249

Ort ± ss: ortalama ± standart sapma.

TNF bloke edici ajan kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında BASDAİ, ASDAS CRP, ASDAS ESH ile ölçülen hastalık aktiviteleri arasında fark yoktu. Fonksiyonel durum, ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluk düzeyleri, yaşam kalitesi ve BASMI ile ölçülen metrolojik indeksleri arasında anlamlı farklılık yoktu. TNF bloke edici ajan kullanan ve kullanmayan hastaların total JSEQ skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,98) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Anti tnf ajan kullanan ve kullanmayan hastaların klinik özellikleri.

Değişkenler	Anti tnf ajan kullananlar Ort±SS	Anti tnf ajan kullanmayanlar Ort±SS	p
BASDAİ	3,45 ± 2,37	4,15 ± 4,13	0,12
BASFI	2,35 ± 2,49	1,91 ± 2,16	0,28
ASQOL	6,43 ± 5,51	6,77 ± 5,58	0,70
HAD Depresyon	5,61 ± 4,74	5,45 ± 4,61	0,83
HAD Anksiyete	5,68 ± 4,76	6,41 ± 4,83	0,36
BASMI	3,92 ± 3,45	3,46 ± 1,31	0,39
ASDAS CRP	2,33 ± 1,02	2,64 ± 1,13	0,07
ASDAS ESH	2,53 ± 1,09	3,68 ± 6,15	0,22
Total JSEQ skoru	7,54 ± 5,84	7,52 ± 5,70	0,98
VAS	4,53 ± 3,13	5,17 ± 2,79	0,21
Yorgunluk	4,07 ± 3,27	4,45 ± 3,06	0,47
Tanı süresi	11,26 ± 7,34	10,3 ± 9,05	0,46
Komorbidite sayısı	0,21 ± 0,51	0,26 ± 0,49	0,63
N	205	44	249

Ort ± ss: ortalama ± standart sapma.

BASDAİ düzeylerine göre hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların ASDAS CRP, ASDAS ESH, fonksiyonel durum, ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluk düzeyleri, yaşam kalitesi ve BASMI ile ölçülen metrolojik indeksleri anlamlı derecede yüksek idi (p:0.00). Hastaların total JSEQ skorları hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,00) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** BASDAİ Düzeylerine Göre Hastalık Aktivesi Normal ve Yüksek Olan Hastaların Klinik Özellikleri.

BASDAİ	Inaktif (Ort±SS)	Aktif (Ort±SS)	p
BASFI	1,30 ± 1,81	3,59 ± 2,57	0,00
ASQOL	3,76 ± 3,86	10,1 ± 5,27	0,00
HAD Depresyon	4,17 ± 3,96	7,50 ± 4,97	0,00
HAD Anksiyete	4,45 ± 4,17	7,65 ± 4,94	0,00
BASMI	3,29 ± 1,74	4,57 ± 4,33	0,00
ASDAS CRP	1,79 ± 0,74	3,18 ± 0,85	0,00
ASDAS ESH	2,00 ± 0,85	3,72 ± 3,94	0,00
Total JSEQ skoru	5,34 ± 4,98	10,4 ± 5,53	0,00
VAS	3,34 ± 2,78	6,40 ± 2,55	0,00
Yorgunluk	2,64 ± 2,71	6,15 ± 2,75	0,00
Tanı süresi	10,6 ± 7,56	11,7 ± 7,78	0,26
komorbidite_sayısı	0,18 ± 0,48	0,28 ± 0,54	0,16
N	143	106	249

Ort ± ss: ortalama ± standart sapma.

ASDAS CRP düzeylerine göre hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların BASDAİ, ASDAS ESH, fonksiyonel durum, ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluk düzeyleri, yaşam kalitesi ve BASMI ile ölçülen metrolojik indeksleri anlamlı derecede yüksek idi (p:0,00, p:0,01). Hastaların total JSEQ skorları hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,00) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Asdas Crp Düzeylerine Göre Hastalık Aktivesi Normal ve Yüksek Olan Hastaların Klinik Özellikleri.

ASDAS-CRP	Normal (Ort±SS)	Yüksek (Ort±SS)	p
BASFI	0,42 ± 0,79	2,61 ± 2,49	0,00
ASQOL	2,34 ± 3,09	7,24 ± 5,53	0,00
HAD depresyon	3,58 ± 4,03	5,95 ± 4,74	0,00
HAD anksiyete	3,16 ± 3,62	6,29 ± 4,81	0,00
BASMI	2,71 ± 1,65	4,04 ± 3,34	0,01
Total JSEQ skoru	2,87 ± 2,68	8,37 ± 5,82	0,00
VAS	1,00 ± 1,45	5,30 ± 2,83	0,00
Yorgunluk	1,11 ± 1,87	4,68 ± 3,12	0,00
Tanı süresi	10,8 ± 7,02	11,1 ± 7,79	0,86
Komorbidite sayısı	0,13 ± 0,41	0,24 ± 0,52	0,16
BASDAI	0,81 ± 1,03	4,07 ± 2,68	0,00
N	38	211	249

Ort ± ss: ortalama ± standart sapma.

ASDAS sedimantasyon düzeylerine göre hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların BASDAİ, ASDAS CRP, fonksiyonel durum, ağrı, anksiyete, yorgunluk düzeyleri, yaşam kalitesi ve BASMI ile ölçülen metrolojik indeksleri anlamlı

derecede yüksek idi (p:0,00, p:0,01). Hastaların depresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,29). Hastaların total JSEQ skorları hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,00) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Asdas Sedim Düzeylerine Göre Hastalık Aktivesi Normal ve Yüksek Olan Hastaların Klinik Özellikleri.

ASDAS ESH	Normal (Ort±SS)	Yüksek (Ort±SS)	p
BASFI	0,14 ± 0,42	2,51± 2,46	0,00
ASQOL	1,92 ± 2,62	7,00 ± 5,52	0,00
HAD Depresyon	3,64 ± 3,63	5,80 ± 4,77	0,29
HAD anksiyete	2,48 ± 2,46	6,18 ± 4,83	0,00
BASMI	2,28 ± 1,36	4,01 ± 3,28	0,01
JSEQ	2,32 ± 2,79	8,12 ± 5,76	0,00
VAS	1,12 ± 1,59	5,04 ± 2,95	0,00
Yorgunluk	1,04 ± 1,69	4,48 ± 3,18	0,00
Tanı süresi	9,52 ± 6,14	11,27 ± 7,80	0,28
Komorbidite sayısı	0,08 ± 0,40	0,24 ± 0,52	0,08
BASDAI	0,84 ± 1,08	3,88 ± 2,73	0,00
N	25	224	249

Ort ± ss: ortalama ± standart sapma.

### **4.3. Hastaların Uyku Kalitelerine Göre Karşılaştırılması**

Jenkins uyku ölçeği ile hastaların %43.7'sinde uyku bozukluğu saptanmazken (JSEQ1), %56.3'ünde uyku bozukluğu saptandı (JSEQ2). Uyku kalitesi iyi olanların yaş ortanca değeri  $43.53 \pm 11.04$  yıl ve kötü olanların yaş ortanca değeri  $44.73 \pm 10.61$  yıl idi. Cinsiyete göre JSEQ1 grubunun %48.2'i erkek, %34.6'sı kadındı. JSEQ2 grubunun ise %51.8'si erkek, %65.4'ü kadındı. JSEQ1 grubunun %43'ü evli ve %52.6'sı bekar iken; JSEQ2 grubunun %57'si evli ve %47.4'ü bekarı. Gruplar arasında medeni durum ( $p:0,10$ ) ve yaş ( $p:0,68$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Cinsiyet açısından anlamlı fark olup kadınlarda uyku kalitesi daha kötü bulunmuştur ( $p:0,04$ ). Hastalar eğitim düzeyi açısından okuryazar değil, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve üniversite mezunu olmak üzere 5 gruba ayrıldı. JSEQ1 ve JSEQ2 grupları arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p:0,40$ ). Meslek açısından halen çalışıyor ve çalışmıyor, sistemik kronik hastalıklar açısından hastalık sayısına göre sınıflandırıldı. JSEQ1 ve JSEQ2 grupları arasında meslek ( $p:0,03$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup çalışmayan hastalarda uyku kalitesinin daha kötü olduğu görüldü. Ek kronik hastalığı olmayan hastalarda anlamlı oranda daha az uyku bozukluğu saptandı ( $p:0,01$ ) (Tablo 4.10).

### **4.4. Hastaların Uyku Kalitesine Göre Hastalık Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

JSEQ1 ve JSEQ2 grupları BASDAI, BASFI, BASMI, VAS, ASDAS CRP, ASDAS ESH ve yorgunluk düzeyleri açısından karşılaştırıldı. BASDAI açısından gruplar arası karşılaştırmada JSEQ1 ortanca değeri  $2.38 \pm 2.95$  iken JSEQ2'de  $4.50 \pm 2.20$  idi ( $p:0,00$ ). BASFI ortanca değeri JSEQ1'de  $1.07 \pm 1.58$  iken JSEQ2'de  $3.21 \pm 2.58$  idi ( $p:0,00$ ). BASDAI ve BASFI açısından gruplar arası anlamlı fark olup ( $p:0,00$ ) hem BASDAI hem de BASFI açısından uyku kalitesi iyi olanlarda daha iyi sonuçlar elde edildi.

**Tablo 4.10.** İyi Uyuyan ve Kötü Uyuyanların Hasta Özelliklerine Göre Ki-kare Testi İle Kıyaslanması.

Değişken	Uyku Kalitesi (JSEQ1) Normal	Uyku Kalitesi (JSEQ2) Kötü	p
Yaş (ort±ss)	43,53 ±11,04	44,73 ±10,61	0,38
Cinsiyet n (%)			0,04
kadın	28 (34,6)	53 (65,4)	
Erkek	81 (48,2)	87 (51,8)	
Medeni hal, n (%)			0,41
Evli	99 (43,0)	131 (57,0)	
bekar	10 (52,6)	9 (47,4)	
Eğitim düzeyi, n (%)			0,40
Okur yazar değil	1 (12,5)	7 (87,5)	
İlkokul	48 (44,9)	59 (55,1)	
Orta okul	18 (48,6)	19 (51,4)	
Lise	24 (40,7)	35 (59,3)	
Üniversite	18 (47,4)	20 (52,6)	
Meslek, n (%)			0,03
Halen Çalışıyor	57 (54,8)	47 (45,2)	
Çalışmıyor	52 (35,9)	93 (64,1)	
Ek hastalık sayısı			0,01
0	98 (48,3)	105 (51,7)	
1	8 (22,2)	28 (77,8)	
2 ve üzeri	3 (33,3)	6 (66,7)	
Sigara			0,30
0	41 (38,7)	65 (61,3)	
1	58 (48,3)	62 (51,7)	
2	10 (43,5)	13 (56,5)	
Total, n (%)	109	140	249

Ort ±ss: ortalama ± standart sapma.



ASDAS CRP, JSEQ1 ortanca değeri  $1.78 \pm 0.81$ , JSEQ2 ortanca değeri  $2.85 \pm 0.97$  ( $p:0,00$ ); ASDAS ESH, JSEQ1 ortanca değeri  $2.29 \pm 4.02$ , JSEQ2 ortanca değeri  $3.08 \pm 0.97$  ( $p:0,02$ ) bulundu. Uyku kalitesi kötü olanlarda ASDAS CRP ve ASDAS ESH düzeyleri daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. BASMI için JSEQ1 ortanca değeri  $3.12 \pm 1.56$ , JSEQ2'de ortanca değeri  $4.39 \pm 3.93$  bulundu. Uyku kalitesi kötü olanların metrolojik ölçümleri daha kötü olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p:0,00$ ). VAS açısından değerlendirildiğinde JSEQ1 ortanca değeri  $2.89 \pm 2.84$  iken JSEQ2'de  $6.01 \pm 2.52$  bulundu. VAS açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,00$ ). Yorgunluk düzeyleri karşılaştırıldığında JSEQ1 grubunda ortanca değer  $2.23 \pm 2.64$  iken JSEQ2'de  $5.62 \pm 2.85$  ( $p:0,00$ ). Yorgunluk açısından gruplar arasında anlamlı fark olup ( $p:0,00$ ) uyku kalitesi iyi olanlarda daha iyi sonuçlar elde edildi. Hastaların yaşam kalitesi ASQOL ile değerlendirildi ve uyku kalitelerine göre yaşam kaliteleri karşılaştırıldı. Uyku kalitesi iyi ve kötü olanların yaşam kalitesi arasındaki fark anlamlı olup ( $p:0,00$ ) JSEQ1 grubunda daha iyi sonuçlar elde edildi. Hastalar uyku kalitesine göre depresyon ve anksiyete açısından karşılaştırıldı. HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçeği ile JSEQ arasında karşılaştırma yapıldı. HAD depresyon ortanca değeri JSEQ1'de  $3.89 \pm 3.80$ , JSEQ2'de  $6.91 \pm 4.93$ ; HAD anksiyete ortanca değeri JSEQ1'de  $4.18 \pm 4.19$ , JSEQ2'de  $7.08 \pm 4.83$  olarak hesaplandı. Gruplar arasında hem depresyon hem de anksiyete açısından anlamlı fark olup ( $p:0,00$ ) JSEQ1 grubu depresyon ve anksiyete açısından daha iyi sonuçlara sahipti (Tablo 4.11).

Klasik dmard ve/veya nsaii kullanan hastaların %72.7'sinde; anti tnf ajan kullananların %49.5'inde, klasik dmard ve anti tnf ajan kullanan hastaların %55.7'sinde uyku kalitesi kötü saptandı. Klasik dmard ve/veya nsaii kullanan hastaların uyku kalitesinin anlamlı derecede daha kötü olduğu görüldü ( $p:0,03$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.11.** İyi Uyuyan ve Kötü Uyuyanların Hastalık Parametrelerinin Ki-kare Testi İle Kıyaslanması.

Değişken	Uyku kalitesi (JSEQ1)		p
	Normal (ort ±ss)	Kötü (ort ±ss)	
BASDAI	2,38 ± 2,95	4,50 ± 2,20	0,00
BASFI	1,07 ± 1,58	3,21 ± 2,58	0,00
ASQOL	3,45 ± 4,09	8,86 ± 5,33	0,00
HAD Depresyon	3,89 ± 3,80	6,91 ± 4,93	0,00
HAD Anksiyete	4,18 ± 4,19	7,08 ± 4,83	0,00
BASMI	3,12 ± 1,56	4,39 ± 3,93	0,00
ASDAS CRP	1,78 ± 0,81	2,85 ± 0,97	0,00
ASDAS ESH	2,29 ± 4,02	3,08 ± 0,97	0,02
VAS	2,89 ± 2,84	6,01 ± 2,52	0,00
Yorgunluk	2,23 ± 2,64	5,62 ± 2,85	0,00
Total	109	140	249

Ort ±ss: ortalama ± standart sapma.

**Tablo 4.12.** İyi uyuyan ve kötü uyuyan hastaların ilaç kullanımına göre kıyaslanması.

İlaçlar, n(%)	Uyku Kalitesi (JSEQ1)		p
	Normal	Kötü	
Klasik dmard ve/veya nsaii	12 (27,3)	32 (72,7)	0,03
Anti tnf ajan	50 (50,5)	49 (49,5)	
Klasik dmard ve tnf ajan	47 (44,3)	59 (55,7)	
Total ,n	109	140	249

TNF bloke edici ajan kullanan ve kullanmayan hastalar kıyaslandığında anti tnf kullanan hastaların uyku kalitesi, anti tnf kullanmayan hastalara kıyasla daha iyi olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,01) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** İyi ve Kötü Uyuyan Hastaların Anti-Tnf Ajan Kullanımına Göre Kıyaslanması.

İlaç, n (%)	Uyku Kalitesi (JSEQ1)	Uyku Kalitesi (JSEQ2)	p
	Normal	Kötü	
Anti-tnf alan	97 (47,3)	108 (52,7)	0,01
Anti-tnf almayan	12 (27,3)	32 (72,7)	
Total, n (%)	109 (43,8)	140 (56,2)	249

### III. TARTIŞMA

Spondiloartritler (SpA) omurga, periferik eklem ve eklem çevresi dokuların inflamasyonu ile karakterize, öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, eklem dışı organ tutulumunun da eşlik ettiği heterojen bir hastalık grubudur.

AS daha çok genç erişkinlerde ortaya çıkan bir hastalıktır. AS'de erkekler yaklaşık olarak 2-3:1 oranla kadınlardan daha sık etkilenir. Bizim çalışmamızda hastaların %67.5'i erkek olup erkek/kadın oranı 2:1 olarak saptandı.

SPA tanılı hastalarda, hastalık aktivitesi ile uyku kalitesinin korelasyonunu değerlendirmeyi hedeflediğimiz bu çalışmada AS ve PSA hastalarında Türkçe versiyonu güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış olan Jenkins uyku ölçeğini (JSEQ) kullandık (2). JSEQ ile hastaların %56.3'ünde uyku bozukluğu saptadık. Yapılan çalışmalar sağlıklı kontroller ve genel popülasyona göre SpA'da uyku problemlerinin bildirilenden daha yüksek olduğunu (%9-40) göstermiştir (116). Bizim hastalarımızdaki uyku bozukluğu genel popülasyondan daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda JSEQ'e göre uyku kalitesi iyi ve kötü olarak ayırdığımız iki grup arasında yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Kadın ve erkek SpA'lı hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kadın hastalarda daha şiddetli uyku bozukluğu olduğu bildirilmiştir (117). Bizim çalışmamızda cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark olup kadınlarda uyku kalitesi daha kötü saptandı (p:0,04). Meslek ve ek kronik hastalık sayısına göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup; uyku kalitesinin hiç çalışmayan hastalarda daha kötü; ek kronik hastalığı olmayan hastalarda ise daha iyi olduğu görüldü.

Spondiloartropatiler yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. AS'de yaşam kalitesini etkileyen en yaygın problemler arasında ağrı, tutukluk, yorgunluk ve kötü uyku kalitesi sayılabilir (118). Yaptığımız çalışmada yaşam kalitesini ASQoL ile değerlendirdik. SPA'lı hastalarda uyku kalitesi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi

incelediğimizde uyku kalitesi iyi olan hasta grubunda daha iyi sonuçlar elde ettik. Batmaz ve arkadaşları da azalmış yaşam kalitesinin kötü uyku kalitesi ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (119). Hultgren ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada uyku bozuklukları ile yaşam kalitesi ve yorgunluk arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (120).

Ağrı ve sabah tutukluğu uyku bozukluklarının önemli bir sebebidir. Jones SD ve arkadaşları 295 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %65'inde ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkili yorgunluk olduğunu, yorgun hastaların da %41'inde uyanma sayısının her gece üçten fazla olduğunu göstermiştir (106). Başka bir çalışmada, ağrının uykuya başlamada zorluk ve düşük uyku kalitesi ile, uyanmada zorluk ve sabah yorgunluğu arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda uyku kalitesi kötü olan hastaların VAS ağrı skorları ve yorgunluk düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hastalar fonksiyonel kısıtlılık açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda total uyku kalitesi skoru ile BASFI arasında pozitif korelasyon saptanmış olup uyku kalitesi kötü olanlarda BASFI skorlarının daha kötü olduğu görülmüştür ( $p=0,00$ ). Da Costa ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada kötü fonksiyonel durum ile uyku bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (103).

Anksiyete ve depresyon uyku kalitesini etkileyen önemli faktörlerdir. Sayar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anksiyete ve depresyon ile kötü uyku kalitesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildirmiştir (121). Yine Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, gece ağrısı, sırt ağrısı, depresyon ve anksiyete uyku bozukluğunun başlıca sebepleri olarak belirtilmiştir (122). Bizim yaptığımız çalışmada anksiyete ve depresyon ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,00$ ).

Batmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada uyku kalitesi ile spinal mobilite kısıtlanması arasında net bir ilişki olduğu bulunmuştur (119). Abdulaziez ve ark. Zayıf uyku ile hareket kabiliyeti arasında bir ilişki bulmuşlardır.

Çalışmamızda BASMI açısından uyku kalitesi iyi olanlarda daha iyi sonuçlar elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,00$ ).

TNF bloke edici ajan kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında BASDAI, ASDAS CRP, ASDAS ESH ile ölçülen hastalık aktiviteleri, fonksiyonel durum, ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluk düzeyleri, yaşam kalitesi ve BASMI ile ölçülen metrolojik indeksleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalarda hastalıkta düzelme sağlayan tedavilerin hastaların klinik durumuyla birlikte uyku durumunu da düzeltmesi beklenebilir. Bizim çalışmamızda anti tnf tedavi alan hastaların uyku kalitesinin klasik dmard ve/veya nsaii kullananlara göre anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür ( $p:0,02$ ). Rudwaleit ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu saptanmıştır (123).

SPA grubu hastalarda uyku kalitesi ile hastalık aktivitesi arasında yakın bir ilişki vardır. Yapılan altı çalışma sonucunda artmış BASDAI ve zayıf uyku skorları arasında güçlü ilişkili olduğu bildirilmiştir (124). Jenkins uyku ölçeği ile uyku kalitesini değerlendirdiğimiz çalışmamızda iyi ve kötü uyuyanlar kıyaslandığında; iyi uyuyanlara kıyasla kötü uyuyanların BASDAI, ASDAS CRP ve ASDAS ESH düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p:0.00$ ). Aydın ve arkadaşları da çalışmamıza benzer şekilde yüksek hastalık aktivitesinde daha kötü uyku kalitesi olduğunu vurgulamışlardır (125). Bu bulgular SPA hastalarında uyku kalitesinin hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde bununla ilgili birçok çalışma olup bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

#### IV. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Spondiloartrit tanılı hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda uyku bozukluğu görülür. Uyku kalitesi üzerine etkili olan faktörlerden birisi de hastalık aktivitesidir. Bazı çalışmalarda hastalık aktivitesinin artışı ve fonksiyonelliğin azalması ile uyku bozukluğu arasında önemli bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Türkiye ve dünyada yapılan çalışmalar incelendiğinde uyku kalitesinin genellikle Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) ve diğer ölçekler ile değerlendirildiği görülmüştür. Spondiloartrit hastalık grubunda Jenkins Uyku Ölçeği ile uyku kalitesinin değerlendirilmesi ile ilgili literatürde çalışmalar olsa da biz geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan Türkçe versiyonu ile uyku kalitesini değerlendirip hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini saptayarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Çalışmamızda hastalarımızda genel popülasyona göre daha yüksek oranda uyku bozukluğu tespit edildi. Uyku kalitesi ile ağrı şiddeti, depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi, BASDAI, BASFI, ASDAS CRP, ASDAS ESH, BASMI ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Elde ettiğimiz veriler hastalık aktivitesi ve onu yansıtan diğer parametreler ile uyku bozuklukları arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir. Daha iyi hastalık kontrolünün sağlanması hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen uyku bozukluklarının azalmasına katkıda bulunacaktır. Tüm bu veriler SPA hastalarının uyku açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanması ve tedavi planlanırken uyku bozukluklarının da göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

## V. ÖZET

### SPONDİLOARTRİT TANILI HASTALARDA JENKINS UYKU ÖLÇEĞİ İLE DEĞERLENDİRİLEN UYKU KALİTESİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, SpA tanılı hastalarda Jenkins Uyku Ölçeği ile değerlendirilen uyku kalitesinin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ASAS kriterlerini karşılayan SpA hastaları dahil edildi. Her hasta için demografik özellikler, hastalığa özgü değişkenler sorgulandı. Hastalar ayrıca tanı süresi, ek hastalıklar ve ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Hastalar primer olarak kullandığı ilaca göre gruplandırıldı. Uyku kalitesi, Jenkins Uyku Ölçeği Anketi kullanılarak değerlendirildi. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum sırasıyla BASDAI, BASFI, ASDAS ile; metrolojik ölçümler BASMI ile değerlendirildi. Ağrı, VAS ile; yaşam kalitesi ASQoL ölçeğiyle; yorgunluk BASDAI'nin yorgunluk maddesi ile değerlendirildi. Anksiyete ve depresyon düzeyi için HAD ölçeği kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastalarımızda genel popülasyona göre daha yüksek oranda uyku bozukluğu tespit edildi. Uyku kalitesi ile ağrı şiddeti, depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi, BASDAI, BASFI, ASDAS CRP ,ASDAS ESH, BASMI ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç:** Bu bulgulardan yola çıkarak SPA hastalarında genel popülasyona göre uyku bozukluklarına sık rastlandığı ve bunun ağrı, depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi, yorgunluk düzeyleri ve fonksiyonel durum ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler :** Spondiloartrit, uyku kalitesi, hastalık aktivitesi, Jenkins uyku ölçeği (JSEQ).



## SUMMARY

### THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP QUALITY AND DISEASE ACTIVITY, WHICH IS EVALUATED BY JENKINS SLEEP SCALE IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS (SPA)

**Objectives:** The aim of this study is to evaluate the relationship between sleep quality and disease activity, which is evaluated by Jenkins Sleep Scale in patients with spondyloarthritis (SpA).

**Materials and Methods:** In this study, SpA patients who applied to Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine Rheumatology Department Polyclinic were included. Demographic characteristics and disease-specific variables were questioned for each patient. Patients were also questioned for the duration of diagnosis, chronic comorbid diseases and drug use. Sleep quality was evaluated using the JSEQ scale. Disease activity and functional status were evaluated using BASDAI, BASFI, ASDAS. BASMI was used to evaluate the metrological measurements. Quality of life and fatigue were assessed by ASQoL and BASDAI's fatigue item. The presence of anxiety and depression in patients was evaluated with the HAD scale

**Results:** In our study, a higher rate of sleep disturbance was detected in our patients compared to the general population. There was a statistically significant relationship between sleep quality and pain severity, depression, anxiety, quality of life, BASDAI, BASFI, ASDAS CRP, ASDAS ESH and BASMI.


**Conclusion:** The data showed that sleep disorders are common in SPA patients compared to the general population, and this is closely related to pain, depression, anxiety, quality of life, disease activity, fatigue levels and functional status.

**Keywords :** Spondyloarthritis, sleep quality, disease activity, Jenkins sleep scale (JSEQ).

## VI. EKLER

### EK-1. Etik Kurul onayı

T.C.  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu  
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	08 / 05 / 2019 / 20.478.486				
ARAŞTIRMANIN ADI	Spondiloartrit tanılı hastalarda Jenkins Uyku Ölçeği ile değerlendirilen uyku kalitesinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi				
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Timur Pırıldar				
ARAŞTIRMA EKİBİ	Arş. Gör. Dr. Semra Taş				
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	YÜKSEK LİSANS-DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	30 / 04 / 2019 / Tarih ve e.20132 Sayılı; araştırma dosyası				
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Ünvanı /Adı /Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Zeki ARI Tıbbi Biyokimya AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Doç. Dr. Serdar TOK Spor Bilimleri Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Betül ERSOY Çocuk Sağlık ve Hastalıkları AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlık AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Mukadder YILMAZER Avukat	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme – Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.					
 Prof. Dr. Zeki ARI Başkan					

## VII. KAYNAKLAR

1. Parma A, Cometi L, Leone MC, et al. One year in review 2016: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35: 3-17.
2. Duruöz MT, Erdem D, Gencer K, ve ark. Validity and reliability of the Turkish version of the Jenkins Sleep Scale in psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2018;38:261-5.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis and rheumatism*. 1998 Jan;41 (1):58.
4. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(1):15-25.
5. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:689–93.
6. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):305-9.
7. Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Age at symptom onset in ankylosing spondylitis: is there a gender difference? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1908-10.
8. Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. The Journal of rheumatology*. 1999 Dec;26 (12):2622-7.
9. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 650-7.

10. Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F, et al. Spondyloarthropathies in eastern Asia. *Current opinion in rheumatology*. 2001 Jul;13 (4):285-90.
11. Yenil O, Usman ON, Yassa K, ve ark. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 1977 Sep-Oct;36 (9-10):294-8.
12. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002; 62:2447.
13. Giovannini L, Orlandi M, Lodato C, et al. One year in review 2015: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 769- 78.
14. Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N et al. Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2015; 42: 1439-42.
15. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251. Epub 2018 Jun 19.
16. Collantes E, Zarco P, Muñoz E et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1309.
17. Davis JC, Mease PJ. Insights into the pathology and treatment of spondyloarthritis: from the bench to the clinic. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008;38(2):83-100.
18. Taurog JD, The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2478
19. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990 Nov 30;63 (5):1099-112.

20. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Apr;54 (4):1317-27.
21. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature genetics*. 2007 Nov;39 (11):1329-37.
22. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genomewide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010 Feb;42 (2):123-7.
23. Chlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *Engl J Med*. 1973;288(14):704.
24. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377 (9783) :2127-37.
25. Berthelot JM, Glemarec J, Guillot P, et al. New pathogenic hypotheses for spondyloarthropathies. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2002;69(2):114-22.
26. Reveille JD. Recent studies on the genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Oct;11(5):340-8.
27. David T Yu, Tubergen A, Sieper. Pathogenesis of spondyloarthritis.
28. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369 (9570) :1379-90
29. Birinci A, Bilgici A, Kuru O ve ark. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2006 Feb;26 (4):285-7.

30. Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1989;3(2):321-38.
31. Arnett FC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ, editor. *A textbook of Rheumatology*. Pennsylvania: Williams&Wilkins; 1997. p. 1197-208.
32. Hochberg MC, Silman, A.J., Smolen, J.S et al. *Rheumatology*. 4th ed2008.
33. Van der Linden, S., Van der Heijde D., "Ankylosing Spondylitis Clinical Features.", *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, United States. Issue:4, 24:663-76, 1998.
34. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. *Artrit Rheum*. 2006 Jun; 54 (6): 1805-1813.
35. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, et al. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Feb 18;205 (2):331-7
36. Monnet D, Kadi A, Izac B, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Jun;71 (6):885-90.
37. Chou CT, Huo AP, Chang HN, et al. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives. *Arch Med Res*. 2007 Feb; 38(2):190-5.
38. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLAB27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Sep;60 (9):2633-43.
39. Stoll ML. Interactions of the innate and adaptive arms of the immune system in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:322–330.
40. Candia L, Marquez J, Hernandez C, et al. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a

pathogenic role for innate immunity? Espinoza LRJ Rheumatol. 2007 Feb; 34(2):374-9.

41. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis.. OMERACT Special Interest Group on Synovial Analysis in Clinical Trials. Arthritis Rheum. 2006 Jun; 54(6):1795-804.

42. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. 2002 Mar; 196(3):343-50.

43. Arasil T, Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Ankilozan spondilit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2000. p. 1577-91.

44. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 1971;30(3):213-23.

45. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA: Sacroiliitis in eight populations. Ann Rheum Dis 25528- 533, 1966.

46. Bennett PH, Burc TA. (1968). Population studies of the rheumatic diseases (s.456-457). Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica.

47. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. (1977). Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA, 237, 2613-2614.

48. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al.(2009). The development of assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II) validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783.

49. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006; 54:569.

50. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:770.
51. Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil* 2012; 9:63
52. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28:560.
53. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:196.
54. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:487.
55. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23.
56. McQueen F, Lassere M, Ostergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:207.
57. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. (2011). *Rheumatology*. (5th Edition). Philadelphia: Elsevier.
58. Gladman DD, Ritchlin C, Sieper J, et al. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis.
59. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(2):277.



60. Polachek A, Li S, Chandran V, et al. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics and outcome,2016.
61. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Rheum Dis.* 2005;64(2):188. Epub 2004 Jul 22.
62. Moll JM. Psoriatic spondylitis: clinical radiological and familial aspects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1974;67(1):46-50.
63. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *The Journal of rheumatology.* 1995;22(4):680-3.34.
64. Palm O, Moum B, Ongre A, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511-5.
65. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:467-75.
66. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, et al. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging* 1995;19:258-62.
67. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis *Rheumatology, Volume 44, Issue 12, December 2005, Page 1483–1491*
68. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology.* Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1197-1208.
69. Reyhan Çeliker. Ankilozan spondilit: Klinik özellikleri.

70. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN (eds). Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press 1998; 10581070. 9
71. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, et al. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research.
72. David T Yu, Astrid van Tubergen, Clinical manifestations of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults.
73. Khan, M.A. (1997). Seronegative spondyloarthropathies. C. Ankylosing spondylitis. J.H. Klippel (ed.). Primer on the rheumatic diseases (s.189-193). Atlanta: Arthritis Foundation.
74. Kang KY, Hong YS, Park SH et al. Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis. Arthritis Rheum. 2015;45(2):202. Epub 2015 March 25.
75. Fisher LR, Cawley MI, Holgate ST (1990). Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases, 49, 921-925.
76. Machado PM, Landewé R, Heijde DV. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states., Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1539. Epub 2018 Feb 16.
77. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

78. Zochling J, van der Heijde D, R Burgos-Vargas. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.
79. Edith E, Schneeberger M, Florencia M, et al. Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis.
80. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (Suppl 11):S47–S58.
81. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, et al. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):929-38. doi: 10.1002/art.23275.
82. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1438-43.
83. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS).
84. Braun JV, Van Den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum dis* 2011;70: 896-904.
85. Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing

spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370. Epub 2012 Apr 24.

86. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):243-6.).

87. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(4):722-31.).

88. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD004524.

89. McLeod C , Bagust A , Boland A , et al . Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation.

90. Deodhar A1, Yu D2. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis.

91. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):799.

92. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):665. Epub 2004 Mar 22.

93. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, et al. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *Dermatolog Treat*. 2018;29(1):13. Epub 2017 May 31.

94. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, et al. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1335.
95. Hojgaard P, Grintborg B, Kristensen LE, et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor-inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2191. Epub 2016 Sep 19.
96. Zohling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):423-32.
97. Lee-Chiong TL. *Sleep: A Comprehensive Handbook*: Wiley; 2005.
98. Pagel JF, Barnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: An overview. *J Clin Psych* 2001; 3: 118–125.
99. What is sleep?. Erişim: [[http:// www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/a.html](http://www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/a.html).], Erişim Tarihi: 14 Temmuz 2008.).
100. Sneerson, J.M. (2000). *Handbook of sleep medicine*. Oxford: Blackwell science.
101. Dinges DF. An overview of sleepiness and accidents. *Journal of sleep research*. 1995 Dec;4 (S2):4-14. PubMed PMID: 10607205. Epub 1995/12/01. Eng.
102. Chokroverty S, Allen RP, Walters AS, et al.. *Sleep and Movement Disorders -An overview of sleep sayfa 22-62*: Oxford University Press, USA; 2013.).

103. Da Costa D, Zummer M, Fitzcharles MA. Determinants of sleep problems in patients with spondyloarthritis. *Musculoskeletal care*. 2009 Sep;7(3):14361. PubMed PMID: 19422064. Epub 2009/05/08. eng).
104. Yan Li, Shengli Z, Jian Z, et al . Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Research & Therapy*2012 ,14:R215.
105. Jiang Y, Yang M, Wu H, et al. Ankilozan spondilitte BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesi ile psikolojik durum, stresli yaşam olayları ve uyku kalitesi arasındaki ilişki . *Clin Rheumatol* . 2015; 34: 503-510.
106. Jones SD, Koh WH, Steiner A, et al. Ankilozan spondilitte yorgunluk : prevalansı ve hastalık aktivitesi, uyku ve diğer faktörlerle ilişkisi . *J Rheumatol* . 1996; 23: 487-490.).
107. Jamieson AH, Alford CA, Bird HA, et al. Ankilozan spondilitte uyku ve gece hareketinin sertlik, ağrı ve psikomotor performans üzerine etkisi . *Clin Exp Rheumatol* . 1995; 13: 73-78.).
108. Wadeley A, Clarke E, Leverment S, et al. Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. *Clin Rheumatol*. 2018 Apr;37(4):1045-1052.
109. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, et al. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:1288–1293.
110. Gezer O, Batmaz I , Sariyildiz MA ve ark. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis .*Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1212-1218. doi: 10.1111/1756-185X.12505. Epub 2014 Nov 1.
111. Karadag O, Nakas D, Kalyoncu U ve ark. Effect of anti-TNF treatment on sleep problems in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2012 Jul;32(7):1909-13.

112. Koğuş MM. Ankilozan spondilitte sağlıkla ilgili yaşam kalitesi : 175 hastanın katıldığı bir anket. Artrit Bakım Arş . 1999; 12: 247-255.
113. Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Dilek B ve ark. Ankilozan spondilitte uyku kalitesi ve ilişkili faktörler : hastalık parametreleri, psikolojik durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. Rheumatol Int . 2013; 33: 1039-1045.
114. Aydın, E., Bayraktar, K., Turan, Y. Sleep quality in patients with ankylosing spondylitis. Rev Bras. Reumatol, 2015 55(4), 340-345.
115. Lallukka T, Dregan A, Armstrong D. Comparison of a Sleep Item From the General Health Questionnaire-12 With the Jenkins Sleep Questionnaire as Measures of Sleep Disturbance J Epidemiol. 2011; 21(6): 474–480.doi: 10.2188/jea.JE20110023).
116. Ancoli-Israel and Roth, 1999; Leger and Poursain, 2005; Ohayon, 2002; Sutton et al., 2001).
117. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. Clinical rheumatology. 2011;30(1):121-7).
118. Ward, M.M. (1999). Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. Arthritis Care Res., 12, 247–255. ).
119. Batmaz, İ., Sarıyıldız, M.A., Dilek, B., et al. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life.(2013). Rheumatol Int, 33, 1039-1045. ).
120. Hultgren, S., Broman JE., Gudbjornsson B.,et al. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. Scand J Rheumatol, 33, 365–369).

121. Sayar, K., Arikan, M., Yontem, T. (2002). Sleep quality in chronic pain patients. *Can J Psychiatry*, 47, 844-848.
122. Li, Y., Zhang, S., Zhu, J., et al. (2012). Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*, 14(5), 215).
123. Rudwaleit M, Gooch K, Michel B, et al. Adalimumab improves sleep and sleep quality in patients with active ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2011 Jan;38 (1):79-86. PubMed PMID: 20952469. Epub 2010/10/19. eng.
124. Abdulaziez O, Asaad T (2012) Sleep problems in ankylosing spondylitis: polysomnographic pattern and disease related variables. *Egypt Rheumatol* 34:59–65].
125. Aydin, E., Bayraktar, K., Turan, Y., et al. (2015). Sleep quality in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*, 55(4), 340-345).