

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
NEOPTERİN DÜZEYLERİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA ÖZKURT ZENGİN

732271

132271


ELAZIĞ-2003

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. **Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU**
Dekan


DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN
FTR ve Romatoloji Uzmanı
İht. No: 58585-77913

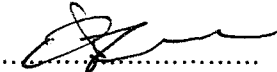
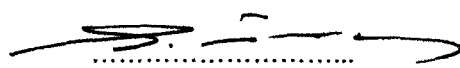
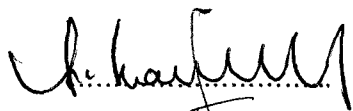
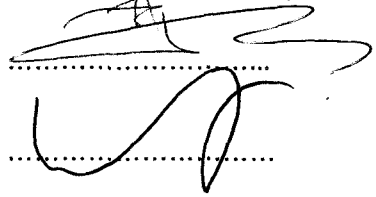


Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN
FTR ve Romatoloji Uzmanı
İht. No: 58585-77913
Y. Doç. Dr. Ayhan KAMANLI
F.Ü.T.F. FTR. ABD.
İhtisas No: 39034/45207


KARAKUR
Trav. ABD.
A085


.....

.....

.....


T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
NEOPTERİN DÜZEYLERİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA ÖZKURT ZENGİN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SALİH ÖZGÖÇMEN

ELAZIĞ-2003

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında önerilerini aldığım ve bilimsel yaklaşımda önemli katkılarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Salih Özgöçmen'e, hasta takibinde titiz incelikleri öğrendiğim Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Özge Ardıçoğlu'na, hastalara pratik uygulamaları büyük bir sabırla gösteren sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Ayhan Kamanlı'ya, tezimdeki laboratuvar ölçümlerinde yardımcı olan sayın Doç. Dr. Ahmet Gödekmerdan'a, ihtisasım boyunca deneyimlerinden yararlandığım ve her konuda yardımlarını bizden esirgemeyen Uzm. Dr. Arzu Kaya'ya, ihtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim Uzm. Dr. Sezai Şahin, Uzm. Dr. Kenan Boz, Uzm. Dr. Süleyman Tatlı, Uzm. Dr. İrfan Pekkutucu'ya, klinik içinde birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Hülya Yıldızhan Bulut, Dr. Özlem Suluhan, Dr. Murat Akgün, Dr. Arif Gülkesen, Dr. Hüseyin Güdül, Dr. Hüseyin Kaya, Dr. Mahmut Saitoğlu, Dr. Arafe Yıldırım, Dr. Mehmet Bazgincan, Dr. Rabia Aydoğan'a ve huzurlu iş ortamı sağlayan servisin tüm çalışanlarına, anlayış ve desteğinden dolayı eşim Ahmet Zengin'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ: ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
3.1. Tanım	3
3.2. Tarihçe	6
3.3. Epidemiyoloji	6
3.4. Genetik	7
3.5. Etiyoloji	8
3.6. Patogenez	9
3.7. Histopatoloji	11
3.8. Klinik ve Fizik Muayene	12
3.8.1. Klinik	12
3.8.1.1. Eklem Dışı Bulgular	13
3.8.1.2. Göz Tutulumu	13
3.8.1.3. Kardiyovasküler Tutulum	13
3.8.1.4. Pulmoner Tutulum	13
3.8.1.5. Böbrek Tutulumu	14
3.8.1.6. Nörolojik Tutulum	14
3.8.1.7. Gastrointestinal Tutulum	14
3.8.1.8. Kas Tutulumu	14
3.8.2. Fizik Muayene	14
3.9. Radyolojik Bulgular	16
3.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı	17
3.11. Laboratuvar Bulguları	19
3.12. Tedavi	19
3.12.1. Medikal Tedavi	19
3.12.2. Fizik Tedavi	21
3.12.3. Cerrahi Yaklaşım	21
3.13. Prognoz	21
3.14. Fonksiyonel Değerlendirme ve Takip	22
3.14.1. BASDAI	25
3.14.2. BASFI	25
3.14.3. HAQ-S	26

3.14.4.	NHP	26
3.15.	Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	26
3.15.1.	Akut Faz Reaktanları	27
3.15.1.1.	ESH	28
3.15.1.2.	CRP	28
3.15.1.3.	Kompleman	29
3.15.2.	Akut Faz Proteinlerinin Sentezi ve Düzenlenmesi	30
3.15.3.	Akut Faz Cevabının Klinik Değeri	31
3.15.4.	Sitokinler	31
3.16.	Ncopterin	32
4.	GEREÇ YÖNTEM	39
4.1.	Çalışma Grubu	39
4.2.	Klinik Değerlendirme	39
4.3.	Laboratuvar Ölçümleri	41
4.4.	İstatistik	41
5.	BULGULAR	42
6.	TARTIŞMA	49
7.	KAYNAKLAR	58
8.	EKLER	64
9.	ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

1. Spondiloartropatilerin ortak klinik özellikleri	3
2. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu Kriterleri	4
3. Ankilozan spondilit tanı kriterleri	5
4. Sakroileit yapan nedenler	19
5. DCART, SMARDs / fizik tedavi ve klinik kayıtların sağlanması için her bir ilgili kısmın esasını spesifik olarak değerlendiren yöntemler	24
6. ASAS remisyon kriterleri	24
7. Neopterin düzeyinde yükselmeye neden olan hastalıklar	36
8. Çalışma grubunun demografik özellikleri	39
9. Hastaların klinik değerlendirilmesi ve kullanılan yöntemler	40
10. Hastaların karakteristik özellikleri	42
11. Çalışma grubunun özellikleri ve serum NP düzeyleri	43
12. Klinik parametrelerin sonuçları	43
13. Laboratuvar parametrelerinin sonuçları	44
14. Aktif ve remisyondaki hastaların özellikleri	46
15. Aktif ve remisyondaki hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	47
16. Aktif ve remisyondaki hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması	48

ŞEKİL LİSTESİ

1. Neopterin: 2-Amino-4-hidroksi- (1,2,3-trihidroksipropil)-pteridin	34
2. Neopterin Yapımı ve Salınımı: IFN- γ tarafından uyarılan monosit veya makrofajlarda NP yapımı ve salınımının şematize edilmesi	34
3. GTP'den pterin derivelerinin biyosentezi	35
4. Hasta ve kontrol grubu serum NP düzeyleri	43
5. Serum NP'i ve ESH arasındaki korelasyon	44
6. Serum NP'i ile C4 arasındaki korelasyon	45
7. Serum NP'i ile Hb arasındaki ters korelasyon	45
8. Aktif hastalarda, remisyonadaki hastalarda ve kontrol grubunda elde edilen serum NP düzeyleri	47



KISALTMALAR LİSTESİ

- AS: Ankilozan spondilit
ANA: Antinükleer antikor
ARA: Akut Romatizmal Ateş
ASAS: Assessment in Ankylosing Spondylitis
A-V: Atrioventriküler
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis Global Score
BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BH4: Tetrahidrobiopterin
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group
BT: Bilgisayarlı tomografi
CDAI: Crohn's Disease Activity Index
COX-2: Siklooksijenaz 2
CRP: C-reaktif protein
DCART: Disease controlling antirheumatic treatment
DFI: Dougados Functional Index
DHPR: Dihydropteridine reductase
DISH: Diffüz idiyopatik skeletal hiperostozis
DMARDs: Disease modifying anti-rheumatic drugs
EHA: Eklem hareket açıklığı
ELISA: Enzyme Linked Immun Sorbent Assay
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
FABERE: fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon, ekstansiyon
FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi
GİS: Gastrointestinal sistem
GTP: Guanosin trifosfat
HAQ: Health Assessment Questionnaire
HLA: Human Leucocyte Antigen
HPLC: High-performance liquid chromatography
IFN- γ : İnterferon- γ

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı
JDMS: Juvenil Dermatomiyoziit
JIIM: Juvenil İdiyopatik İnflamatuvar Miyopati
KS: Kortikosteroid
KYS: Kronik Yorgunluk Sendromu
MIIC: Majör doku uygunluk kompleksi
MRI: Manyetik rezonans imaging
NHP: Nottingham Health Profile
NO: Nitrik oksit
NP: Neopterin
NSAİİ: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar
OA: Osteoartrit
OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology
PASI: Psoriasis Area and Severity Index
PsA: Psöriatik artrit
QUIN: Quinolinic asit
RA: Romatoid Artrit
ReA: Reaktif artritler
RF: Romatoid faktör
RIA: Radioimmunoassay
SAA: Serum amiloid A
SIE: Sakroiliak eklem
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI: SLE Disease Activity Index
SMARD: Symptom modifying antirheumatic drugs
SpA: Spondiloartropati
TGF- β : Transforming growth faktör- β
Th-: T Helper
TNF- α : Nekrozis faktör- α
US: Ultrasonografi
VAS: Vizüel analog skala
vWf: von Willebrand Faktör

1. ÖZET

Ankilozan spondilit (AS) özellikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, progresif, inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik pratikte aktivasyonun belirlenmesi ve tedavinin buna göre düzenlenmesi önemli bir sorundur. Pteridin olan neopterin (NP), interferon-gamma (IFN- γ) ile uyarılan monosit/makrofaj tarafından üretilerek vücut sıvılarına salınır ve hücrel bağışıklık sistemi aktivasyonun biyokimyasal belirteçidir. Bir çok çalışmada inflamatuvar hastalıklarda NP düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada AS'te NP düzeylerinin sağlıklı eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırılması ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yaşları 20-63 arasında olan toplam 27 AS'li hasta yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastaların antropometrik ölçümleri yapılarak, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), spondiloartropatiler için modifiye Health Assessment Questionnaire (HAQ-S) uygulandı. Ölçümlerle eş zamanlı olarak hasta ve kontrol grubunda NP düzeyleri ELISA yöntemi ile saptandı. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C3, C4 çalışıldı. Serum NP düzeyleri AS'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Fakat aktif ve inaktif hastalar arasındaki farklılık anlamlı değildi. Serum NP düzeylerinin ESH ve C4 ile anlamlı derecede ilişkili HAQ-S VAS ile zayıf ilişkili olduğu, BASFI, BASDAI ve antropometrik ölçümlerle ise anlamlı derecede ilişkili olmadığı bulundu. İdrar NP düzeyleri ile hiçbir parametre arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Serum NP düzeyleri AS'li hastalarda yükselmekte ancak hastalık aktivitesini veya fonksiyonel durumu tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle NP düzeylerinin AS'li hastalarda akut faz reaktanı olarak kullanılması uygun değil gibi görünmektedir fakat bu konu ile ilgili daha fazla ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, hastalık aktivitesi, neopterin, klinik parametreler

2. ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a progressive, inflammatory disease that affects particularly sacroiliac joints and the spine. It is an important issue in clinical practice to determine disease activation and arrange the treatment accordingly. Neopterin (NP), which is a pteridine, is produced by monocyte/macrophage stimulated by interferon gamma (IFN- γ) and released to body fluids. It is the biochemical indicator of the cellular immunity system activation. The relation between NP levels and the activity of the disease in inflammatory diseases has been shown in numerous studies. The present study aims at comparing NP levels in AS with those in compatible healthy controls and to investigate the relation between NP levels and disease activity.

The study included a total of 27 AS patients, ages between 20 and 63, and 20 health control subjects who were compatible with the patients in terms of age and sex. Anthropometric measurements of the patients were made and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Health Assessment Questionnaire modified for spondyloarthropathies (HAQ-S) were applied. NP levels in the patient group and the control group were determined using ELISA method and concurrently with the above-mentioned measurements. C-reactive protein (CRP), one of the reactants of the acute phase, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C3 and C4 were studied. Serum NP levels in AS patients were found significantly higher than those in the healthy control group ($p < 0,05$). But the difference between active and inactive patients was not significant. It was established that serum NP levels were significantly correlated with ESH and C4, slightly correlated with HAQ-S VAS and not significantly correlated with BASFI, BASDAI and anthropometric measurements. No significant correlation was found between urine NP levels and any of the parameters.

Serum NP levels increase in patients with AS, but they do not reflect the activity of the disease or functional condition. Therefore it seems inappropriate to use NP levels as acute phase reactant in AS patients, but further studies with longer study periods are needed on this topic.

Key words: Ankylosing spondylitis, disease activity, neopterin, clinical parameters.

3.GİRİŞ

ANKİLOZAN SPONDİLİT

3.1. TANIM

Ankilozan spondilit (AS), Yunanca angkylos “eğilmiş” ve spondylos “spinal omurga” anlamındaki kelimelerden oluşur. Omurganın aşağıdan yukarıya doğru ilerleyerek kemik füzyonuna yol açan aksiyal iskelet (sakroiliak eklem ve omurga) ve komşu yapıların inflamasyonu ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır (1). Sakroiliak eklem (SIE) tutulumu kaçınılmazdır (2). Omurga ankilozu geç dönemde ortaya çıkar ve hafif gidişli AS’lerin tümünde gelişmeyebilir. Periferal eklem tutulumu daha az olmasına karşın kalça ve omuz eklemleri olguların 1/3’ünde tutulur. Göz ve kalp gibi ekstraartiküler organlarda da inflamatuvar lezyonlar görülebilir. AS ortak genetik, radyolojik, klinik ve epidemiyolojik özelliğe sahip seronegatif spondiloartropatiler (SpA) grubunun prototipidir. Grubun diğer üyeleri juvenil AS, Reiter sendromu, reaktif artritler (ReA), psöriatik artrit (PsA) ve spondilit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile ilişkili SpA, SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperosteosis, osteitis), akne ile ilişkili artrit, Whipple hastalığı ve sınıflandırılmayan spondiloartropatiler olarak sayılabilir.

Ankilozan spondilit için uzun yıllar Marie-Strümpell hastalığı, Von Bechterew hastalığı, Pelvospondilitis Ossifikans ve Romatoid spondilit gibi farklı isimler kullanılmıştır (1).

Spondiloartropatilerin genel popülasyondaki yaygınlığı yaklaşık %2’dir. Bu hastalık grubunun ortak kliniği tablo 1’de özetlenmiştir. Daha az sıklıkla akut anterior üveit, aort yetmezliği veya komple kalp bloğu gözükür. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) spondiloartropatiler için oluşturdukları sınıflandırma kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir (3).

Tablo 1. Spondiloartropatilerin ortak klinik özellikleri

Alt ekstremitte ve özellikle oligoartiküler tutumlu asimetrik artrit
Entezit
Daktilit
Sakroileit ve diğer inflamatuvar aksiyal tutulum
Eklem dışı bulgular (üveit, konjunktivit, mukokütanöz lezyonlar)
HLA B27 pozitifliği

Tablo 2. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu Kriterleri

İnflamatuar spinal ağrı veya sinovit (özellikle alt ekstremitelerde ve asimmetrik) ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası

Pozitif aile hikayesi

Psöriazis

İnflamatuar barsak hastalığı

Artritten 1 ay önce üretrit, servisit veya akut diyare öyküsü

Yer değiştiren gluteal ağrı

Radyolojik sakroileit

Entesopati

İdiyopatik AS, tipik olarak aksiyal iskeletin tutulduğu ve diğer SpA'lerin eşlik etmediği hastalık olarak tanımlanır. AS için radyografik incelemede evre 3-4 unilateral veya 2-4 bilateral sakroileit, bir veya daha fazla klinik semptom veya bulgu gösterilmesine dayanan tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 3) (1).

Tablo 3. Ankilozan spondilit tanı kriterleri

Roma, 1961

Klinik kriterler

1. Üç aydan uzun süre var olan ve istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Torasik bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
5. İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu

Radyolojik kriterler

6. Ankilozan spondilite özgü bilateral sakroiliak radyografik görüntü (bilateral sakroiliak eklemlerin osteoartriti hariç).

New York, 1966

Klinik kriterler

1. Lomber omurganın her üç düzlemde –anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon- hareket kısıtlanması
2. Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı
3. Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha az olması

Radyografik evreleme

Normal:0, şüpheli:1, minimal sakroileit:2, orta derecede sakroileit:3, ankiloz:4

Kesin AS

1. Evre 3-4 bilateral sakroileitle birlikte en az bir klinik kriter
2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroileitle 1. klinik kriter veya 2. ve 3.

klinik kriter

Olası AS

Klinik kriter olmaksızın Evre 3-4 bilateral sakroileit

Modifiye New York Kriterleri, 1984

1. En az üç aydır var olan, egzersizle düzeliyor istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerinin altında olması
4. Evre 2-4 bilateral sakroileit
5. Evre 3-4 unilateral sakroileit

Kesin AS tanısı; unilateral evre 3 veya 4, veya bilateral 2-4 sakroileit ve en az bir klinik kriter.

3.2. TARİHÇE

Mısır mummyalarında yapılan paleopatolojik çalışmalarda, AS'in antik çağlardan beri varlığı gösterilmiştir. Tipik AS iskelet anomalilikleri 1559 yılında Realdo Colombo'nun De Re Anatomica kitabında tanımlanmıştır. Yaklaşık 100 yıl sonra 1693 yılında ilk olarak İrlandalı doktor Bernard O'Connor patolojik iskelet değişikliği olarak omurgada "kurvatur kaybını" göstermiştir. 1800'lere kadar bu bulgularla ilgili başka bir literatür yoktur. 1831 ile 1879 yılları arasında birkaç doktor iskelet değişiklikleri ile ilgili bilgiler vermiştir. 1893 yılında Rusya'dan Wladimir Von Bechterew, 1897'de Almanya'dan Adolph Strümpell, 1898'de Fransa'dan Pierre Marie hastalığı tanımladılar. Uzun yıllar isimlendirme "Bechterew Hastalığı" olarak kullanıldı. Her ne kadar klinik ve anatomik tanımlama erken yapılmışsa da, AS kavramı çok yavaş gelişim göstermiştir. Omurga radyografisi tekniklerinin gelişmesi ile 1930'larda Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından sindesmofitler ve erken hastalıkta sakroileit tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar AS kliniğini açıklamaya yardım etmiştir. 1900'lerin ortalarında ise radyografik, epidemiyolojik ve klinik raporlarda, AS ve diğer artritler arasındaki ilişki açık değildir. Bu dönemde Moll ve arkadaşları SpA kavramını ortaya atmışlar ve RA'den farklı bir sınıfa sokmuşlardır. 1940-1950'lerde Human Leucocyte Antigen (HLA) sisteminin keşfi ile genetik incelemeler gelişerek 1973 yılında HLA-B27'nin AS ve Reiter arasındaki sıkı bağlantısı gösterilmiştir. 1961'de Roma, 1966'da New York, 1984'de Modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir (1, 4).

3.3. EPİDEMİYOLOJİ

Yapılan birçok prevalans çalışmasında, AS'in HLA-B27 antijeni pozitifliğine paralel olarak ırklara ve coğrafik dağılıma göre farklı olduğu gösterilmiştir. Hastanelerden rapor edilen çalışmalarda %0,1-0,2 gibi düşük prevalans olup, popülasyon çalışmalarında oran daha yüksektir. En yüksek prevalans %4,3 Kanada Haida Hintli'lerindedir. Avrupa'da %0,23 ile %1,8 arasında değişiklik gösterir. Beyaz Amerikalı'larda %0,2, Afrika ve Japonya'da daha düşük prevalansta görülür (1, 5).

Ankilozan spondilit genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatında başlar. 3000 Alman AS hastasında yapılan çalışmada 15 yaş altında %4, 15-40 yaşlar arası %90, 40 yaşın üzerinde %6 oranda spondilitik semptomların başladığı ve ortalama başlangıç yaşının 28,3 olduğu gösterilmiştir. Juvenil başlangıçlı form, erişkin

formdan farklı olup, periferik eklem tutulumu ön plandadır. Bu hastalarda kalça tutulum prevalansı yüksektir ve genellikle total kalça replasmanı gerektirir.

Popülasyon çalışmalarında erkek kadın oranının 3:2 olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde hastalık genellikle omurga ve pelvisi, daha az sıklıkla göğüs duvarı, kalça, omuzlar ve ayakları etkiler. Kadınlarda ise omurga daha az sıklıkla tutulur, semptomlar daha çok diz, dirsek, bilek, kalça ve pelviste ortaya çıkar. Hastalığın seyri erkeklerde daha şiddetlidir (4).

3.4. GENETİK

Ankilozan spondilitin aile içinde yenilenmesinin yüksek derecede olduğu uzun zaman önce gösterilmişti, ancak ikizlerle yapılan düzenli kalıtım çalışmaları gerçekleştirilene kadar çevresel ve genetik faktörlerin paylarının ne kadar olduğu bilinmemektedir. İkizlerde yapılan yinleme riski çalışmalarında, AS'e yakınlıkta kalıtımın rolü %97 bulunmuştur. HLA-B27 pozitif dizigot ikiz çiftlerinde görülen uyumluluk oranı monozigot ikiz çiftlerindeki orandan belirgin derecede düşüktü; bu da geniş genetik komponentin majör doku uygunluk kompleksi (MHC)'ne bağlı olmadığını göstermekteydi (6).

Yeni yapılan çalışmalarda hastalığın görülmesinin ailesel olduğu, hastalığın ortaya çıkış yaşının öncül olarak genetik dışı faktörlerle belirlendiği, hastalığa eğilimi belirleyen faktörlerden bağımsız olabileceği yönünde güçlü kanıtlar vardır. AS ile HLA-B27'nin birlikteliği tüm immünolojik hastalıklar içinde en güçlü olanıdır (7).

1950'li yıllarda AS'li hastaların ikizlerinde, kardeşlerinde ve yakın akrabalarında hastalığın sık görülmesi dikkati çekmiştir. Yapılan prevalans çalışmalarında kontrol grubuna göre bu grupta prevalans 30 kat artmış bulunmuştur. HLA-B27 (+) AS'li hastaların HLA-B27 (+) yakınlarında AS görülme riskinin, HLA-B27 (+) sağlıklı bireylerin yakınlarına göre 20 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. HLA-B27 (+) AS'li hastaların yakınlarında HLA-B27 antijeni %50 sıklığında pozitif bulunmuştur. AS ile birlikte üveiti olan hastaların %100'ünde HLA-B27 (+) olduğu ileri sürülmüştür. Beyaz ırkta AS'li hastaların %5'inde HLA-B27 saptanamamıştır. Siyah ve Japon ırkında AS ile HLA-B27 arasındaki ilişki, beyaz ırka göre daha az oranlarda bulunmuştur (8).

HLA-B27, HLA-B27 subtipleri olarak da isimlendirilen (HLA-B2701'den HLA-B2725'e kadar) 25 proteini kapsayan serolojik bir yapıya sahiptir. Bunların

içinde HLA-B2705 subtipi en yaygın görülenidir. HLA-B2704 ve HLA-B2706 Asya toplumlarında sıklıkla görülür. AS'in özellikle HLA-B2705, HLA-B2702 ve HLA-B2704 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Asya'da HLA-B2706, Afrika'da HLA-B2703 ve Sardinia'da HLA-B2709 sık görülür. Buralarda AS'in nadir görülmesi bu subtiplerin hastalıkla ilişkisiz olduğunu düşündürmektedir (9, 10).

Yapılan çalışmalarda ne X kromozomu ne de androjen geni ile AS'e yakalanma riski arasında ilişki bulunamamıştır (4).

Juvenil başlangıçlı AS'te bazı risk faktörlerinin olduğu ileri sürülmüştür. Kız çocuklarının hastalığa yakalanması erkek çocuklarından daha sıktır, ayrıca çocuğun annesinde genç yaşta AS başlamışsa geç başlangıçlı başka bir annenin çocuğundan daha fazla risk altında olduğu belirtilmiştir (11).

Ailesel SpA konusundaki genetik çalışmalar poligenik duyarlılığı göstermektedir. Klinik deneyimler bu romatizmal hastalık ailesinin bazı klinik alt tiplerinde mikrobik tetikleme olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalığın patogenezinde rol oynayan klas I MCH geni ile HLA-B27 ilişkisinin dışında doğal immün mekanizmayı etkileyebilen başka aday genlerin olabileceği ileri sürülmektedir (12).

3.5. ETİYOLOJİ

Ankilozan spondilitin etiyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir. Barsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak aminoasit dizisi olan Klebsiella pnömonia birkaç klinik ve deneysel çalışma sonucuna göre suçlanmış, ancak kesin sonuca ulaşılamamıştır. AS'li hastaların büyük bölümünde barsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfasalazinden yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AS'li hastaların Klebsiella pnömonia veya Escherichia coli (E. coli)'ye karşı yüksek immünglobülin A (IgA) düzeyleri saptanmıştır. Hastalığı tetikleyen bir mikroorganizmanın varlığını düşündüren diğer bir bulgu AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri, yüksek düzeylerde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), transforming growth faktör- β (TGF- β) bulunmasıdır (13,14).

Bazı çalışmalarda Klebsiella antikoru belirlenen hastaların C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) diğer hastaların değerlerinden daha yüksek bulunmuştur ve aktif AS'li hastalarda belirgin bir Klebsiella taşıyıcılığı saptanmıştır (15). İlerletilen araştırmalar sonucu bazı Klebsiella suşlarının nitrojenaz enziminin aminoasit sekansında 6'sının farklı olduğu ileri sürülen ve B27 yerine B2705 şeklinde isimlendirilen AS'li hastaların doku tipiyle aynı olduğunun gösterilmesi bu bakterinin AS etkeni olduğu varsayımını ortaya çıkarmıştır (16).

3.6. PATOGENEZ

Spondiloartropatiler, genetik olarak predispoze kişilerde görülen ve çevresel faktörlerle tetiklenen multifaktörial hastalıklardır. İnflamasyonun hücrel ve moleküler mekanizmaları halen tamamen anlaşılamamıştır. İnflamasyon yerlerinde T lenfosit ve makrofajların sayısının artışı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artışı ile karakterizedir. İnflamatuvar süreç yavaş kortikal kemik erozyonlara ve yeni kemik formasyonuna neden olur. Fakat bazı hastalarda aktif hastalığın erken dönemlerinde kemik kütlelerinin substansiyal kaybına da neden olmaktadır. Sinovitler, bazı eklemlerde entezitten sonra sekonder olay şeklinde ortaya çıkmaktadır. AS için tespit edilmiş kesin bir enfeksiyon ajanı yoktur. Çalışmalarda üzerinde en çok durulan ajan Klebsiella pnömonia'dır fakat kesin kanıt bulunamamıştır (9, 17).

Ankilozan spondilitli hastaların gaita örneklerinde hücrel ve hümmoral immun cevapta Klebsiella varlığı gösterilmiştir. AS'li monozigot ikiz çalışmalarında, hücrel hipoaktivite ile Klebsiella pnömonia, Streptococcus pyogenes ve Candida Albicans'ın sağlıklı ikizlere kıyasla yüksek olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda Klebsiella pnömonia aksiyal tutulum ön planda olan AS'li hastaların barsak inflamasyonunda ilişkili olduğu öne sürülmüştür. HLA-B27 transgenik rat ve farelerin barsaklarından elde edilen bakterilerin SpA için tetikleyici role sahip olduğu savunulmuştur. Buna rağmen, bütün çalışmalarda hastaların mukozal inflamasyonunun AS nedeninden çok, nonspesifik barsak lezyonu olduğu belirtilmiştir. SpA'lerde enfeksiyon ajanlarının rolü için daha fazla moleküler seviyede çalışmaya ihtiyaç vardır (18). Ayrıca, AS ile inflamatuvar barsak mukozası arasındaki kapalı ilişkinin varlığı, inflamatuvar barsak hastalığının klinik ve subklinik formları ile birlikte AS olabileceğini düşündürür. Bu esnada var olan normal barsak bakterileri daha sonra immün reaksiyonu etkileyerek AS patogenezinde rol alabilirler (4).

Spodiloartropatilerin immun aracılıklı patogenezi ile ilgili değişik hipotezler öne sürülmüştür. Artritojenik peptid hipotezinde, tetikleyici bakterinin spesifik antijenik peptidlerine T hücre yanıtının meydana geldiğini ve ardından T hücrelerinin self antijen peptidleri ile çapraz reaksiyona girerek tetiklendiği savunulmuştur. Bazı hastaların etkilenen eklemlerinde artmış oligoklonal CD8+T hücreleri gösterilmiştir. Mikrobiyal antijenik komponentler veya non replike bakteri bölgesel lenf nodlarına ulaşabilir veya eklemlere ya da diğer inflamasyon yerlerine makrofajlarla taşınabilir. Fakat inflame eklemlerden hiçbir organizma başarılı şekilde üretilmemiştir (9).

Yeni çalışmalar CD4+T hücreleri, immünomodülatör Natural Killer (NK) hücre Ig reseptörleri ve Ig benzeri transkript reseptörlerinin HLA-B27'nin aberran formlarını tanıyabildiğini göstermektedir (19).

Immunmediatör mekanizmalarla, inflamatuvar doku oluşumu, akut faz reaktanları ve serum IgA seviye artışı ve HLA-B27 ile AS arasında kapalı ilişki olduğu gösterilmiştir. CD8+T hücrelerine, HLA-B27 ile ilişkili olarak muhtemelen kartilaj dokudan kaynaklanan patojenik antijen sunulduğu düşünülmektedir. Buna rağmen bazı ikiz çalışmalarına dayanarak bu hastalıkta %16-50 arasında toplam bir genetik riskin olduğu, HLA bölgesi dışındaki genlerin mutlaka hastalığa katkıda bulunulduğuna inanılmaktadır. Yine ikiz çalışmalarında çevresel faktörlerin de patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Her ne kadar, AS'ten sorumlu başka genlerin varlığı ispatlanamamışsa da potansiyel adaylar arasında MHC klas I ve klas II genleri ile non MHC genleri yer almaktadır. Genom yayma çalışmaları ile kromozomlarda 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q ve 19q bölgelerinin diğer duyarlı potansiyel hedefler olduğu gösterilmiştir (4).

Sakroiliak eklemlerde T Helper-2 (Th-2) kaynaklı sitokin varlığının açık olmadığı vurgulanarak CD4+ ve CD8+T hücreleri ve makrofajlar erken sakroileitte rol alabileceği savunulmuştur.

T Helper-1 (Th-1) ile ilişkili sitokinler olan, TNF- α ve interferon- γ (IFN- γ)'nin sekresyon yeteneğinin bozulduğuna yönelik bir çok çalışma mevcuttur ve bu hastalarda yetersiz immün yanıtın bu bozukluğun sorumlu olduğuna inanılmaktadır. HLA-B27 (+) hastalarda enfeksiyona yatkınlık artışına ve SpA gelişmesine bu durumun katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (17).

Immunogenetik çalışmalarda, HLA-B27 molekülünün etiyolojik ajan için reseptör rolü oynayabileceği ile ilgili birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlar; HLA-

B27 reseptör ise virüse bağlanabilir ve AS gelişir; klas I molekülü antijene bağlanır, antijene bağlanmada özel T hücre reseptörü gereklidir; gibi hipotezlerdir.

Ankilozun gelişmesinde değişik sitokin ve markırlar incelenmiştir. İnterlökin-6 (IL-6), IL-10, TNF- α düzeylerinin AS inflamatuvar aktivitesiyle paralel olduğu görülmüştür. IgA yüksekliği şiddetli ankiloz ve hastalık aktivitesiyle paraleldir, ancak IgA düşük olan olgularda da ankiloz gelişebilir. TGF- β , B hücrelerinin IgA veya IL-5 üretmesine katkıda bulunur. Bu durum fibrozis ve ankiloz nedeni olarak kartilaj veya kemik formasyonunu stimüle eder (20).

3.7. HİSTOPATOLOJİ

Entezitis, AS ve diğer SpA'lerin karakteristik bulgusu olup, tendon, ligament, kapsül ve fasyanın kemiğe yapıştığı yerde "entezisin inflamatuvar değişiklikleri" olarak tanımlanır. Entezitisin patolojik değişiklikleri hastalığın erken evrelerinde başladığından bu dönemde teknik ve etik nedenlerden dolayı çalışma yapmak zordur. AS'te var olan bulgularla entezitisin önemi halen tartışmalıdır. Buna rağmen yeni çalışmalar entezal fibrokartilajın immunopatolojide primer bölge ve immün cevabın en büyük hedefi olduğunu göstermektedir. Teorik olarak, immün kompetan hücreler ve kemik iliğinden kaynaklanan kan damarlarından türeyen antijenler kolaylıkla fibrokartilaj yapıya girebilirler. Sadece fibrokartilaj değil aynı zamanda interfazdaki bütün kartilaj da primer hedef olarak düşünülebilir. Romatoid Artrit (RA), osteoartrit (OA) ve SpA'li hasta gruplarını içeren karşılaştırmalı kemik iliği hücre infiltratlarının incelenmesinde SpA'li hasta grubunda kemik iliği ödemi ve tüm hücre tiplerinin yoğunluğu diğer iki hasta grubundan yüksek bulunmuştur. Ayrıca, AS'li grupta CD8+, CD3+, CD4+ ve CD20+ hücrelerin daha fazla olduğu saptanmıştır. Özellikle RA grubuna kıyasla CD3+ hücre alt grupları 5 kat artmıştır. SpA grubunda baskın T hücresinin CD8+T hücreleri olduğu saptanmıştır. AS'li hastalarda yapılan MRI çalışmaları ile kartilaj/kemik interfazında kemik iliği ödemi ile birlikte primer bir osteitisin varlığı ve bunun akut fazla çok iyi korrelasyon gösteren kemik iliği ödeminin mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu T hücreleri olup kemik iliği ve kıkırdağı istila eder (4).

Ankilozan spondilit ve ReA'te periferel eklem tutulumları arasında histolojik farklılık yoktur. Her ikisinde de lenfositik infiltrasyon, pannus oluşumu ve eklem yıkımı vardır. Bu durum AS'te kalça ve omuz gibi kök eklemlerinde farklıdır. AS'te

daha az erozyon ve daha fazla ankiloz olur. ReA`teki granülom ve vaskülit AS`te oluşmaz. AS`li hastaların periferal eklemlerindeki immünohistolojik çalışmalarda CD4+ ve CD8+T hücrelerinin benzer miktarlarda olduğu gösterilmiştir fakat CD4+T hücrelerinin fazla olduğu çalışmalar da vardır (17).

3.8. KLİNİK VE FİZİK MUAYENE

3.8.1. KLİNİK

Ankilozan spondilitin tipik ilk semptomları kronik bel ağrısı ve tutukludur. Başlangıç sinsidir ve hastalar etkilenen bölgeyi lokalize edemezler. Ağrı başlangıçta yer değiştiren tarzda derin gluteal bölgede veya belde, bazen de siyatalji ile karışacak şekilde uyluk arka yüzünde hissedilebilir. Toplumda bel ağrıları çok sık karşılaşılan rahatsızlıktır, burada inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan bel ağrısı ayrımı önemlidir. İnflamatuvar semptomların özelliği sabahları ve istirahatle artması, egzersiz ve hareketle azalmasıdır. Daha ziyade AS`c özgü bu semptomlar genelde 40 yaşından önce başlar ve ağrı en az üç aydır mevcuttur. Bazı AS`li hastalarda tipik radyografik değişiklikler olmasına rağmen bel ağrısı olmayabilir. HLA-B27(+) aile çalışmalarında tipik inflamatuvar bel ve göğüs ağrısı olmasına rağmen, spondilit veya sakroileitin radyolojik bulguları görülememiştir.

Ankilozan spondilitli hastalarda periferal artritler diğer SpA`lere göre daha az sıklıkta görülür ve tipik olarak büyük eklemleri tutar. Özellikle juvenil başlangıçlı AS`de aksiyal tutulum gelişmeden önce uzun süreli entezitis ve oligoartrit olabilir (1).

Göğüs duvarı ağrısı üç bölgenin tutulumuna bağlıdır. Torasik omurga (kosta vertebral, kosta transvers eklemler), sternoklavikular, kostokondral ve manibrosteral eklemlerde entezis olur. Ağrı öksürme hapsirme ile artabilir ve kalp ağrısını taklit edebilir. Omuz ve kalça eklemi daha sık olmak üzere AS`de periferal eklemler %20-40 oranında tutulur. Kalça tutulumu, hastalık çocukluk veya adölesan dönemde başladığında daha sıktır ve özellikle kalça tutulumu spinal rijiditeden daha fazla sakatlığa yol açar. Sıklıkla diz ekleminde tekrarlayan efüzyon, %10 hastada temporomandibular ağrı ve hassasiyet bazen de eklem hareket açıklığında kısıtlanma olur (21).

Entezitis bölgeleri sıklıkla Aşil tendonunun ve plantar fasyanın topuğa yapıştığı yerlerdir. Patellanın inferior kısmı ve kuadriseps tendonunun süperior polu, kostasternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük torakanterler, tüber

iskiadicumlar, tibial tüberküller, humeral epikondiller de entezitinin görüldüğü diğer bölgeler olarak sayılabilir. Periferal yüzeysel entezitlerde tipik olarak ağrı ve yumuşak doku şişliği birlikte görülür. Derin dokularda entezit olduğunda örneğin adduktör longus kasının yapışma yeri olan pubis ve iskiyal tuberositözde, yalnızca palpasyonla hassasiyet ve şişlik tespit edilir.

3.8.1.1. *Eklemler Dışı Bulgular*

Kronik yorgunluk, ağrılar ve tutukluk nedeni ile uyku bozukluğu, hafif iştahsızlık ve kilo kaybı, subfebril ateş gibi bulgular ve semptomlar özellikle hastalığın başlangıç döneminde görülebilir (14).

3.8.1.2. *Göz Tutulumu*

En sık görülen ekstraartiküler belirti göz tutulumudur. Akut anterior üveit veya iritis hastaların % 25'inde hastalık seyri sırasında oluşur. Genellikle tek göz tutulur ve ataklar arasında uzun süre vardır. Tipik bulgular ani başlangıçlı oküler ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon suprese edilmezse anterior kamerada birikim, lens ve pupilla disfonksiyonu ile görmede bulanıklık olur. Maküler ödem olabilir ancak kalıcı körlük nadirdir. İridosiklit, unilateral, nongranülomatöz ve tekrarlayan tarzdadır. Görme kaybı gelişmemesi için hastalar hızlı ve agresif tedavi edilmelidir. Akut anterior üveit HLA-B27 ile ilişkilidir (1, 21).

3.8.1.3. *Kardiyovasküler Tutulum*

Kardiyak tutulum %5 oranında bildirilmiştir. Bu tutulum aort yetmezliği, asendan aortada aortit, atrioventriküler blok veya dal bloğu şeklinde olabilir. Genellikle HLA-B27 pozitifliği ile birlikte dir. Aort yetmezliği ve iletim bozukluğu görülme sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile artar (1). Aort yetmezliği, 15 yıllık olgularda %3-5, 30 yıllık olgularda %10, atrioventriküler (A-V) blok ise sırasıyla %2.7 ve %8.5 olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada aort yetmezliği saptanan olguların %14-20'sinde neden olarak HLA-B27 ile birlikte olan hastalıklar gösterilmiştir. Öte yandan İsveç'te, SpA'i olmayan erkeklerdeki komplet A-V blok, aort yetmezliği ve pace-maker gerektiren bradikardi ile seyreden bir kalp sendromunda, B-27 sıklığı artmış olarak bulunmuş ve bu tür olgulardaki bu patoloji "HLA-B27 ile birlikte bulunan bir hastalık" olarak kabul edilmiştir (22).

3.8.1.4. *Pulmoner Tutulum*

Sanılanın aksine AS'de akciğer tutulumu hastalığın ilk dönemlerinde dahi görülebilmektedir (23). Kostavertebral eklemlerin kapanmasına bağlı göğüs ekspansiyonunun azalmasına karşın, diyafram fonksiyonları bozulmadığı için, total

akciğer volümü ve vital kapasitesi bozulmaz. Öksürük, balgam, dispne olabilir. Pulmoner tutulum, tüberkülozu taklit eden, bilateral, yavaş ilerleyen %1 oranında apikal fibrozis bildirilmiştir. Bu radyografide, lineer ve spot apikal opasiteler şeklinde gözükür. Eğer Aspergillus kolonizasyonu olursa daha sonra kavitasyon gelişebilir (1, 21, 24).

3.8.1.5. **Böbrek Tutulumu**

Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, SpA'li hastaların % 1-3'ünde görülür. Proteinüri aynı zamanda IgA nefropati belirtisi olabilir. NSAİİ kullanımına bağlı olarak renal disfonksiyon gelişebilir (1, 25).

3.8.1.6. **Nörolojik Tutulum**

Sevikal omurga kırık ve dislokasyonu özellikle atlantoaksiyal eklemlerde olabilir. Lomber vertebralarda fraktür ve bunun sonucu kauda ekina sendromu genellikle yavaş gelişir, lomber ve sakral duyu kaybı olur, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik ve ağrı, üriner ve rektal sfinkter tonus kaybı vardır. Tanıda manyetik rezonans imaging (MRI) değerlidir. AS'li hastalarda multiple skleroz görülme sıklığının arttığına dair görüşler olsa da henüz epidemiyolojik çalışmalarla bu gösterilememiştir (1).

3.8.1.7. **Gastrointestinal Tutulum**

Klinik olarak asemptomatik, proksimal kolon ve terminal ileumda makro ve mikroskopik inflamasyon %60 hastada ileokolonoskopi ile gösterilmiştir. Uzun dönem AS olan çok az hastada, inflamatuvar barsak hastalığının tipik semptom ve bulguları gelişebilir (1). Kronik barsak inflamasyonu ve hafif diare yakınması olan hastalarda, AS ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişmesi yüksek risk taşır. Sülfasalazin barsak inflamasyonuna bağlı gelişen artiküler aktivite kontrolünde yararlıdır fakat aşikar kronik inflamatuvar barsak hastalığı gelişmesini önleyemez (26).

3.8.1.8. **Kas Tutulumu**

Bazı hastalarda görülen hafif düzeyde kreatin fosfokinaz yüksekliği ve bazı ultrastrüktürel kas değişikliklerine rağmen kesin olarak gösterilmiş bir kas tutulumu söz konusu değildir (14).

3.8.2. FİZİK MUAYENE

Erken tanı için ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk patolojik fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemden hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda

düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır. Özellikle kalça ve omuz eklemlerinde eklem hareket açıklığı değerlendirilmelidir. Kalça hareketinin değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe kullanılabilir.

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon, ekstansiyon (FABERE), Gaenslen testi ve sakroiliak kompresyon testidir. FABERE testinde, sırt üstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Bu esnada karşı sakroiliak eklemden ağrı meydana gelir. Gaenslen testinde, sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiper ekstansiyona getirilir. Sakroiliak kompresyon testi sırtüstü pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve yüzüstü pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır.

Lomber fleksiyon değerlendirilmesinde seçilmiş ve güvenilir olan Schober testi ve el-zemin mesafesinin ölçümü önerilir. Schober testinde, hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine ve bunun 10 cm yukarısına işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimal fleksiyon yapar ve minimum 5 cm'lik bir artış beklenir. Modifiye Schober testinde L5'in 10 cm üzeri ve 5 cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır. Lateral fleksiyonun ölçümünde parmak ucu yer mesafesi veya başlangıç ve son nokta arasındaki fark belirlenir.

Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar ve özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Servikal rotasyonun kısıtlanması ile görüş alanı daralır. Bu yüzden rotasyonun tutulması klinik açıdan önemlidir. Atlanto aksiyal eklem subluksasyon riski, anterior veya vertikal yönde olabilir. Servikal tutulum oksiput duvar mesafesi, tragus duvar mesafesi ile değerlendirilebilir. 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, maksimum zorlu ekspansiyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında ölçüm yapılır. Normal değerler yaş ve cinse göre değişir ancak genç erişkinlerde 5 cm'nin altı patolojik olarak kabul edilmektedir (25, 27).

Hastaların eklem muayenesinin değerlendirilmesinde, kişinin etkilenen eklem sayısını ve şiddetini bildirmesinin, hekim muayenesinin yerini aldığı, buna rağmen eklem şişliğinin değerlendirilmesinde hekimin muayenesinin daha anlamlı olduğu savunulmaktadır (28).

Entezitlerin muayenesinde iskiyal tuberosite, büyük trokanter, spinöz prosesler, kostakondral ve manibriosternal birleşim, iliak krista, aşil tendonu ve plantar fasya palpe edilmelidir (25). Entezitlerin muayenesi ile hastaların klinik durumu ve değişiklikler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bunun için hastalık aktivitesini değerlendirme amaçlı kullanılan entezis indeksleri geliştirilmiştir (29, 30).

Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşer. 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 diyafragmatiktir (25).

3.9. RADYOLOJİK BULGULAR

Sakroileit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateraldir. İlk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur (evre 1-2). Tutulum sakroiliak eklem alt 1/3'ünde belirgindir. İliak kenarda kırık daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklem her iki kenarında olur (evre 3), daha sonra kemik füzyon oluşur (evre 4). Özellikle erken dönemde x-ray değerlendirmede gözlemciler arası farklılıklar olabilir. SIE'ler 30° sefalad çekilen Ferguson grafilinde veya oblik grafilere değerlendirilmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI şüpheli olgularda endikedir. BT duyarlı ve spesifiktir. MRI artiküler kırıkta erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür. Ayrıca spinal kırıklar, araknoid divertikül ve kauda ekina tanısında da yardımcıdır. Kantitatif sintigrafi duyarlılığı yüksek ancak spesifik değildir, bu nedenle klinik değeri düşüktür (1).

Vertebralarda kareleşme, konkav anterior süperior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur, parlak köşeler, "shiny corners veya Romanus lezyonu" olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile "osteitis pubis" olabilir. İskiyaal tuberositelerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entezitler görülür. Klinik muayene ile tespit edilemeyen alt ekstremitte entezitleri ultrasonografi (US) ile ortaya konabilir. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile vertebralarda arasında sindesmofitler olarak adlandırılan köprüleşmeler olur. Simetrik sindesmofitler ile "bambu kamışı" görünümü oluşur. AS'de simetrik ve bilateraldir. Zigoapofizial eklemlerde kemik füzyon ile oblitere olur. Generalize spinal osteopeni,

immobilite, lokal sitokin salınımına bağlı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir. Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı kırık olabileceğini düşündürür. Ayrıca destrüktif diskovertebral bir lezyon olan spondilodiskit (Andersson lezyonu) olabilir. Andersson lezyonu % 8'e varan oranlarda bildirilmiştir. Genellikle alt torakal bölgededir ve %50 multipl seviyededir. Periferal eklemlerde de osteopeni ve erozyonlar olabilir (1, 31, 32).

Radyolojik skorlama metodları AS tanısını koymada ve progresyonunu izlemede temel teşkil eder (33). Bir çok klinisyen radyolojik değişikler olmadan AS tanısı koymaktan kaçınmaktadır. Bununla birlikte literatürde sakroileitsiz AS'ten giderek daha fazla söz edilmektedir. BT ile de SİE tutuluşu saptanmayan olgularda spinal AS olasılığı üzerinde durulmalıdır. Önemli olan bir diğer konu da, eklemden eroziv değişikler olmadan enflamasyonun var olabileceğidir. Bunlarda ancak aktivasyon varlığında kantitatif sintigrafi yararlı olabilir (34).

3.10. TANI VE AYIRICI TANI

Ankilozan spondilit tanısının irreversible hasar oluşumundan önce konması oldukça zordur. Bu durum tanı konması ile semptomların başlangıcı arasında bir kaç yıl geçmesine neden olur. Genelde bu gecikme, sakroileitin geç ortaya çıkan radyolojik bulgusunu tespit edinceye kadar sürmektedir. Bu şanssız durum hastalığın ileri dönemlerinde oluşabilecek sakatlıklarda önemli bir etkidir (4).

Yalnız çok iyi klinik bilgiye sahip hekimler kronik bel ağrısı olan 20 yaş ve öncesindeki gençlere SpA ve özellikle AS tanısını koyabilmektedir. SpA'lerin farklı formları arasındaki net ayırım, özellikle hastalığın erken evrelerinde klinik özelliklerin üst üste binmesi nedeniyle mümkün olmayabilir. SpA'ler genellikle 10'lu ve 20'li yaşlarda başlar. Fakat çocukluk döneminde de ortaya çıkabilmektedir ve pediatrik romatolojide görülen tüm kronik artritlerin %20'sini oluşurmaktadır. Özellikle erken veya inkomplet klinik özellikler sergileyen kişilerde tanı genellikle 5-10 yıla kadar gecikebilmektedir. Bu hastalara bazı semptomlar için birçok gereksiz ve invaziv araştırmalar uygulanır. Bir kıyaslama çalışması AS'in özel kliniklerde daha çok tanı aldığını göstermiştir. Klinik tanı radyolojik olarak sakroileitin gösterilmesi ile desteklenir. Sakroileit AS'in radyografik derecelendirmesinde kullanılır. Pelvisin anteroposterior radyografisi genellikle yeterlidir. Godalinyum'la yapılan MRI, erken hastalığın klinik şüphesinin yüksek olduğu ancak standart radyografi ile sakroiliak eklemlerin normal olduğu veya sadece belirsiz değişikler

sergilediği hastalarda, sakroileit ve entezitin belirlenmesinde iyi sonuçlar verir, ancak pahalı bir yöntemdir (2, 9).

Almanya`da yapılan bir çalışmada hastalığın ortalama 25.7 yaşında başladığı, tanı koymada gecikmenin ortalama 8.9 yıl, kadınlardaki tanı gecikmesinin ise 9.8 yıl olduğu gösterilmiştir. AS`te tipik spinal radyografik bulgular kadınlarda yavaş gelişir.

Ankilozan spondilitin klasifikasyonu için günümüzde çoğunlukla Modifiye New York kriterleri kullanılmaktadır. Radyolojik bulgular henüz ortaya çıkmamış hastalarda, kriterler içinde radyolojik bulguların olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Bu durumda tanı hastanın klinik prezentasyonu ve daha çok hekimin kişisel klinik tecrübesi ve önsözlerine bağlıdır. Sonuçta progresiv doku hasarı, ağrı ve fonksiyonel disabilite, sosyoekonomik kayıplara ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (2).

HLA-B27 antijeni AS`de %90`ın üstünde, normal beyaz popülasyonda ise yaklaşık %8 pozitifdir. Afrika`da %2 veya Japonya`da %1`den az olması gibi etnik gruplarda HLA-B27 sıklığının değişkenliği tanı amaçlı kullanımını kısıtlamıştır. Sadece klinik ve radyografik bulguların yetersiz olduğu hastalarda yol gösterici olabilir.

Ankilozan spondiliti spinal ağrı ve tutukluk yapan diğer durumlardan ayırmak için genellikle standart radyografi yeterli olur. Diffüz idiyopatik skeletal hiperostosis (DISH) veya Forestier hastalığındaki sindesmofit ve entesopatiler AS`e benzer. Ancak daha ileri yaşta ortaya çıkması, daha büyük ve asimmetrik olabilen sindesmofitlerin varlığı ve sakroileitin olmaması ile ayırt edilebilir. Ayrıca sakroileit yapan nedenlerden de ayrımı yapılmalıdır. Tablo 4 `de sakroileitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar yer almaktadır (1).

Tablo 4. Sakroileit yapan nedenler

<i>Spondiloartropatiler</i>
AS
Reiter sendromu
Psöriatik artrit
İnflamatuar barsak hastalığı
Akne ile ilişkili artrit (SAPHO sendromu)
İntestinal bypass artrit
<i>İnfeksiyöz</i>
Pyojenik infeksiyonlar
Tüberküloz
Brusellozis
Whipple hastalığı
<i>Diğerleri</i>
Hiperparatiroidizm
Parapleji
Sarkoidoz

3.11. LABORATUVAR BULGULARI

En karakteristik laboratuvar bulgusu ESH ve akut faz reaktanlarında yükselmez. Hastalık aktivitesi için CRP daha iyi bir göstergedir, ancak uzun etkili ilaçların kısa süreli etkilerini saptamada yetersiz kalabilir (35). Şiddetli inflamasyonu olan olgularda buna bağlı olarak hafif anemi olabilir. Platelet sayısında hafif veya orta derece artış görülebilir. Serum IgA düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. HLA-B27 %90 pozitifdir ve akut üveiti olanlarda bu oran %100'e çıkar. Alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile korele değildir (1).

3.12. TEDAVİ

3.12.1. MEDİKAL TEDAVİ

Ankilozan spondilit, özellikle hastalığın erken dönemlerinde spontan remisyon ve alevlenmelerle karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalığın genelde morbidite ve mortalitesi düşüktür. Omurga ve sakroiliak ekleme kısıtlılık oluşmadan erken tanı konulması hastalığın prognozunda etkilidir. İnflamatuvar bel ağrısı ile karakterize prespondilitik dönemde hastalığın tanısını koymak zordur ve tanıda 5-10 yıl gecikmeye neden olur. Erken tanı koyarak tedavi yapmak, hastalığın klinik prezentasyonuna ve klinisyenin kişisel deneyimine bağlıdır (2).

Ankilozan spondilit tedavisinde, inflamasyonun kontrolü ile ağrı ve tutukluğun tedavisi, doku hasarının dolayısı ile şiddetli deformite ve ankilozun önlenmesi amaçlanır. Henüz kemik demineralizasyonunu veya ligament ve tendonların ossifikasyonunu önleyen tedavi yoktur (36, 37).

Tedavide ilk basamak nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). Özellikle aksiyal tutulumu olan hastalarda semptom ve bulguları çok hızlı düzeltirler ve bu tanı için önemli bir bulgudur. Bu AS'in tanısı amacı ile de kullanılabilir. İlaçlar kesildikten sonra semptom ve bulgular tekrar ortaya çıkar. NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri, tam doz kullanıldıklarından çok sık görülür. Bundan dolayı son zamanlarda özellikle spesifik siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri tercih edilmektedir (36, 37, 38).

Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ikinci basamak ilaçlardır. Bu ilaçlar, antimalaryaller, altın, azotiyoprin, metotreksat ve sülfasalazindir. İlaçların etkinlikleri ile ilgili çok farklı sonuçları olan çalışmalar yapılmıştır. Sülfasalazin en fazla çalışılan ve en fazla kullanılan ilaçtır. Önerilen günlük doz 3 gr'dır. İlacın etkinliği erken dönemlerde daha fazladır. En çok GİS yan etkileri görülür (36, 37).

Metotreksat, yapılan 1 ve 3 yıllık takip çalışmalarında haftalık 7,5-12,5 mg'lık dozlarla özellikle ciddi, aktif hastalığı olan kişilerde kullanımı ile olumlu etkiler elde edildiği bildirilmiştir (39, 40).

Kortikosteroidlerin (KS) uzun süreli sistemik kullanımlarının AS tedavisinde yeri yoktur. Diğer tedavilerden yanıt alınamayan, kronik inatçı periferik artrit olgularında düşük doz oral veya yüksek doz intravenöz puls kortikosteroid şeklinde kullanımı yararlı olabilir. KS'leri yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanmak gerekir. İnflame periferik ekleme ve SİE'e KS enjeksiyonu yapılabilir. Aynı şekilde entesopatilere de lokal enjeksiyonlar yararlı olabilir.

Bifosfonat olan pamidronatın, kemik metabolizması üzerindeki etkilerine ek olarak bazı antiinflamatuvar etkileri de olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu

çalışmalarla pamidronatin aktif AS'te doza bağımlı tedavi edici özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (36, 37).

Geleneksel tedavinin yetersiz kaldığı aktif AS'li hastalarda, TNF- α inhibitörü olan Infliximab'ın etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (41). Fakat yine de anti-TNF- α ajanları olan infliximab ve etanercept kullanımı ve yararı konusundaki araştırmalar yoğun şekilde devam etmektedir (42).

3.12.2. FİZİK TEDAVİ

Ankilozan spondilitte fizik tedavi ve rehabilitasyonun amaçları; hastanın ve ailenin hastalık hakkındaki eğitimi ile günlük yaşam aktiviteleri, çalışma koşullarının yeniden düzenlenmesi, hastanın ağrısının, hareket kısıtlılığının giderilmesi, uygun vücut postürünün, solunum fonksiyonlarının korunması, hastada gelişebilecek vertebra kırıklarının önlenmesi şeklinde özetlenebilir. Bu amaçla fizik tedavi ajanlarından yüzeysel ve derin ısıtıcılardan yararlanılırken, solunum, postür ve germe egzersizleri ile fonksiyonel kapasite korunmaya çalışılır. Hidroterapi ve kaplıca tedavisi de etkili uygulamalardır (43).

Sonuç olarak medikal tedavi hastanın ağrı ve inflamasyon durumu kontrol altına alınırken, fizik tedavi ve rehabilitasyonla hastada sakatlık ve fonksiyonel kısıtlılık durumu önlenmesi bakımından son derece önemli bir uygulamadır (44).

3.12.3. CERRAHİ YAKLAŞIM

Ankilozan spondilitte kalça ekleminin tutulumu ileri derecede sakatlığa yol açması nedeni ile en sık yapılan cerrahi girişim kalça artroplastisidir. Hastanın yaşının genç olması artroplasti tekrarını gerektirebileceği ve eklem dışı ossifikasyon daha fazla oluşabileceği için dikkatli karar verilmelidir. Daha seyrek olarak atlantoaksiyal subluksasyon durumunda ve omurga postürünü düzeltmek amacı ile cerrahi uygulanabilir. Bazen, sindesmofit oluşmamış tek seviyeli disk aralığında diskit oluşumunu önlemek için bu seviyeye füzyon yapılabilir (14).

3.13. PROGNOZ

Hastalığın prognozu çoğunlukla iyidir. AS'li hastaların %10-20'sinde 20-30 yıl sonra sakatlık gelişebilir. Kalça tutulumu varsa ve erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Servikal bölge tam ankilozlu ile kiföz olanlarda sakatlık daha da belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir. En sık nedenler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatisidir. Spinal radyoterapi alanlarda artmış malignite riski vardır (1). AS'li hastalarda servikal omurga ve

özellikle odontoid çıkıntının kırıkları nadir olarak görülebilir ve hayatı tehdit edici durumlar oluşturabilir (45).

Kötü prognoza ait spesifik kriterler olmamasına rağmen erken, hızlı doku yıkımı ve uzun süreli yüksek CRP düzeyi tanımlanan önemli parametrelerdir (46). İlerlemiş hastalığın karakteristiği, boyun ağrısı ve tutukludur (4).

Hastalıkta osteoporoz nedeni ile meydana gelen vertebral fraktürler morbiditeye katkıda bulunabilir. Bu fraktürler sırt ve bel ağrısına ve spinal kord injürisine neden olabilir (11).

Hastalığın şiddetinde en önemli etken genetikdir fakat çevresel faktörlerin minimal de olsa rolü olduğu gösterilmiştir (47).

3.14. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME VE TAKİP

Ankilozan spondilitte spinal ve ekstrapinal eklemlerin, entezislerin tutulması sonucu ekstremitelerde ve spinal mobilitelerde azalma meydana gelir. Hastalığın erken dönemlerinde reversible, daha sonra hastalık şiddetine paralel olarak irreversible değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler eklem kapsülü ve ligamanlarının ossifikasyonu sonucu meydana gelir ve sonuçta fonksiyonel yetersizlik gelişir (48).

Fonksiyonel yetersizlik hastalığın şiddetine bağlı doku hasarını yansıtır. Hastalığın şiddeti ile ilgili belli bir konsensus yoktur. Yaygın ankiloz, bambu omurga, intervertebral ossifikasyon köprüleri ve kalça eklemi tutulumu, fonksiyonel yetersizliğe yol açan önemli parametrelerdir (46).

Ankilozan spondilitli hastaların değerlendirilmesinde, takibinde ve AS'le ilgili çalışmalarda çeşitli indeksler kullanılmaktadır (49, 50). Genellikle kullanılan indeksler, Dougados Functional Index (DFI) (51), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (52), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) (53), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (54), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G) (50), Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) (55), Ankylosing Spondylitis Disease Assessment System (56), Enthesis Index'dir (29).

Artritli hastalarda fonksiyonel sakatlığın ölçümü hastalık seyrinin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. RA'te sık olarak kullanılan genel sağlık durumu soru formu (Health Assessment Questionnaire-HAQ) daha çok periferik eklem tutulumuna yönelik fonksiyonel durumu gözden geçirmektedir. Bu sorgulamada aksiyal tutulumla ilgili değişikliklere yer verilmemektedir. Bu nedenle

spondiloartropatiler için modifiye edilen formuna (HAQ-S) boyun ve bel fonksiyonlarına ait 5 soru eklenmiştir. DFI aksial ve büyük eklem tutulumunu göz önüne almaktadır. BASFI kısadır, hafif sakatlığı tanımlamada daha duyarlıdır ve fizik tedavi uygulanan hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede yeterli bulunmuştur. BASDAI hastalık aktivitesi, hastalık progresyonu ve prognozu konusunda bilgi verir. Hasta tarafından uygulanır, vizüel analog skala (VAS) ile yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet, kalitatif ve kantitatif olarak sabah tutukluğu değerlendirilir. Yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilir ve duyarlı bir ölçümdür (25).

Hastaların uzun dönem fonksiyonel değişiklerini yansıtmada, BASFI, BASDAI, DFI, BAS-G ve HAQ-S oldukça hassastır (57). Buna rağmen hastalık takibinde hangilerinin güvenilir olduğu halen tartışmalıdır. Hastanın bildirdiği yakınmaların değerlendirilmesinde ağrı, tutukluk, yorgunluk, uyku bozukluğu, DFI, BASFI, BASDAI, HAQ-S kullanımı önerilmektedir. Hekimin klinik değerlendirmesinde spinal mobilite ölçümleri için Schober testi, parmak-yer mesafesi, oksiput duvar mesafesi ve göğüs ekspansiyonu, entezit sayısı, tutulan eklem sayısı, global değerlendirme ve BASMI tercih edilmektedir. Laboratuvar incelemelerden ise SIE ve omurga ile tutulan eklemlerin radyolojik incelemeleri, gerekli olgularda BT, MRI ve sintigrafi yapılabilir. Ayrıca ESH, CRP, hemoglobin, plazma viskozitesi, IgA bakılması önerilmektedir (30).

Bazı romatolojik hastalıkların klinik kontrollerinde ölçüm metotları ile ilgili konsensus oluşmasına rağmen, henüz AS için böyle bir sonuç yoktur. AS değerlendirilmesinde kullanılan 100'den fazla metot vardır. 1995 yılında Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Working Group, her bir ilgili alan için spesifik klinik metotları seçerek en uygun değerlendirme kriterleri geliştirmiştir (tablo 5). Burada "symptom modifying antirheumatic drugs (SMARD)" ve/veya fizik tedavi, periferik eklemler ve/veya entezisler ve akut faz reaktanlarının ölçülmesi önerilmiştir (11, 58, 59). Daha sonra "entezis" ve "yorgunluk" hariç diğer önemli alanlar tespit edilmeye çalışılmıştır. Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ile doğruluk ve ince farklılıklar elemesinden geçirilmiştir. Hastalığı kontrol eden antiromatizmal tedavi (disease controlling antirheumatic treatment, DCART) veya SMARD, fizik tedavi ve klinik kayıtların sağlanması şeklinde olan üç önemli nokta tespit edilmiştir (11, 60). ASAS çalışma grubu ayrıca antiromatizmal tedavi alan hastaların kısa dönemde yanıtı ve remisyonu gözlemek amacı ile kriterler

geliştirmişlerdir. Tablo 6'da remisyon kriterleri gösterilmiştir (36). Klinik hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumu değerlendirmede standardizasyonla ilgili son zamanlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle BASDAI ve BASFI'in kolay kullanılabilir, güvenilir, hastalık durumunun tespitinde sensitif olduğu vurgulanmaktadır (46).

Tablo 5. DCART, SMARDs / fizik tedavi ve klinik kayıtların sağlanması için her bir ilgili kısmın esasını spesifik olarak değerlendiren yöntemler

<i>İlgili kısım</i>	<i>Yöntemler</i>
Fonksiyon	BASFI veya DFI
Ağrı	Gece ağrısı ve omurga ağrısı, geçen hafta VAS değerlendirmesi, AS'e bağlı
Spinal mobilite	Göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober, oksiput duvar mesafesi
Hastanın genel durumu	VAS, geçen hafta
Tutukluluk	Sabah tutukluğunun süresi, omurga, geçen hafta
Periferel eklem	Şiş eklem sayısı (44 eklemden)
Entezis	Tercih edilen geçerli yöntem henüz yoktur.
Akut faz reaktanları	ESH
Omurga radyografisi	AP+ lateral lomber ve lateral servikal omurga ve pelvis X-ray (sakroiliak ve kalçalar)
Kalça radyografisi	Omurga radyografisine bakınız.
Yorgunluk	Tercih edilen geçerli yöntem henüz yoktur.

Tablo 6. ASAS remisyon kriterleri

Dört ilgili alanın her birinin değerinin 0-100 skala üzerinden <20 olması

Hastanın global değerlendirilmesi Ağrı Fonksiyon İnflamasyon
<i>Tespit edilen ilgili alanlar;</i> <i>Hastanın global değerlendirilmesi = VAS (0-100),</i> <i>Ağrı=VAS,</i> <i>Fonksiyon=BASFI,</i> <i>İnflamasyon=İlk seçenek: İki sabah sertliğinin BASDAI-VAS skoru ortalaması, diğer seçenek: Sabah tutukluğu zaman olarak 120mm (0-100 skala) alınarak yapılabilir.</i>

3.14.1. BASDAI

Ankilozan spondilitin geçen bir hafta içindeki majör semptomlarını sorgulayan, toplam 6 sorudan oluşur. Bu semptomlar yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı veya şişliği, lokalize hassasiyet, sertlik ve sabah tutukludur. İki soruda sabah tutukluğu kalitatif ve kantitatif olarak sorgulanır. Değerlendirmede bir tanesi tercih edilir. Kantitatif olarak sabah tutukluğu, zaman olarak çizgide belirlenir. Her bir soru, 10 cm'lik VAS kullanılarak cevaplandırılır. Sıfır (0) en iyi, 10 en kötü durumu ifade eder, skalanın başlangıcı “yok” ve sonu “çok şiddetli” olacak şekilde hasta durumuna göre skalaya işaret koyar. Altıncı soru skalası, 0-2 saatlik zaman skalasıdır ve her bir 15 dakika işaretlenmiştir. Bu soru sabah tutukluğunu nicelik olarak sorgular. Bu zaman skalası, 2000 hastanın retrospektif olarak sabah tutukluğunun sorgulanması ile elde edilmiştir. Ortalama sabah tutukluğu yanıtı 30 dakika ile 1 saat arasında yoğunlaştığı görülmüş ve maksimum skor 2 saat olarak belirlenmiştir. Sonuçta, 5 sorunun total skoru olan 0-50 arasında değer elde edilir ve ortalama skor hesaplanarak değerlendirmeye alınır (54, 61).

Bir çalışmada, plasebo ve NSAİİ kullanan AS'li hastalar 6 hafta süre ile takip edilmiştir. Takipte hastalık aktivitelerini ölçmek için BASDAI kullanılarak değişiklikler kaydedilmiştir. Sonuçta BASDAI'in AS'te hastalık aktivitesini açıkça yansıtmada mükemmel geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir (62).

3.14.2. BASFI

1994 yılında geliştirilen bu indeks 10 soruluk, 10 cm'lik VAS'dan oluşur. Sekiz soru hastanın fonksiyonel anatomisini ifade eden günlük aktiviteleri içerir. İki soru ev içinde veya çalışma sırasında tüm günü içeren aktiviteleri sorgular (51, 52, 58). Her soru AS'in fonksiyonel değerlendirmesi ile ilgili spesifik ve basit özel hareketlerdir. VAS çizgisinin bir ucunda “kolay” diğer ucunda “olanaksız” ifadeleri yer almaktadır. Hasta, kendi durumunu çizgiye koyduğu işaretlerle gösterir. 10 cm'lik VAS'da cevaplanan her soru değeri toplanır ve total skor elde edilir. 0-10 arasındaki ortalama skor, toplam skorun soru sayısına bölünmesi ile hesaplanır (52, 58, 61). Sorgulama 3 dakikadan daha az zaman alır (51). BASFI'in hastalığın iyileşmesini yansıtmada ve fonksiyonel durumu değerlendirme açısından DFI'den daha iyi olduğu ileri sürülmüştür. BASFI ve BASDAI'nin çeşitli dillerde yapılan tercüme çalışmalarının geçerlilik ve güvenilirliği çok iyi bulunmuştur (11).

3.14.3. HAQ-S

HAQ`ın 1990 yılında AS hastalarına modifikasyonu ile geliştirildi (63). Hastaların geçen bir hafta içindeki durumunu sorgular. Tutukluğu sorgulayan 10 cm`lik 1 tane VAS sorusu, 3 tane günlük işlerle ve 2 tane araba kullanma ile ilgili olmak üzere toplam 6 soru içerir. VAS değerlendirmesi içeren soru dışındaki diğer 5 sorunun 4 farklı yanıtla değerlendirilmesi yapılır (0= hiç zorluk yok, 1= biraz zorlanarak, 2= çok zorlanarak, 3= yapmak imkansız). Toplam değer yanıtlanan soru sayısına bölünerek ortalama değer hesaplanır (64). Yapılan geçerlilik ve duyarlılık çalışmalarında HAQ-S`nin DFI ve HAQ`den daha iyi olduğu gösterilmiştir (11).

3.14.4. NHP (Nottingham Health Profile)

Hastaların, hastalıkları hakkında hissettiklerini ölçme esasına dayanır. Farklı dillere tercüme edilmiş şekli ile yaygın kullanım alanına sahiptir. Ancak dezavantajı zaman içinde meydana gelen değişiklikleri çok iyi yansıtamamasıdır. Toplam 38 sorudan oluşan 6 boyutu inceler. Bunlar ağrı, fiziksel aktivite, yorgunluk, uyku, sosyal izolasyon, emosyonel reaksiyonlardır. Bu boyutların sadece olumsuz yönlerini değerlendirir (65).

3.15. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesi, karmaşık, kompleks bir oluşumdur. Hastalığın başlangıcında, fiziksel veya matematiksel olarak hastalığın aktivitesini yansıtan miktarı ölçmek olanaksızdır. Gut hastalığında serumda ürik asit konsantrasyonunun belirlenebilmesi gibi, vücut sıvılarında hastalığın patogenetik temelin ölçülebilmesi esas problemdir. Etiyoloji ve patolojisi bilinen hastalıklarda bu yapılabilir ve tedavileri buna bağlı düzenlenebilir. Pratik klinik romatolojide hastalık aktivasyonun belirlenmesi ve tedavinin buna göre düzenlenmesi çok önemlidir. İnflamasyonu değerlendirmede yaygın olarak geleneksel yöntemler kullanılır. Bunlar, klasik inflamatuvar semptomlar olan ağrı, şişlik, ısı artışı, kızarıklık ve hareket kısıtlılığının değerlendirilmesidir. Ayrıca inflamasyonu değerlendirmede bir çok laboratuvar yöntemi de kullanılmaktadır. Fakat kullanılan bu laboratuvar yöntemleri her zaman hastalık aktivasyonunu yansıtmayabilir. Bu yüzden birçok yazar inflamasyonun değerlendirilmesinde subjektif ve objektif parametrelerin birlikte kullanılmasını önermektedir. Her bir parametrenin kombinasyonu ve bunların gücü, her vakanın davranış şekline göre seçilmelidir.

Romatolojik hastalıklarda aktivasyonu değerlendirmek amacıyla yaygın şekilde kullanılan laboratuvar parametreleri, ESH, Hb, plazma viskozitesi, trombositler, akut faz proteinleri, demir, transferindir. Genellikle, RA'de olduğu gibi bir çok romatizmal hastalıkta muayene ve laboratuvar değerleri hastalığın aktivasyonunu yansıtmada uyum içindedir. Bazen hastalığı değerlendiren klinisyenin önünde laboratuvar değerleri ile uyumsuz semptomları olan bir vaka bulunur. Bu durumda klinisyen kendi deneyimlerinden yararlanarak hastalığın aktivitesini değerlendirir ve hastalığın kontrolünü buna göre yapar. Polimiyaljiya romatikada ESH ile kortikosteroid dozunun ayarlanması gibi bazı romatizmal hastalıklarda tek bir laboratuvar parametresi kullanılarak tedaviye yön verilebilir. Coğunlukla hastalığın klinik düzelmesi esnasında laboratuvar değerleri de normale dönme eğilimi gösterir.

Yukarıda da ifade edildiği gibi romatizmal hastalıklarda her bir parametrenin ayrı ayrı değeri vardır. Önemli olan hastalık aktivasyonunu ölçmede kullanılacak uygun parametrenin seçimidir. Ayrıca, aynı anda artiküler indeks, psikolojik ve sosyal verileri de içeren fonksiyonel indeks hastanın yaşam kalitesini veya genel sağlık durumunu değerlendirmek gerekir.

Romatizmal hastalıklarda kullanılan inflamasyonu değerlendirme yöntemleri, hastalık aktivitesinin kısa süreli değişikliklerini yaklaşık olarak ölçerler. Halen kullanılmakta olan bu yöntemlerle hastalığı uzun süreli değerlendirmek mümkün değildir (66).

3.15.1. AKUT FAZ REAKTANLARI

“Akut faz” terimi ilk kez 1941 yılında enfeksiyon hastalıklarında tanımlanmıştır (67). Daha sonraları akut faz yanıtının sadece enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olmayıp, doku yaralanmaları, cerrahi, iskemi, malignensi, hipersensivite reaksiyonunda, inflamasyonda ortaya çıkan non spesifik olarak bazı plazma proteinlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu proteinlere topluca akut faz proteinleri denir. Konak doku injurisine cevap olarak akut faz cevabı veya tepkisi olarak bu proteinlerin plazma konsantrasyonunda artış olur. Doku hasar ve fonksiyonu onarılınca, proteinler normal plazma konsantrasyonlarına dönerler. Bir çok romatizma hastalığında, inflamasyon durumunda, doku patolojisi, klinik aktiviteye paralel olarak akut faz proteinlerinde artış gözlenir (68).

Inflamasyonda artan pozitif akut faz proteinlerinin dışında, sentezi azalan negatif akut faz proteinleri de vardır. Bunlar albümin, prealbümin, transferin ve retinol bağlayıcı proteindir (68, 69).

İnsan plazmasında bulunan akut faz proteinleri, konak savunma proteinleri, proteinaz inhibitörleri, antioksidanlar olmak üzere 3 ana fonksiyonel grupta incelenir. Toplu olarak bu proteinlerin fonksiyonu, ilkin patojenlerin tanınması, uzaklaştırılması ve akut inflamatuvar reaksiyon esnasında ortaya çıkan proteolitik enzimlerin ve oksijen metabolitlerinin dokulara hasar vermesini engellemektir (70).

Akut faz reaktanları ve plazma proteinleri, inflamasyonu veya doku nekrozunu takiben karaciğerde yapılırlar. Yaklaşık 30 kadar heterojen grup içinde CRP, fibrinojen, protrombin, haptoglobulin, transferin, seruloplazmin, C3, C4, albümin, fibronektin, ve serum amiloid A yer alır. Plazma proteinlerindeki artış ESH artışına neden olur. Romatolojik hastalıkların tanı ve takibinde sıklıkla CRP ve ESH kullanılır. İnflamatuvar aktivite durumunda CRP, ESH'dan daha çabuk yükselir ve aktivitenin sona ermesiyle yine CRP daha önce normale döner (66).

3.15.1.1. ESH

ESH 0.4 cc sitrat ile 1.6 cc kanın karıştırılması ve bu karışımdaki eritrositlerin bir saat içinde, Westergreen tüpündeki çökme miktarının saptanmasıdır. Erkeklerde saatte 15 mm`ye, kadınlarda da saatte 20 mm`ye kadarki değerler normal kabul edilir (69).

ESH uzun süredir inflamasyonun akut faz yanıtını değerlendirmede, olayın başlangıcından yaklaşık 24 saat sonra tanısal amaçlı kullanılır. Plazma proteinlerindeki artış veya azalış ESH artışına neden olur. Normalde eritrositler benzer yükleri nedeni ile birbirlerini iterler. Ancak ters olarak yüklenmiş proteinlerin varlığında itme azalarak eritrositler kümeleşmeye başlar. ESH akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki yükselmeyi indirekt olarak gösterir. Temel olarak fibrinojen, daha az oranda da monoklonal immüoglobulin düzeyindeki artışa bağlı olarak eritrositlerin çökme hızı artar. Fibrinojen, plazmada en yaygın olarak bulunan ve asimetric yüklü bir proteindir. Ayrıca eritrosit volüm ve konsantrasyonunun etkilendiği durumlarda (anemi, polisitemi), gebelik ve ilaç kullanımı (steroid, oral kontraseptif), oda ısısı, ESH'ni etkileyebilir. Çocuklarda ve yaşlılarda da ESH'nda artış beklenir. Bazı yayınlarda da genetik farklılıkların olabileceği öne sürülmüştür. ESH romatolojik hastalıklarda tanıdan çok hastalık aktivitesinin takibinde yararlı olur (71).

3.15.1.2. CRP

Konak savunma proteinlerinin prototipi CRP'dir ve normalde plazmada eser miktarda bulunur. Konağın hasara uğramış hücrelerinin ve yabancı patojenlerin

tanınmasında ve temizlenmesinde önemli rol oynar. CRP molekül özelliği nedeniyle antijene bağlanma kapasitesine sahiptir, iyi bilinen iki görevi, ligandına bağlandıktan sonra klasik yoldan kompleman aktivasyonuna yol açması ve fagositozun artırılmasıdır. CRP pentamer yapısındadır ve ilk elde edilişi pnömokok pnömonili hastaların serumundan oluşan ve Pnömokok'un C veya somatik polisakkariti ile reaksiyona giren bir presipitin şeklindedir (67).

CRP'nin serum düzeyleri, doğru ve istikrarlı olarak radioimmünassay, radial immünodifüzyon, türbidometrik, enzim immünoassay ve lazer nefelometresi gibi yöntemler ile ölçülebilir. Serum CRP konsantrasyonlarının ifadesinde görüş birliği yoktur. Bazı laboratuvarlar mg/dl yerine mg/L veya µg/ml şeklinde değerlendirme sonucu verdiği için klinisyenin bu açıdan dikkatli olması önerilmektedir (70).

Sağlıklı insanların serumunda 0,5 mg/dl gibi çok düşük değerlerdedir. İnflamasyonun ortaya çıkışından yalnızca 6 saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar ve 2-3 günde pik yapar. Yarılanma ömrü 18 saattir. En yüksek düzeyde bile, katabolizması sabit kaldığı için, serum CRP düzeyini belirleyen tek şey, hepatositlerden sentez hızıdır. Saklanmış serumda bakılabilmesi, serum proteinlerinden etkilenmemesi önemli avantajlarıdır (69).

3.15.1.3. KOMPLEMAN

Diğer konak savunma proteinleri, komplemanlardır. 14 plazma proteininden oluşan kompleman (C) sisteminin de primer sentez kaynağı karaciğerdir. Kompleman sistemi, fagositozda partikül opsonizasyonu, lökositlerin aktivasyonu ve membran saldırı kompleksinin oluşturulması gibi kademeli bir dizi etkileşime girerler. Akut faz proteini olarak görev alan komplemanlar C3, C4, C5, faktör B, C9, faktör H, C4bp'dir. C3 kompleman sisteminde esas protein olup, multiple fonksiyon içerir ve konak savunma fonksiyonunda substrat görevi görür. C4 ve faktör B, C3'le başlayan klasik yolu veya C5'le başlayan alternatif yolu seçmede rol oynarlar. Faktör H ve C4bp kompleman değişiminin düzenlenmesinde kullanılır. Ek olarak bu iki protein, faktör I'in kofaktörü olarak C3b'nin biyolojik aktivitesinde görev alırlar (67).

Kompleman ölçümü, total hemolitik kompleman testi (CH50 testi) geleneksel olarak serum veya diğer vücut sıvılarında kompleman saptanması için kullanılan metottur. Bu metodda, tavşan antikoru ile kaplanmış standart bir koyun eritrosit süspansiyonunun % 50'sini lizis yapma yeteneği ölçülür. Kompleman proteinlerinin konsantrasyonları, radial immünodifüzyon veya özgül bir antikor kullanarak

nefelometri ile ölçülebilir. Klinikte en yaygın C3 ve C4 ölçümleri yapılmaktadır. İmmünoassay, kompleman proteinini aktif olup olmamasına bağlı olmadan antijen olarak ölçmektedir. Böylece plazma örneklerinin özel işleme tabi tutulmasına gerek kalmamaktadır (70).

Mannan bağlayıcı protein (MBP) kompleman aktivasyonu ve opsonizasyonunda, fibrinojen, hemostatik tıkaç oluşumu, yara iyileşmesinde fonksiyon görerek, konak savunma proteini olarak akut faz yanıtında yer alırlar.

Fonksiyonel grubu proteinaz inhibitörü olan akut faz proteinleri, α 1-proteinaz inhibitörü (α 1-PI), α 1-antikimotripsin (α 1-Achy) ekstrasellüler matris yıkımının kontrolünde, α 2- antiplazmin (α 2-AP), plazmin kontrolünde, C1 inhibitör (C1 INH) ise kompleman kontrolünde rol oynarlar.

Serüloplazmin, hemopleksin ve haptoglobulin, antioksidan olarak akut faz oluşumunda fonksiyon görürler. Serum amiloid A (SAA) ve α 1- asit glukoprotein fonksiyonu ise henüz bilinmemektedir (67).

3.15.2. AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN SENTEZİ VE DÜZENLENMESİ

Doku injürisinden 4 saat sonra CRP ve SAA'nın plazma konsantrasyonu artar ve 24-72 saat içinde pik yapar. Bu akut faz reaktanlarının seviyeleri normalden yaklaşık 1000 kat artar. Diğer akut faz proteini olan fibrinojenin artışı ise yalnız 2-3 kattır ve pik seviyeye 7-10 günde ulaşır. Benzer olarak C3 seviyesi de injüriden 5-7 gün sonra % 50 artar. Bu farklılık genlerin yardımı ile düzenlenir. Düzenlenme mekanizması, sitokinler ve sitokin reseptörleri, sinyal yolu, transkripsiyon faktörleri ve cis-acting DNA elementleri sayesinde olur. Bu sitokinler IL-6, interlökin-1 β (IL-1 β), TNF- α ve IFN- γ 'dır. Bu sitokinlerin işleyişi, insülin benzeri growth faktör tarafından düzenlenir. İnfüri devam ederse, makrofajlar aktive olur ve IL-1 β ve TNF- α salgılar ki bunlar stroma hücreleri ve makrofajlardan lokal sitokin üretimini tetikler. Sonraki adım sekonder olarak IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve kemotaktik sitokinlerle (interlökin-8, monosit kemotaktik faktör), injüri bölgesine makrofaj göçü ve dolayısı ile tedaviye yardımcı olmaktır. İnterlökin-12 (IL-12), IL-1 β ve IFN- γ muhtemelen T hücreleri tarafından üretilirler. Lokal üretilen sitokinler kan hücrelerince karaciğere transfer edilir ve hepatosit reseptörlerini uyarırlar. Tip I reseptör aracılığı ile IL-1 β , TNF- α akut faz proteinlerinin sentezinin başlamasındaki transkripsiyonel aktivasyonda tetikleyici rol oynarlar (67).

3.15.3. AKUT FAZ CEVABININ KLİNİK DEĞERİ

Hippocrates zamanında da akut faz proteinleri ile ilgili klinik görüşler mevcut idi. Son 75 yıldır ESH klinikte çok sık kullanılan bir test haline geldi ve akut faz cevabını değerlendirmede majör metot olarak önem kazandı. Birkaç yıldır kantitatif ölçümlerde CRP'in ESH'nın yerini aldığı görülmektedir (67). Akut faz proteinleri malignite ve enfeksiyonlarda da yükseldiği için non spesifik testlerdir, tek başlarına tanı koydurucu değildirler. Özellikle hastalıkların klinik tanısının doğrulanmasında, aktivitenin saptanmasında, tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılırlar (29, 66, 68).

Ankilozan spondilit hastalarında aktiviteyi değerlendirmek amacı ile ESH ve CRP sıklıkla kullanılmaktadır. İncelenen verilerde her iki akut faz reaktanının AS'te korele şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Fakat elde edilen ortalama değer RA'teki değerden daha düşük olduğu ve hastalık aktivitesini RA'teki gibi doğru yansıtmadıkları gösterilmiştir (72, 73).

3.15.4. SİTOKİNLER

Sitokinler doğal ve spesifik immün yanıt oluşumunda, immün sistem hücrelerinin karşılıklı ilişkilerini düzenleyen solubl protein veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıt oluşumu, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi farklı birçok biyolojik olayın düzenlenmesinde rol alırlar.

Önceleri sitokinler, doğal ve spesifik immünitenin hücre kaynakları göz önüne alınarak, monokinler ve lenfokinler olarak sınıflandırılmıştır. Doğal immünitede görev alan sitokinlere esas olarak mononükleer fagositlerden kaynaklandıklarından monokinler adı verilmiştir. Spesifik immünitede yer alan sitokinlerin büyük kısmı ise aktif durumdaki T lenfositlerce yapıldığından lenfokinler olarak adlandırılmışlardır. Ancak bu sitokinlerin hücre kaynaklarının ve etkilerinin tam olarak öğrenilmesinden sonra, lenfokin ve monokin şeklindeki sınıflandırmanın uygulanabilirliği kalmamıştır. İnterlökin terimi de başlangıçta, lökositler arasında etkileşimi sağlayan, esas olarak lökositlerce sentez edilip, yine esas etkilerini diğer lökositler üzerine yaptığı düşünülen moleküller için kullanılmıştır.

Sitokinler fonksiyonları bakımından immün sistemin hormonları olarak düşünülebilirlerse de birçok özellikleri ile endokrin hormonlardan ayrılmaktadırlar. Sitokinler özelleşmiş bezler tarafından değil, birçok farklı hücrelerce yapılmaktadırlar. Hormonların aksine, genelde etkilerini uzak hedef dokularda değil,

parakrin veya otokrin şekilde lokal olarak gösterirler. Bu şekilde etki gösteren 100'ün üzerinde sitokin ayırtedilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı bu regülatuar proteinler, hedef hücrelerdeki yüksek afiniteli spesifik reseptörlere bağlanarak, 10^{-9} - 10^{-15} M gibi çok düşük konsantrasyonlarda etki edebilirler. Sitokinler genelde soluble formda etki ederken, IL-1- α ve TNF- α hücre yüzeyinden ayrılmadan membran formunda etkili olabilmektedir (74).

IL-1 ve TNF güçlü proinflamatuvar etkileri olan sitokinler olarak bilinirler. IL-8'in oluşumunda IL-1 ve TNF rol oynayan mediatörlerdir. IL-8 ayrıca lökositlerin inflamasyondaki rolünü de etkilediklerinden sekonder proinflamatuvar mediatör olarak bilinir. IL-1 ve TNF kandaki akut faz proteinlerinin yükselmesine neden olan hepatositlerin akut faz cevabını da stimüle ederler. Bunların kandaki düzeyleri ölçülerek hastalık aktivitesi değerlendirilebilir (75).

IL-1, romatizmal hastalıkların patogeneğinde önemli role sahiptir. İnflamasyon durumunda monosit ve makrofajlardan sentezlenerek akut faz cevabının oluşumunda tetikleyici olarak yer alır. Kas, kemik, kartilaj ve sinovyumun, normal ve patolojik metabolit aktivitesinde etkilidir. Sitokinler hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Birçok farklı sitokin reseptörünün ekstraselüler domainleri bir ölçüde benzerlik göstermesine rağmen, intraselüler domainleri farklıdır. Sitokin reseptörlerinin geniş bir grubu hematopoetik büyüme faktörü reseptörleri familyası içinde yer almaktadır (76).

Spondiloartropatilerde Th1 ve Th2 subtipleri arasındaki balansın bozulması IL-2, IFN- γ ve TNF- α yapımının azaldığı buna rağmen IL-10 yapımının ise arttığı hem periferal kanda hem de sinoviyal membranda gösterilmiştir. HLA-B27(+) SpA hastalar incelendiğinde sitokin sekresyonunun bozulması ile karakterize immün cevabın HLA-B27(-) SpA'lere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. SpA patogeneğinde bugüne kadar tespit edilemeyen ilave genetik faktörlerin de olabileceği vurgulanarak bu faktörlerin IFN- γ , TNF- α ve IL-10 gen lokusu etrafında aranması gerektiği savunulmaktadır (17, 77).

3.16. NEOPTERİN

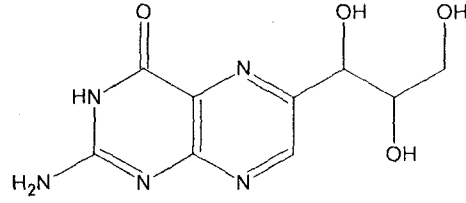
Neopterin (NP), hücrel bağışıklığın biyokimyasal belirteci olarak yaklaşık 20 yıldır bilinmekte ve bu konu ile ilgili bir çok çalışma yapılmaktadır (78). Kimyasal yapısından dolayı pteridinler grubuna aittir. Pteridinler ilk olarak böceklerde ve pigmelerde tanımlanmıştır. Bunlar aromatik pteridinler, 7,8

dihidropteridinler, 5,6,7,8-tetrahidropteridinler ve lumazinler olarak gruplandırılabilirler. Bu sınıflamaya göre NP bir aromatik pteridindir. NP monosit/makrofaj tarafından üretilerek vücut sıvılarına salınır. Bu yüzden vücut sıvılarındaki NP konsantrasyonu bağışıklık sistemin aktivasyonunu yansıtır. NP, temel olarak böbrekler yoluyla, değişmeden vücuttan atılır (79, 80). Çeşitli vücut sıvılarında bulunabilen NP, enzyme linked immun sorbent assay (ELISA), radioimmunoassay (RIA) ve high-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemleri kullanılarak ölçülebilir (79, 81, 82).

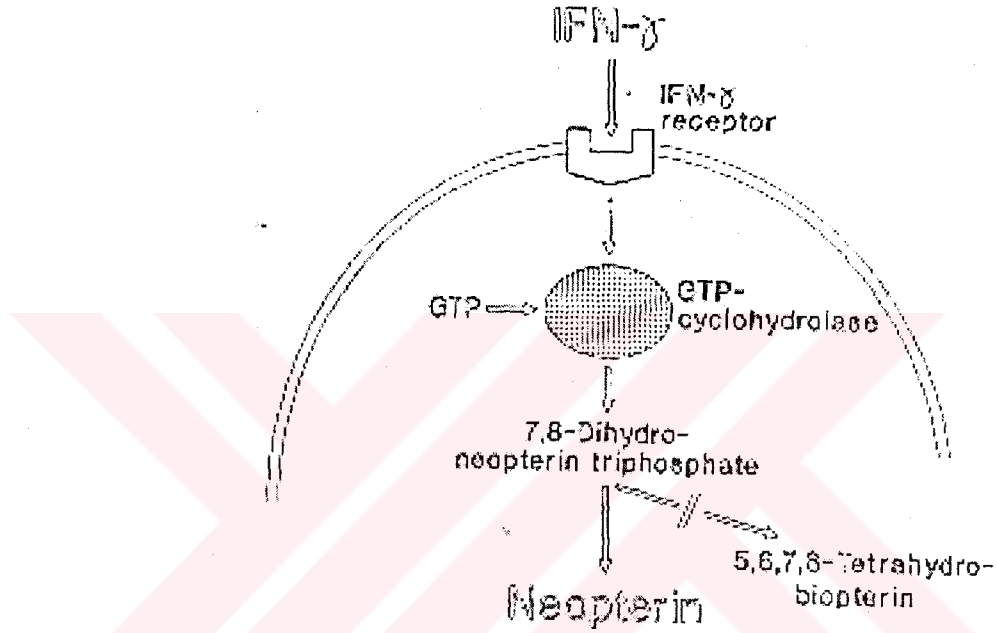
Kan NP konsantrasyonları, yaşa bağlı olup çocuk ve yaşlılarda daha yüksektir. Erişkinlerde serum NP düzeyi 10 nmol/l normal üst limit olarak kabul edilir. NP -20°C'nin altında, gün ışığına maruz kalmadan saklandığında birkaç hafta dayanıklılığını korur (79, 83). Yapılan bir çalışmada fiziksel egzersiz esnasında ve hemen sonrasında NP seviyesinin arttığı ve bunun immün sistem aktivasyonunun göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (84). Günlük psikolojik stres esnasında ve sonrasında NP seviyesini araştıran başka bir çalışmada ise idrar NP seviyesinin erken dönemde azaldığı sonraki dönemde ise arttığı gösterilmiştir (85).

Bir çalışmada jinekolojik tümörlerde serum ve idrar NP düzeyleri araştırılmıştır. Serum NP ölçümü RIA ile, idrar NP ise HPLC ile yapılmıştır ve idrar NP düzeylerinin hastalık prognozunu tahminde serum NP düzeylerinden daha yararlı olduğu ileri sürülmüştür (81). Buna karşın başka bir çalışmada HIV-1 enfeksiyonu olan hastalarda da idrar ve serum NP konsantrasyonları araştırılmıştır. HIV enfeksiyonu olan hastaların klinik durumunu belirlemede, hem serum hem de idrar NP konsantrasyonlarının tercih edilebileceği, daha az risk taşıdığından idrar örnekleri ile çalışmanın sadece sağlık personelinin korunması amacı ile tercih edilebileceği ileri sürülmüştür (86).

Neopterin düşük molekül kütleli bir 2-amino-4-hidroksi pteridindir. Biyosentezi, guanosin trifosfattan (GTP) GTP-siklohidrolaz I enzimi aracılığıyla etkin makrofaj/monositler tarafından üretilir. Bu enzimin aktivitesi, en fazla IFN- γ , az miktarda da IFN- α ve diğer sitokinler, endotoksinler tarafından artırılır (78, 80, 87, 88) Şekil:1,2 (78).

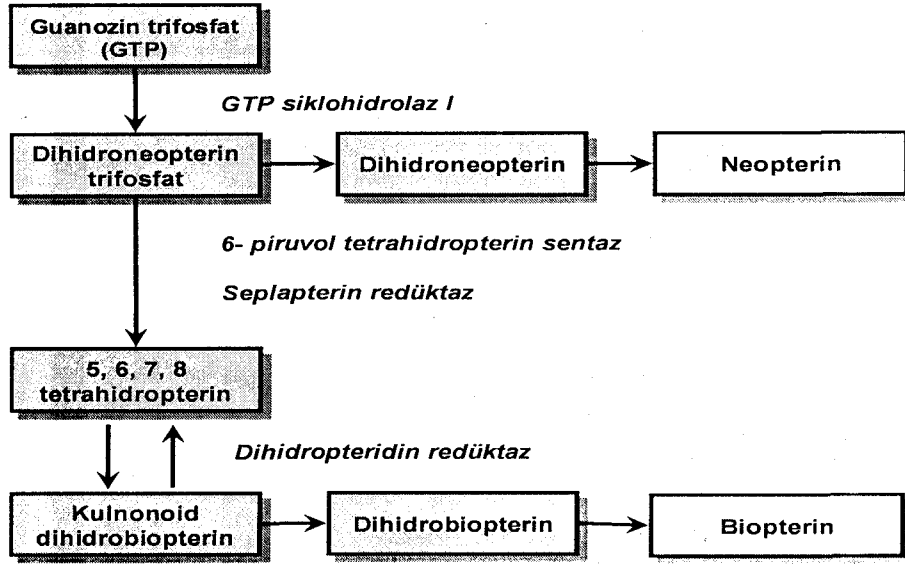


Şekil 1. Neopterin 2-Amino-4-hidroksi- (1,2,3-trihidroksipropil)-pteridin



Şekil 2. Neopterin Yapımı ve Salınımı IFN- γ tarafından uyarılan monosit veya makrofajlarda NP yapımı ve salınımının şematize edilmesi

GTP-siklohidrolaz I enzimi şekil 3'de görüldüğü gibi GTP'den 7,8 dihidroneopterin trifosfat sentezlenmesini sağlar (80). Bundan da, NP veya 5,6,7,8 tetrahydrobiopterin (BH4) sentez edilir. BH4 karaciğerde fenilalaninin tirozine, tirozinin L-dopaya ve triptofanın 5-hidroksitriptofana hidroksilasyon reaksiyonunda kofaktördür. Biopterin sentez defekti sonucu, infantlarda otozomal resesif mutasyon ile hiperfenilalaninemi görülür ve dolayısı ile normal beyin fonksiyonları için, normal nörotransmitter ve pteridin metabolizmasının olması gerekir (89, 90). BH4, aynı zamanda nitrik oksit sentezinde de kofaktördür (90).



Şekil 3. GTP'den pterin derivelerinin biyosentezi

Neopterin konsantrasyonu vücut sıvılarındaki INF- γ 'nın varlığını gösterir. INF- γ aktif T hücreleri tarafından salındığı için hücrel bağışıklığın duyarlı bir belirtisidir. İnsan hücrelerinin neredeyse tümünde BH4 yapılmasına rağmen, monosit/makrofajlarda sadece NP üretilir. İnsan yada primatların aktive olmuş makrofajlarında diğer pteridinlerin sentezi için gerekli enzimler bulunmamaktadır (78).

Neopterin serbest radikallerin yapımını indirekt olarak inhibe eder ancak onların sitotoksitesitelerini güçlendirirler. Makrofajlardan NP ile birlikte salınan dihidroneopterin, serbest oksijen radikallerinin aktivasyonunu engeller. Kronik hastalıklarda, serum NP seviyeleri ile demir, transferin ve hemoglobin arasında ters korelasyon, ferritin arasında ise doğru korelasyon bulunmuştur. Bir çok hastalıktaki anemi ile NP arasında doğrudan bir ilişki kurulamamasına rağmen, NP'in eritropoetin üretimini engellemesi aracılığı ile anemi gelişimine neden oluyor gözükmektedir. NP salınımı, T hücrelerinin proliferasyonunun maksimuma ulaşmasından 3 gün önce başlar ve NP yapımındaki artış spesifik antikor yapımından 1 hafta önce gözlenir. Bu nedenle NP erken inflamasyon markırı olarak kullanılabilir (79). NP seviyesinde yükselmeye neden olan hastalıklar genel olarak tablo 7'de gösterilmiştir (80).

Tablo 7. Neopterin düzeyinde yükselmeye neden olan hastalıklar

1.Pteridin metabolizması kalıtsal defektleri

2.İnfeksiyon hastalıkları

- a-Viral infeksiyonlar
- b-Hücre içi pyojen infeksiyonları
- c-Septik şok sendromları

3.Otoimmün hastalıklar

- a-Romatoit Artrit
- b-SLE
- c-Sarkoidoz
- d-FMF
- e-Crohn Hastalığı
- f-Ülseratif Kolit
- g-Behçet Hastalığı
- h-Multipl Skleroz
- ı-Tiroidit
- i-Akut Pankreatit

4.Allograft reddi

5.Malign hastalıklar

Sıçan damar düz kas hücrelerinde TNF- α ve NP yapımının in vitro olarak araştırılmıştır. Çalışmada NP ve TNF- α her ikisinin nitrik oksit (NO) genini uyararak NO yapımında etkili olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı TNF- α ve NP gibi inflamatuvar mediatörlerin aşırı NO salımına neden olarak septik şoka benzer şekilde hücre yıkımı ve çok sayıda organ yetmezliğine neden olabileceği savunulmuştur (91).

Bir çalışmada, Kronik Yorgunluk Sendromu (KYS)'nda dolaşan sitokin seviyeleri araştırılmıştır. Özellikle TNF ailesi ve diğer birçok sitokinler gibi NP seviyesinde de yükselme tespit edilmiştir. NP düzeyleri ile kognitif sorun skalası yüksek KYS hastalarında önemli derecede korelasyon bulunmuştur (92).

Pulmoner sarkoidozlu 66 hasta ile 45 normal sağlıklı ve 35 sarkoidoz dışı akciğer hastası kontrol grubu olacak şekilde üriner NP seviyesi araştırılmıştır. NP seviyesi sarkoidozlu ve sarkoidoz dışı akciğer hastalığı olanlarda normal sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sarkoidozun değerlendirilmesinde klinik ve biyolojik aktivasyon markırları ile idrar NP arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ek olarak 22 sarkoidoz hastası 11 ay boyunca izlenerek hastalık aktivasyon düzeyleri ile NP korelasyonu takip edilmiş ve hastalık aktivasyonu gerilediğinde NP düzeylerinin bunu yansıttığı vurgulanmıştır. Bu veriler

işığında, üriner NP ölçümü non invaziv ve ucuz olduğu, dolayısı ile akciğer hastalıklarının tanı stratejisinde kullanılabileceği ve pulmoner sarkoidoz hastalarının tedavisinin takibinde uygun olduğu ileri sürülmüştür (93). Bir başka çalışmada ise Sarkoidoz'da serumda inflamasyon aktivite parametresi olarak NP ve soluble CD14 seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmada CD14'ün monosit/makrofajı temsil etmede çok spesifik bir markır olduğu fakat sarkoidozun klinik aktivitesini saptamada kullanılabilecek parametre olmadığı bulunmuştur. Buna rağmen NP konsantrasyonunun hastalık aktivitesini göstermede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (94).

Bir çok romatizmal hastalığın klinik değerlendirilmesinde laboratuvar markırı olarak NP düzeyleri araştırılmıştır. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'lu aktif ve inaktif hastalarda idrar NP düzeyleri ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. NP seviyeleri aktif ve inaktif SLE hastalarında, sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ayrıca, aktif ve inaktif hasta grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ileri sürülmüştür. Hastalık aktivitesi ile idrar NP konsantrasyonları arasında da çok iyi bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır. Sonuçta idrar NP'nin SLE'da hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilecek markır olabileceği ileri sürülmüştür (95).

Bir başka çalışmada atherosklerozun farklı klinik evrelerindeki hastalarda serum NP düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmada hospitalize, nonhospitalize ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Nonhospitalize hastalar ile sağlıklı grup arasında serum ve plazma NP konsantrasyonlarında farklılık bulunamamıştır. NP düzeylerinde hospitalize hastaların hem cerrahi müdahale geçirenlerde hem de konservatif tedavi alanların sağlıklılarla kıyasla önemli farklılık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca atherosklerozu tiplerine ayırarak yapılan subgroup incelemelerinde özellikle Frederickson tipinde NP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Yine NP düzeyleri, periferal arter oklüzyonu olan hastalarda santral atherosklerozu olanlardan daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta NP'i atherosklerotik hastaların tedavi takiplerini ve aktivitesini değerlendirmede laboratuvar parametresi olarak önermişlerdir. Ek olarak atherosklerozun nonspesifik immün sistemle plazma NP konsantrasyon artışı ilişkili olabileceği düşünülmüştür (96).

Başka bir çalışmada dirençli durumdaki Lepra hastalığının başlangıcı, progresyonu ve tedaviye cevabının değerlendirmesinde laboratuvar markırı olarak NP kullanılabileceği vurgulanmıştır (97).

HIV, Sitomegalovirus (CMV), hepatit B ve C virus infeksiyonlarında NP yükselbilir. En yüksek NP düzeyi septik şokta bulunmuştur. RA, Sjögren Sendromu, Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda da NP düzeyi hastalık aktivitesine paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda, hücrel immünite aktivasyonu söz konusu olduğu hastalıkların prognozunu ve tedaviye yanıtının takibinde NP düzeylerinin güvenilir bir parametre olduğu bildirilmektedir. Terapötik ilaç rejimlerini izlemede uygun bir parametredir. İnterferonlar, interlökinler ve TNF- α gibi sitokinler kullanılan tedavi rejimlerinde doza bağlı olarak NP sentezini stimüle ederler. Bu nedenle NP düzeylerinin izlenmesi tedavinin optimizasyonu için kullanılmaktadır. NP spesifik bir test olmamakla birlikte hücrel immünite aktivasyonunda hızla yükselen, hassas ve güvenilir bir parametre olmasından dolayı kan donörlerinin incelenmesinde de tercih edilmektedir. Dolayısıyla kan örneklerinde çok çeşitli viral infeksiyonlar için serolojik testleri yapmaktansa NP düzeylerine bakmak daha ucuz ve pratik bir yöntemdir. NP düzeylerinin bir çok kardiyak, renal hastalıklarda, organ transplantasyon reddinde, merkezi sinir sistemi hastalıklarında da artığı gösterilmiştir. NP konsantrasyonları, malignenside hastalık progresyonu ve sürveyinin tahmininde de kullanılabilir (79).

Ankilozan spondilitli hastaların serum ve idrar neopterin düzeylerinin kontrollü karşılaştırılması; klinik, laboratuvar bulguları ve progresyonu ile ilgili çok az bilgi vardır.

Çalışmada AS'li hastaların serum ve idrar neopterin düzeyleri, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırılması ve serum neopterin düzeylerinin hastalığın klinik, laboratuvar bulguları ve progresyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

4.GEREÇ YÖNTEM

4.1. Çalışma Grubu

Çalışmada F. Ü. Fırat Tıp Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenmekte olan, Modifiye New York tanı kriterlerine uygun 27 AS`li hasta (21 erkek, 6 kadın) çalışmaya alınmıştır. Hastalarda yaş ortalaması 36,4 (20-63), ortalama hastalık süresi 11,5 yıl (1-35 yıl) idi. Çalışmaya yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş 20 sağlıklı erişkin (16 erkek, 4 kadın) kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 36,1 (20-64) olup, çalışma grubunun demografik özellikleri tablo 8`de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Ankilozan Spondilit	Kontrol
<i>Sayı (E/K)</i>	27 (21/6)	20 (16/4)
<i>Yaş (yıl)</i>	20-63 yaşları arası	20-64 yaşları arası
<i>Ortalama±SD(yıl)</i>	36±11	36±13

Çalışmaya aktif olan veya olmayan, SMARD kullanan veya kullanmayan hastalar rasgele alındı. HIV, aktif hepatit B, v.b. eşlik eden enfeksiyonlar dışlama kriterleri olarak kullanıldı. Çalışmada yer alan her hastaya, Hasta Bilgilendirilmiş Onay Formu doldurularak izinleri alındı (Ek-A).

Çalışmaya alınan her hastanın önce yaş, cinsiyet gibi temel özellikleri, öğrenim derecesi, hastalığın başlangıç süresi, eşlik eden başka hastalık, periferik eklem tutulumu, üveit, halen kullandığı medikal tedavi, mesleğini icra etmede zorlanma derecesi, özgeçmiş ve soygeçmişleri ayrıntılı olarak kaydedildi (Ek-B).

4.2. Klinik Değerlendirme

Hastaların klinik değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler ASAS Çalışma Grubu tarafından önerilen tablo 5`deki kriterler dikkate alınarak seçildi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların klinik değerlendirilmesi ve kullanılan yöntemler

<i>İlgili kısım</i>	<i>Yöntemler</i>
Fonksiyon	BASFI
Ağrı	BASDAI
Spinal mobilite	Göğüs ekspansiyonu, Schober ve oksiput duvar mesafesi
Hastanın genel durumu	BASDAI, HAQ-S, NHP
Tutukluk	BASDAI, HAQ-S-VAS
Periferel eklem	Muayene edilerek
Entezis	Muayene edilerek
Akut faz reaktanları	NP, ESH, CRP, Hb, trombosit, C3, C4
Omurga radyografisi	AP+ lateral lomber ve lateral servikal omurga ve pelvis X-ray (sakroiliak ve kalçalar)
Kalça radyografisi	Omurga radyografisi gibi
Yorgunluk	BASDAI

Hastaların demografik sorgulamaları, fizik muayeneleri, antropometrik ölçümleri, BASFI, BASDAI, HAQ-S değerlendirmesi, laboratuvar sonuçlarından haberdar olmaksızın tek bir klinisyen tarafından yapıldı (Ek-C, D, E, F). Tüm hastaların muayeneleri, kan örneklerinin alınması ve antropometrik ölçümleri aynı zaman diliminde olacak şekilde sabah saat 9.00 ile 11.00 arasında yapıldı. İlk olarak hastaların antropometrik ölçümleri kaydedildi. Servikal mobilite değerlendirilmesinde fleksiyonda ve ekstansiyonda iken, mentum-maniprium sterni arası mesafe ve servikal ekstansiyonda iken tragus-duvar, oksiput-duvar mesafeleri ölçüldü. Lomber mobilite için, hastaya lomber fleksiyon yaptırılarak el-parmak-zemin mesafesi, lomber Schober ve lomber lateral fleksiyonda el-parmak-fibula mesafesi ölçüldü. Tüm spinal mobilite değerlendirilmesinde, 7. servikal vertebranın spinöz proçesi ile venüs gamzeleri orta noktası ara mesafe hasta dik durumda ve lomber fleksiyonda iken ölçüldü. Kalçadan hiperabduksiyon yaptıktan sonra bimalleoler ölçüm yapıldı. Göğüs ekspansiyonu ölçümü hastanın elleri belde ve baş üstünde iken iki değişik pozisyonda yapıldı. Erkeklerde 4. interkostal aralıktan, kadınlarda göğüs altından maksimum zorlu ekspansiyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında, göğüs ekspansiyonu ölçüldü (25, 27).

Çalışmada yer alan hastaların fonksiyonel klinik değerlendirmesi için, hasta tarafından doldurulan, vücut fonksiyonlarına ait VAS ölçümü içeren, 10 soruluk BASFI kullanıldı (Ek-C). Benzer şekilde hasta tarafından işaretlenen, 6 VAS sorusu içeren BASDAI (Ek-D) ile hastaların geçen bir hafta içindeki hastalık aktivitesi değerlendirildi (50, 63). AS'e spesifik fonksiyonel limitasyonun değerlendirilmesinde sağlık sorgulaması olan HAQ-S kullanıldı (Ek-E) (63).

Hastaların, rahatsızlıkları hakkında hissettiklerini ölçme esasına dayanan NHP sorgulaması klinisyen tarafından uygulanarak yaşam kaliteleri değerlendirildi (Ek-F) (65).

Çalışmada yer alan 27 hasta ASAS remisyon kriterleri dikkate alınarak (tablo 6) aktif ve remisyonda şeklinde iki subgruba ayrıldı.

4.3. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmada yer alan bireylerden laboratuvar ölçümleri için kübital venden kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri NP, ESH, CRP, C3, C4, RF, tam kan sayımı bakılması için ayrıldı. NP haricindeki tüm örnekler aynı gün rutin uygulanan laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. NP çalışmak için alınan kan, santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Hastalardan alınan sabah ilk idrar örnekleri ve serum -20°C'de, gün ışığından korunarak muhafaza edildi (98). Serum ve idrar örneklerindeki NP düzeyi, iki hafta içerisinde, immünoloji laboratuvarında neopterin kiti (DRG Instruments GmbH, Berlin, Germany) kullanılarak ELISA yöntemi ile saptandı.

Akut faz reaktanlarından ESH Westergreen yöntemi ile, CRP, C3, C4, türbidometrik yöntemle çalışıldı. Hb, CRP, C3, C4'ün değerlendirilmesinde laboratuvarın kendi normal değerleri referans olarak kullanıldı (69, 70).

4.4. İstatistik

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 10.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Pearson korelasyon kat sayısı ile klinik parametreler ve NP düzeyi arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmada 27 hasta ve 20 kontrol olmak üzere 47 bireyin laboratuvar ve klinik değerlendirmesi yapıldı. Klinik değerlendirmede ASAS Çalışma Grubu'nun önerdiği kriterler dışında, hastalarımıza uyguladığımız ölçüm ve sorgulamalardan hastalıkla ilişkili olarak bir çok sonuç saptandı. Elde edilen bu sonuçlar tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların karakteristik özellikleri

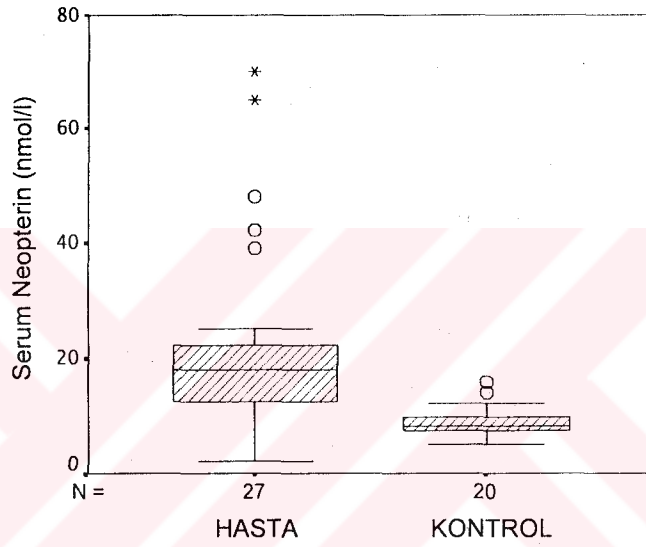
Özellikler	Sonuçlar
Demografik özellikler	
Ortalama yaş (yıl)	36
Ortalama boy(cm)	167
Ortalama kilo(kg)	69
Eğitim Düzeyi(%); orta öğrenim	49
Yüksek okul	51
Ortalama hastalık süresi (yıl)	11
Klinik Özellikleri	
HLA-B27 Antijeni(%)	73
Kullandığı ilaç(%); yok veya NSAII	37
SMARD	63
Üveit öyküsü(%)	25
Periferik tutulum(%)	25

27 hastadan 26'sında HLA-B27 antijenlerine bakıldı ve bunların 19 (%73)'unda pozitif bulundu. Ayrıca hastaların mesleklerini icra etmekte zorluk dereceleri de araştırıldı. Sonuçta hastaların %37'si mesleklerinde zorlanmıyor, %14'ü mesleklerini hiç yapamıyor, geri kalan %49'u mesleklerini icra etmekte değişik derecelerde zorlanıyordu (%25 ile %75 dereceleri arasında).

Çalışmada 47 bireyin serum NP düzeyleri saptandı. Hasta grubu serum NP düzeyleri ile kontrol grubu serum NP düzeyleri arasında anlamlı derecede farklılık vardı ($p<0,05$) (Tablo 11). Şekil 4'de hasta ve kontrol grubu serum NP düzeyleri arasındaki anlamlı farklılık izlenmektedir.

Tablo 11. Çalışma grubunun özellikleri ve serum NP düzeyleri

	N	Yaş	Cinsiyet (erkek/kadın)	Neopterin (nmol/L)
Ankilozan Spondilit	27	36±11 (20-63)	21/6	22±17 (2-70)
Kontrol	20	36±13 (20-64)	16/4	8±2 (4-15)
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu serum NP düzeyleri

Hastalarda idrar NP düzeyi 298,4±28,5 nmol/l olarak saptandı. İdrar NP düzeyleri ile serum NP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Ayrıca idrar NP düzeyleri ile klinik parametreler arasında da korelasyon yoktu.

Hastaların değerlendirmesinde kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerinin sonuçları tablo 12 ve 13'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Klinik parametrelerin sonuçları

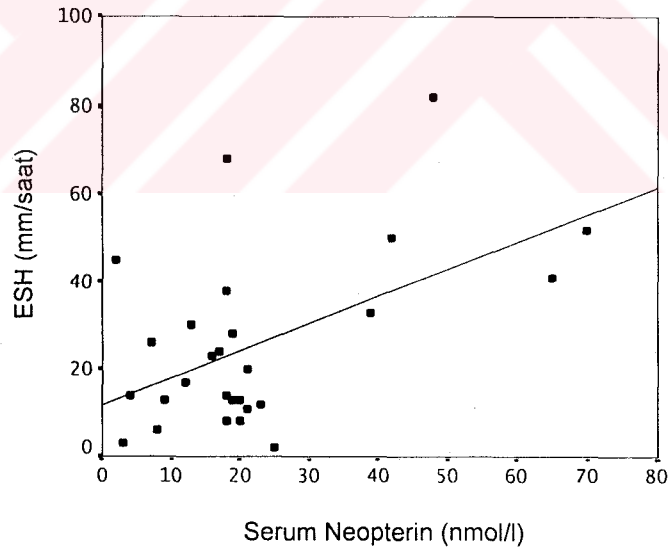
	BASDAI	BASFI	HAQ-S	HAQ-S VAS	NHP	göğüs eksp.(cm)	Schober (cm)	oksiput duvar (cm)
Hasta sayısı (n)	27	27	27	27	27	27	27	27
Ortalama±SD	2,6±1,9	2,5±2,3	0,7±0,5	2,5±2,5	11,7±6,6	3,6±1,5	2,9±1,7	3,1±4,1
Min.-mak.	0-7,8	0-7,8	0-2,3	0-9,4	1-31	0,5-6,8	0-6	0-14

Min: minimum, mak:maksimum, eksp: ekspansiyon

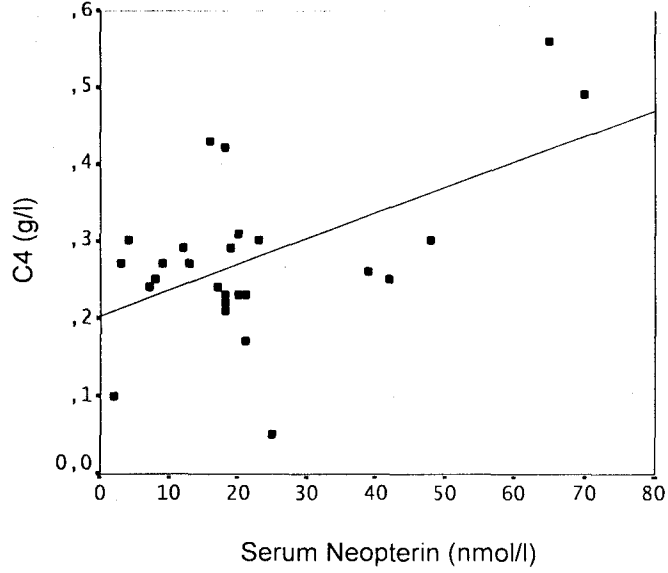
Tablo 13. Laboratuvar parametrelerinin sonuçları

	NP nmol/L	ESH mm/saat	CRP IU/ml	Hb g/dl	Trom. 10 ³ /uL	C3 g/L	C4 g/L
Hasta sayısı (n)	27	27	27	26	26	27	27
Ortalama±SD	22±17	25±20	21±30	13±1	276±74	1,9±0,2	0,2±0,1
Min.-mak.	2-70	2-82	0-126	10-16	172-484	1,2-2,5	0-0,5

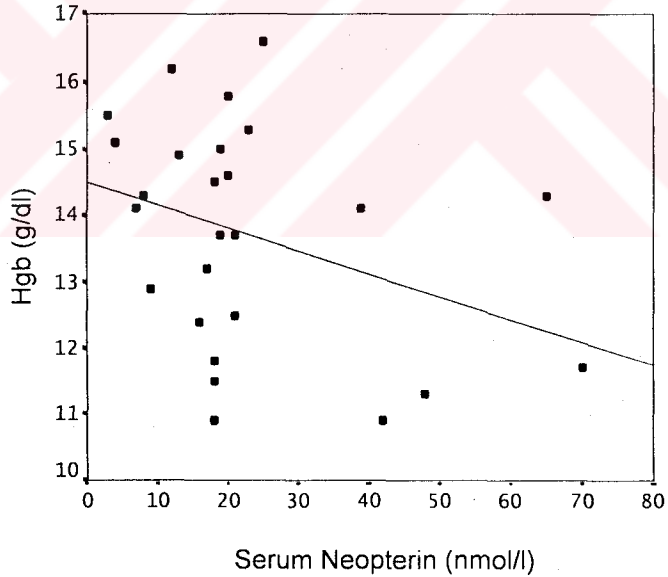
Neopterin düzeyi ile ESH ve ($r=0,528$, $p=0,005$), C4 arasında ($r=0,543$, $p=0,003$) anlamlı derecede korelasyon olduğu görüldü. Bu korelasyonlar şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir. Ayrıca laboratuvar parametrelerden Hb ile serum NP'i arasında şekil 7'da görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmeyen zayıf ($r=-0,346$ $p=0,083$) negatif korelasyon saptandı.



Şekil 5. Serum NP'i ve ESH arasındaki korelasyon ($r=0,528$, $p=0,005$)



Şekil 6. Serum NP'i ile C4 arasındaki korelasyon ($r=0,543$, $p=0,003$)



Şekil 7. Serum NP'i ile Hb arasındaki ters korelasyon ($r=-0,346$, $p=0,08$)

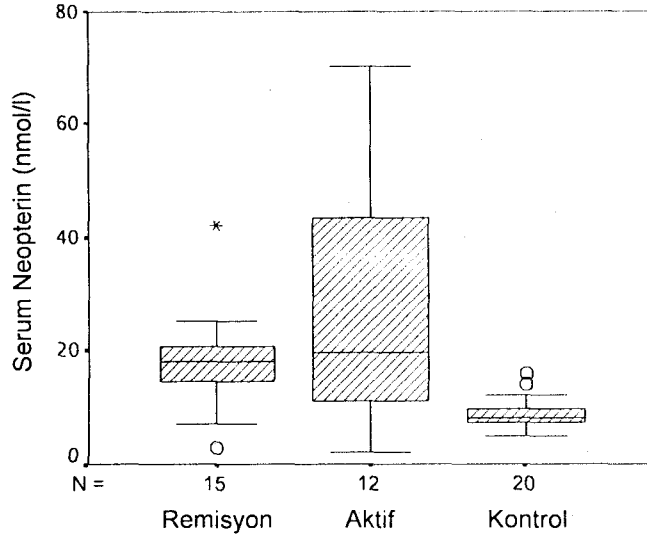
Serum NP'i ile CRP, trombosit ve C3 seviyeleri arasında ise korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). Serum NP düzeyi ile klinik parametreler incelendiğinde, oksiput-duvar ölçümü ($r=0,468$, $p=0,014$) ve HAQ-S VAS arasında ($r=0,394$, $p=0,042$) anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$). Diğer klinik değerlendirme

parametreleri olan BASDAI, BASFI, HAQ-S ve NHP ile serum NP'i arasında ise korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). Ayrıca ESH ile CRP ($r=0,759$, $p<0,001$) ve BASDAI ($r=0,389$, $p=0,045$) arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Çalışmada kullanılan tüm klinik parametreler arasında korelasyon vardı. BASDAI ve BASFI arasında ($r=0,799$, $p<0,001$), BASDAI ve HAQ-S arasında ($r=0,666$, $p<0,001$), BASDAI ve HAQ-S VAS arasında ($r=0,620$, $p=0,001$), BASDAI ve NHP arasında ($r=0,638$, $p<0,001$) anlamlı korelasyon bulundu. Yine BASFI ve HAQ-S arasında ($r=0,712$, $p<0,001$), BASFI ve HAQ-S VAS arasında ($r=0,612$, $p=0,001$), BASFI ve NHP arasında ($r=0,665$, $p<0,001$) anlamlı korelasyon bulundu. HAQ-S ve HAQ-S VAS arasında ($r=0,690$, $p<0,001$), HAQ-S ve NHP arasında ($r=0,599$, $p=0,001$), HAQ-S VAS ile NHP arasında da ($r=0,412$, $p=0,033$) korelasyon saptandı.

Hastalar tablo 6'da gösterilen ASAS remisyon kriterlerine göre aktif ve remisyonda olarak iki subgruba ayrılarak incelendi. İki sub grubun özellikleri tablo 14'de gösterilmiştir. Aktif ve remisyondaki grupların NP düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,516$). Aktif hastalarda, remisyondaki hastalarda ve kontrol grubunda elde edilen NP düzeyleri şekil 10'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Aktif ve remisyondaki hastaların özellikleri

	N	Yaş	Cinsiyet (erkek/kadın)	Neopterin (nmol/L)
Aktif	12	37±12 (20-63)	10/2	27±22 (2-70)
Remisyonda	15	35±11 (23-58)	11/4	17±8 (3-42)
p	>0,05	>0,05	>0,05	p=0,516



Şekil 8. Aktif hastalarda, remisyonadaki hastalarda ve kontrol grubunda elde edilen serum NP düzeyleri

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar parametreler ve sonuçları tablo 15'de gösterilmiştir. Aktif ve remisyonadaki hastalar arasındaki sonuçlar karşılaştırıldığında C4 haricinde ($p=0,037$) hiçbir laboratuvar parametresinde anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo 15. Aktif ve remisyonadaki hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

n	ESH mm/saat	CRP IU/ml	Hb g/dl	Trombosit $10^3/uL$	C3 g/L	C4 g/L
Aktif 12	30±21 (12-82)	25±33 (2-126)	13±1 (11-15)	283±72 (172-431)	1,9±0,2 (1,6-2,5)	0,3±0,1 (0,1-0,5)
Remisyon 15	21±18 (2-68)	17±28 (0-102)	13±1 (10-16)	270±76 (180-484)	1,9±0,2 (1,2-2,5)	0,2±0,02 (0,05-0,42)
Fark(p)	p>0,05	p=0,167	p=0,610	p=0,507	P=0,867	p=0,037

Aktif ve remisyondaki her iki hasta grubunun klinik parametre sonuçları tablo 16'da gösterilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde incelenen tüm klinik parametrelerde aktif ve remisyondaki hastalar arasında anlamlı ($p<0,05$) farklılık vardı.

Tablo 16. Aktif ve remisyondaki hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

	Aktif	Remisyonda	Fark (p)
n	12	15	$p>0,05$
BASDAI	4,2±1,4 (2-7)	1,2±1,1 (0-3)	$p<0,001$
BASFI	4,7±1,7 (2-7)	0,8±0,8 (0-2,9)	$p<0,001$
HAQ-S	1,1±0,5 (0,2-2,3)	0,4±0,3 (0-1)	$p<0,001$
HAQ-S VAS	4,4±2,2 (0,7-9,4)	1,0±1,5 (0-4,5)	$p<0,001$
NHP	15,8±6,4 (9-31)	8,4±4,7 (1-17)	$p=0,003$
Göğüs eksp (cm)	2,9±1,0 (0,5-4,3)	4,2±1,5 (2-6,8)	$p=0,053$
Schober (cm)	1,9±1,2 (0-4,5)	3,7±1,6 (1-6)	$p=0,016$
Oksiput-duvar (cm)	5,8±4,7 (0-14)	1,0±1,7 (0-5)	$p=0,003$

6.TARTIŞMA

Spondiloartropati grubu hastalıkların prototipi olan AS genç yaşta sinsi başlangıçlı, intermittan alevlenmelerle seyreden, sistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS özellikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutarak progresif seyir gösterir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmediğinden tanı koymak oldukça zordur. Dolayısı ile AS tanısı, kontrolü ve tedavisinde çeşitli derecelerde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Tüm bunlar hastalarda fonksiyonel yetersizliğe, yaşam kalitesinin azalmasına ve sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır (1, 4, 9, 46).

Günümüzde bir çok romatolojik hastalığın takibinde kullanılan ESH, CRP gibi akut faz reaktanları, her zaman hastalık aktivasyonu ile paralellik göstermez (58, 69, 99).

Ankilozan spondilitte ESH ve CRP'nin geçerliliğini araştırmak amacı ile yapılan çalışmada bir çok kitap ve literatür incelenmiştir. Sonuçta her iki akut faz reaktanınin hastalık aktivitesini değerlendirmede birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı savunulmuştur. Klinik takiplerde ESH'nı kullanmanın maliyet ve uygulanabilirlik bakımından daha avantajlı olduğu ifade edilmiştir. CRP için öncelikle yapılması gerekenin ölçüm yöntemlerinin standardize edilmesi olduğu vurgulanmıştır. Akut faz reaktanlarının klinik değerlendirmede geçerliliğinin net bir şekilde ortaya konması için subgrupların ayrıntılı çalışılması gerektiği üzerinde durulmuştur (100).

Dougados ve arkadaşları, 443 aksiyal tutulumu olan AS hastasında CRP'in klinik değerini araştırmışlardır. Altı haftalık takipte plasebo grubu veya NSAİİ alanlarda %39 oranında CRP değerini yüksek bulmuşlardır. Ayrıca CRP değerinin klinik değerlendirme parametreleri olan ağrı, eklem hareket açıklığı (EHA), fonksiyonel yetersizlik ve Hb ile korele olduğu ileri sürülmüştür. Altı haftalık kısa takip periyodu sırasında gece ağrısı ve inflamasyonun laboratuvar bulguları ile CRP değişiklikleri arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda uzun dönem epidemiyolojik çalışmalarla CRP geçerlilik değerini belirleyerek bazı sorulara yanıt bulunabileceği vurgulanmıştır (35).

Son zamanlardaki araştırmalar intermittan alevlenmelerle seyreden bu grup hastalığın tanı, takip ve tedavisinin izlenmesinde klinisyene yardımcı olabilecek yeni laboratuvar parametrelerin üzerinde yoğunlaşmıştır.

Çalışmalarda, hücrel immünite aktivasyonu söz konusu olan hastalıkların prognozunun, tedaviye yanıtının takibinde NP düzeylerinin hassas ve güvenilir bir

parametre olduğu bildirilmektedir (79). Bu nedenle hücre sel immünite ile ilgili bir çok viral, intrasellüler bakteriyel veya parazitik enfeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda, malignitelerde, doku reddinde, bazı nörolojik hastalıklarda idrar, serum ve BOS gibi vücut sıvılarında NP düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda NP düzeylerinin özellikle hastalığın aktivasyon durumunda kliniği yansıtan laboratuvar gösterge olup olmadığı araştırılmıştır (101).

Lim ve arkadaşlarının, SLE'lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastalık aktivite parametresi olarak idrar NP ile serum sIL-2R, dsDNA antikorları, ESH ve plazma C3, C4 ve C3 ürün azaltan (C3dg) faktör karşılaştırılmıştır. İdrar NP konsantrasyonlarını hem aktif hem de inaktif SLE hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda aktif hastaların NP düzeylerinin de inaktiflerden yüksek olduğu gösterilmiştir fakat değişik organ tutulumları veya değişik ilaç kullananlar arasında herhangi farklılık bulunamamıştır. Serum sIL-2R, dsDNA antikorları, ESH ve plazma C3, C4 ve C3dg'de de aktif ve inaktif hastalar arasında önemli farklılık olduğu gösterilmiştir. İdrar NP ile serum sIL-2R, dsDNA antikorları, ESH ve plazma C3, C4 ve arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ve C3dg klinik aktivitede NP ile açık ilişkisine dikkat çekilmiştir. Ayrıca ilaç tedavisi alan SLE hastalarının klinik aktivitesinin ilaçlardan etkilenebileceği ve NP yapımı da azalabileceğinden ilaç kullanımı esnasında NP düzeyini araştırmanın zorlaştığını vurgulamışlardır. Sonuçta idrar NP düzeyinin saptanmasının non invaziv, basit ve pahalı olmayan bir ölçüm olduğu savunulmuştur. SLE'lu hastaların tedaviye yanıtının takibinde ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde NP'in iyi bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (102).

Lim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise SLE'lu hastaların hastalık aktivitelerini seri halinde izlemek için seri idrar NP ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada NP düzeyleri ve SLE progresyonunu izlemede hastalık aktivite skor British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) indeksi kullanılmıştır. Hastalar prospektif olarak takip edilmiş, hastalık aktivite skoru BILAG ile değerlendirilmiş, idrar NP düzeyi, ESH, C3, C4 ve C3d ölçümleri yapılmıştır. Tek zamanlı nokta analizi yapılarak hastalığın aktif olduğu durumlarda idrar NP düzeylerinde de artış tespit edilmiştir. Remisyona giren hastaların takibinde ise idrar NP düzeylerinin buna paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda yapılan seri idrar NP konsantrasyonları ile BILAG skoru arasında istatistiksel olarak önemli derecede korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada kullanılan diğer parametrelerin ise

hastalık aktivitesini yansıtmadığı vurgulanmıştır. Çalışma sonucunda idrar NP konsantrasyon değişikliklerinin, hastalık aktivite dalgalanmalarını yansıtabileceği ve hastalık aktivitesinin klinik takibinde ve tedaviye karar vermede yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür (103).

Çalışmamızda hastalarımızı kesitsel aldık ve prospektif takip etmedik. Dolayısı ile tek zamanlı NP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon bulamamış olabiliriz.

Nagy ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise SLE'da aktivasyonu belirlemek için laboratuvar markırı olarak anti dsDNA, soluble IL-2 reseptör (sIL-2R), C3, C4 ve NP düzeyleri araştırılmıştır. Aynı zamanda, klinik aktiviteyi "probable clinical activity (PCA)" ile değerlendirmişlerdir. PCA'nın aktif ve inaktif hastalar arasında önemli derecede farklı olduğu, SLE Disease Activity Index (SLEDAI) ile yüksek korelasyonu gösterdiği ileri sürülmüştür. NP düzeylerinin hastalık aktivitesini takipte sIL-2R'den daha yüksek oranda anlamlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda anti-dsDNA'nın humoral, NP ise hücre sel immün sistemi yansıtan markır olarak seçilebileceği ve her ikisinin de SLE aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır. Buna rağmen PCA her ikisinden de daha değerli bulunmuştur (104).

İdrar NP konsantrasyonu ve psöriazis aktivasyonunu araştıran bir diğer çalışmada Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ile idrar ve serum NP konsantrasyonu arasındaki korelasyona bakılmıştır. Çalışma sonucunda, idrar NP bakılmasının zor olabileceği, hem idrar hem de serum NP düzeylerinin PASI ile korelasyon göstererek hastalık değişikliklerini yansıttığı ileri sürülmüştür (105).

İdiyopatik retinal vaskülitte idrar NP düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtip yansıtmadığı araştırılmıştır. Çalışmada 18 hasta ve 14 sağlıklı kontrol grubu 6-8 hafta izlenmiştir. Hastaların sabah ilk idrarları bir hafta boyunca toplanmış ve aynı günler retinal vaskülitin aktivite ve ek enfeksiyon durumu subjektif olarak değerlendirilerek kaydedilmiştir. Hastaların haftalık klinik muayeneleri yapılarak retinal vaskülitin hastalık aktivitesi objektif olarak ölçülmüştür. Sonuçta retinal vaskülitte idrar NP oranı, sağlıklı kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulunmuş ve aynı zamanda hastalığın subjektif alevlenmesi olduğu zamanda da yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak NP seviyeleri bakımından objektif olarak aktif olan ve olmayan hastalar arasında önemli farklılık tespit edilememiştir. Bunun nedeninin kullanılan kortikosteroidin IFN- γ gibi sitokinleri baskılayarak NP'nin

yapımını azaltmış olabileceği ileri sürülmüştür. Bu durum RA ve SLE'deki immünoşüpresif tedaviye cevap olarak hastalık aktivitesi ve NP düzeyinin düşmesi gibi olduğu savunulmuştur. Sonuçta NP retinal vaskülitin klinik hastalık aktivitesini takipte önerilmemiştir (106).

Kolşisin derivelerinin periferik kan mononükleer hücrelerde NP yapımını inhibe ettiği başka bir çalışmada gösterilmiştir. Kolşisin tedavisi ile Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) inde çok hızlı şekilde NP düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Elde edilen veriler ışığında kolşisinin etkisinin hücreyel immün cevapta T hücre aktivasyonunu inhibe ederek olabileceği ileri sürülmüştür (107). Çalışmamızda yer alan hastaların çoğunluğu immün sistemi baskılayıcı bir ilaç kullanmakta idi. Dolayısı ile hastalık aktivasyonu esnasında serum NP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmamamızın nedenini bu olabileceğini düşündük.

Juvenil İdiyopatik İnflamatuar Miyopati (JIM) lerede yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesini değerlendirmek amacı ile quinolinic asit (QUIN) ve NP incelenmiştir. Yapılan çalışmada hasta ve sağlıklı kontrol grubunda serum ve sabah ilk idrar örneklerinde NP ve ayrıca QUIN bakılmıştır. Araştırmada idrar NP ve QUIN, miyozit hastalık aktivite değerlendirme, hekim ve hastanın global aktivite değerlendirme, kas gücü testleri, fonksiyonel değerlendirme, derideki global aktivite ve MRI ile tespit edilmiş ödemle orta derecede korelasyon bulunmuştur. Hastalık aktivitesini göstermede özellikle sabah ilk idrar NP düzeylerinin plazmadaki diğer konsantrasyonlardan daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (108).

Pachman, Juvenil Dermatomiyozi (JDMS) te tanı ve patogenezle ilgili yaptığı bir çalışmada MRI, kas biyopsisi, von Willebrand Faktör (vWf) ve NP araştırmıştır. Fokal inflammatuar miyopatinin lokalizasyonunu belirlemede MRI kas biyopsisi gibi diğer tanı testlerinden daha değerli olduğunu ileri sürmüştür. İnflamatuar miyopatide sentezlenen spesifik antikorların pediatrik miyopatide erişkinlerden daha az olduğunu vurgulamıştır. Tırnak katlantısındaki küçük damar tutulumunda dahi makrofaj aktivasyon markırı NP ve vWf antijenlerini (vWf Ag) içeren serolojik testlerin kesin JDMS u gösterebileceğini ileri sürmüştür. Dolaşımdaki B hücrelerinin oranının gözlenmesinin tedaviye cevabı belirleyebileceğini, vWf antijen ve NP in her ikisinin de immün aktivasyonu ve hastalık aktivitesini yansıttığı vurgulamıştır. JDMS başlangıcında ve aktivasyonu esnasında rutin laboratuvar tetkiklerinin yetersiz kaldığı, ancak vWf Ag ve NP in özellikle çocuklarda ve hastalık aktivitesinde klasik kas enzimlerinde çok daha

sensitif olduğunu ileri sürmüştür (109). Çalışmamızda yer alan hastaların yaş aralığı ve hastalığın başlangıç süresi (20-63 yaşlar arası ve hastalık süreleri 1-35 yıllar arası) oldukça geniş idi. İlerideki çalışmalarda hastalığı başlangıç sürelerine göre subgruplara ayırarak NP düzeyleri incelenerek bu konuya katkıda bulunulabilir.

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada pulmoner tüberküloz, RA, Crohn hastalığı, servikal karsinom ve over karsinomu olmak üzere, 5 ayrı hastalıkta, toplam 368 hastanın ESH ve NP düzeyleri birlikte ölçümü ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki verilerde incelenmiştir. NP ve ESH seviyesinin over karsinomu ve Crohn hastalığı hariç olmak üzere hastalık aktivitesi ile korelasyonu olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca NP düzeyinin klinik aktiviteyi yansıtmaya açısından RA'de ESH'dan daha fazla ilişkili olduğu ve NP düzeyinin seri ölçümü klinik aktivite değişikliklerini ESH'dan daha hızlı ortaya koyduğu gösterilmiştir. Bu gözlem takip eden çalışmalarda da, viral enfeksiyon bulguları ile aynı anda NP düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve antijen eliminasyonundan hemen sonra, hızlı şekilde normal seviyelere düştüğü tespit edilmiştir. NP in vitro olarak monosit veya makrofajlardan IFN- γ stimülasyonu ile yapıldığı ve hücrel immün sistemin göstergesi olduğu, ESH ise farklı olarak humoral immüniteye bağlı yükseldiği ileri sürülmüştür. Sonuçta NP ve ESH'nın yükselmesinde farklı mekanizmalar olduğu hipotezi doğrulanmıştır. Ayrıca sadece RA'de NP düzeyinin hem hastalık evresini, hem de aktivitesini yansıttığı ileri sürülmüştür (110). Çalışmamızda ESH ve serum NP arasında korelasyon vardı fakat serum NP ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon bulamadık. Serum NP ve ESH'nın yükselmiş olması, çalışmada bahsedildiği gibi hem hücrel hem de humoral immün sistemin her ikisinin birden aktive olduğunu düşündürdü. Bu durum AS'in açıkça bilinmeyen etiyopatogenezine farklı bir bakış açısı sunmaktadır.

Crohn hastalığında yapılan çalışmada, klinik aktivite markırı olarak idrar NP'i incelenmiş ve hastalık durumu, vücut ağırlığı ve palpabl abdominal kitle varlığı ile önemli derecede korelasyon bulunmuştur. Ancak, hastalığın lokalizasyonu ve büyüklüğünün NP salınımına etkisi olmadığı gösterilmiştir. NP konsantrasyonunun Crohn's Disease Activity Index (CDAI)'den daha önce klinik aktiviteyi yansıttığı ileri sürülmüştür. Dolayısı ile NP'in Crohn hastalığının aktivitesinin değerlendirilmesinde biyokimyasal parametre olarak kullanılabilceği vurgulanmıştır (111). Aynı amaçla yapılan başka bir çalışmada da Crohn hastalığında değişik klinik ve laboratuvar parametreleri ile idrar NP'i karşılaştırılmıştır. NP'in, ESH, serum

proteini gibi diğer laboratuvar parametrelere benzer şekilde Crohn hastalığının inflamatuvar markırı olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, NP in vivo olarak T lenfositlerin aktivasyonunu izlemede en uygun araç olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca bir çok immünolojik ölçümün karmaşıklığından bahsederek, NP değerinin çok sade ve ölçümünün oldukça sıhhatli olduğu vurgulanmıştır. NP ölçümünün in vivo durumu yansıtmada değerli olmasının nedeninin biyolojik aktivite yüksekliğini ve molekül metabolizmasını hızlı şekilde göstermesi ve değişmeden böbrekler yolu ile atılması olduğu savunulmuştur (112).

Behçet hastalığı olan 50 hastada yapılan başka bir çalışmada ise NP ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. En az iki klinik aktivasyon bulgusu içeren Behçet hastaları ile NP, ESH ve CRP arasındaki incelemede korelasyon bulunamamıştır. Sonuçta serum NP düzeylerinin Behçet hastalığında hastalık aktivitesini yansıtabilecek laboratuvar markırı olarak kullanılamayacağı ileri sürülmüştür (113).

Narin ve arkadaşları Akut Romatizmal Ateş (ARA)'te idrar ve serum NP konsantrasyonlarına bakmışlar ve hastalığın klinik durumuna paralel şekilde konsantrasyon değişikliklerini izlemişlerdir. Hastalık başlangıcında hastalığın ileriki dönemlerine göre NP seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır. Sonuçta diğer bir çok hastalıkta olduğu gibi, ARA'in tanı ve takibinde de yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (114). Buna benzer başka bir çalışmada kalp kapak lezyonu olan ARA'li hastalarda da NP konsantrasyonlarını artmış bulmuşlardır. Daha önce yapılan dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastalarda da NP konsantrasyonlarının yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu veriler ışığında kalp kapak lezyonu olan ARA ve kronik miyokarditte, sıklıkla immünopatolojik mekanizmaların rolü olacağı vurgulanmıştır. NP değişikliklerinin IFN- γ 'ya bağlı olduğu vurgulanarak, otoimmün ve viral hastalıklarda sıklıkla IFN- γ 'ya bağlı indüklenen hedef dokularda MHC antijenlerinin artışı ile ilişkisine dikkat çekilmiştir. Ayrıca valvuler cerrahi geçiren romatizma hastalarının kalp kapak fibroblastlarında MHC klass II antijenlerinin artışının rastlantısal olmadığı, IFN- γ gibi sitokinlerin fibroblast klass II antijenlerinin artışına neden olarak hastalık seyrinde önemli rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Çalışmanın sonucunda NP ölçümlerinin ARA hastalarında kalp kapak lezyonlarının gelişmesinin önceden habercisi olabileceği ileri sürülmüştür (115). Bir diğer çalışmada RA'li hastalarda idrar NP'in klinik aktiviteyi gösterip göstermediği araştırılmıştır. Çalışmada 106 RA ve 45 OA hastası değerlendirilmiştir. Laboratuvar

parametreleri olarak, ESH, CRP, beyaz küre ve NP ölçümleri yapılmıştır. NP düzeyi ile RA aktivitesi ve evresi arasında önemli derecede ilişki olduğu bulunmuş ve özellikle evre I RA`te anlamlı derecede yüksek seviyeler tespit edilmiştir. Kontrol grubu olarak alınan OA hastalarında ise NP seviyelerinin normal düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Sonuçta, idrar NP düzeylerinin RA hastalık takibinde kullanılabilecek laboratuvar parametresi olduğu, klinik aktiviteyi diğer laboratuvar bulgulardan daha iyi yansıttığı savunulmuştur (116). Başka bir çalışmada RA`li hastalarda idrar NP atılımı ve dihydropteridine reductase (DHPR) aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmaya RA ve sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. İdrar NP düzeylerinde aktif ve remisyondaki RA`li hastalar arasında anlamlı farklılık olduğu gösterilmiş ve bu her iki grup ile kontrol grubu arasında da önemli farklılık olduğu belirtilmiştir. Sonuçta idrar NP düzeyinin RA aktivite ve evresi ile ilişkili olduğu, hastalığın kendi etkisi veya alınan ilaçların etkisi ile DHPR aktivitesinin hafif derecede azaldığı gösterilmiştir. Buna ek olarak serotonin üretiminde gerekli olan DHPR enziminin RA`de azalmasının hastalık esnasında depresyonun gelişmesine katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Dolayısı ile RA`te depresyonun gelişmesi ile bağışıklık sistemi arasında ilişki olabileceğine dikkat çekilmiştir (5). RA izlenmesinde sistemik sitokinlerin ölçümlerinin rolü ile ilgili başka bir çalışmada ise farklı DMARD kullanan 98 hasta 0, 1, 4, 8 ve 12. haftalarda incelenmiştir. Hastaların ESH, CRP RF, IL-1, IL-6, IL-2, TNF ve idrar NP düzeyleri kaydedilmiştir. Tedavi esnasında akut faz reaktanlarının RF gibi anlamlı derecede düştüğü gösterilmesine rağmen sitokinlerde önemli değişiklik saptanamamıştır. Daha önceki çalışmalarda hastalık aktivitesine paralel olarak artan NP düzeyinin bu çalışmada hastalık tedavisine başlangıç esnasında arttığı gösterilmiştir. Bunun nedeninin ise hastalığın düzelmeye başlaması ile makrofajların fonksiyonlarının artması sonucu NP düzeylerinin yükselmesi olduğu savunulmuştur. Bu çalışma ile daha önceki çalışmalardan farklı olarak RA hasta takiplerinde sitokin ölçümlerinin yararının limitli olduğu ileri sürülmüştür (117).

Nielsen ve arkadaşlarının inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)`nda biyolojik aktivite markırlarını araştırdıkları bir çalışmada ESH, CRP gibi akut faz reaktanları ile NP ve bir çok sitokin incelenmiştir. ESH`nin hastalığın klinik değişikliklerini geç yansıttığı, CRP`nin ise yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı erken normale döneceği savunulmuştur. NP salınımının nonspesifik olduğu, İBH`nda T hücrelerinin, monosit veya makrofajların durumunu göstererek hücrel immüitenin aktivitesini yansıtmanın dışında yararının sınırlı olduğu ileri sürülmüştür. Sonuçta

hiçbir laboratuvar markırının hastalık aktivitesini belirlemede spesivite ve sensitivite bakımından yeterli olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen hastalık aktivitesini göstermede temel klinik gözlem olan “günlük barsak hareketlerinin miktarının” halen en anlamlı parametre olduğu savunulmuştur. İleriki çalışmalarda hastalık aktivitesi ve tanısında en uygun ve en güvenilir yeni laboratuvar markırılarının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (118). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar yukarıdaki araştırmaya benzer şekilde idi. Klinik muayenelerimiz ve sorgulamalarımızla hastalık aktivitesi arasındaki korelasyon diğer tüm laboratuvar parametrelerinden daha anlamlı idi.

Sonel ve arkadaşları SpA hastalarının serumundaki proinflamatuvar sitokinlerin profili ile sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmışlar ve çalışmada, serum TNF- α düzeylerinin aktif ve inaktif SpA'de sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Diğer taraftan IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile aynı olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun nedeni ise IL-1 düzeylerinin birçok faktöre bağlı olduğundan sentezinde spesifik reseptörler ve antagonizmalarının etkileşebileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca çalışmada, aktif hastalarda inaktif hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede serum IL-8 seviyeleri bulunmuştur. TNF ve IL-1, IL-8'in majör indükleyicileri olduğu belirtilerek, sitokinlerin (TNF- α , IFN- γ) kombinasyonu ile olan stimülasyon sıklıkla uzamış kemokin salınımı ile sonuçlanacağı vurgulanmıştır. Ayrıca artmış IL-8 düzeylerinin devam eden bakteriyel antijenlerin varlığını gösterebileceği ileri sürülmüştür. Akut faz proteinlerinin incelenmesinde ise, aktif hastalarda diğer inaktif hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin TNF ve IL-1'in hepatositlerdeki akut faz protein cevabının stimülasyonu sonucu olduğu vurgulanmıştır (75). Çalışmamızdaki sonuçlar da benzer şekilde hastalarımızda hem akut faz reaktanlarında hem de serum NP düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna göre artış tespit ettik. Bu da yukarıdaki çalışmayı destekler nitelikte idi. Yalnız aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı farklılık bulamadık. Dolayısı ile yukarıdaki çalışmada vurgulandığı gibi SpA'lerin etiyopatogenezinde bakteri antijenlerinin rol alabileceği olasılığı, bu grup içinde yer alan AS için geçerli olamayacağını düşündürmektedir.

Bir başka çalışmada ise IL-6 konsantrasyonları ile DAI, sabah tutukluğu, hastanın yaşı, hastalık süresi ve akut faz reaktanları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta IL-6 seviyeleri ile DAI arasında anlamlı korelasyon bulunmasına rağmen ne akut faz reaktanları ne de diğer parametrelerle korelasyon bulunamamıştır (119).

Anti-TNF- α ajanları ile tedavi edilen yaklaşık 300 kadar SpA hastasının incelendiği bir çalışmada, özellikle AS hastalarında hastalık aktivitesi, fonksiyonu ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmenin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca infliximab ile tedavi edilen AS'li hastalarda tedaviden sonra yapılan başka bir çalışmada CD3, TNF- α ve IFN- γ yapım oranının arttığı vurgulanmıştır. Bir diğer çalışmada ise ters olarak tedaviden sonra TNF- α ve IFN- γ yapımının azaldığı savunulmuştur (77). Çalışmamızda yer alan hastaların hiç biri Anti-TNF- α ajanı almıyordu. Hastalarımızın çoğu herhangi bir SMARD kullanıyordu. Bu da IFN- γ yapımını ve dolayısı ile serum NP düzeyini etkilemiş olabilir. Aktif ve inaktif hastalarımız arasındaki serum NP düzeyinde anlamlı farklılığın bulunamaması, kullanılan ilaçların hastalıkta yeterli olmadığından kaynaklanıyor olabilir. Hastalarımızın kullandığı ilaçların bir çoğu immün sistemi etkilemesi ve olabilecek semptom ve bulguları az da olsa baskıladığından dolayı uygulanan klinik parametreler ve serum NP arasında anlamlı korelasyon bulamamış olabiliriz.

Çalışmamızda hastaların idrar NP düzeylerini ELISA yöntemi ile saptayarak klinik parametrelerle arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. İdrar NP düzeyleri ile ne serum NP düzeyleri ne de klinik parametrelerle bir ilişki saptayamadık. Ticari kitler kullanılarak idrar NP düzeylerinin ELISA metoduyla saptanması literatür taramalarımıza göre daha önceden uygulanmamış bir yöntemdir. Bu nedenle sonuçlarımızın karşılaştırılacağı çalışmalar mevcut değildir.

Romatizmal hastalıkların tanı ve takibinde klinisyenin çelişkide kaldığı en önemli durum hastanın laboratuvar incelemesi ile klinik prezentasyonu arasındaki zayıf korelasyon olmuştur. Çoğu hekim hastayı muayene ile elde ettiği kanıyı laboratuvar parametreleri ile desteklemek istemektedir.

Ankilozan spondilite RA'deki gibi kliniği yansıtabilecek laboratuvar parametresinin varlığı henüz gösterilememiştir. Buradan esinlenerek klinikte hekimlere yardımcı olabileceğini düşündüğümüz AS'te NP düzeylerini araştırmayı amaçlamıştık. Fakat elde ettiğimiz veriler hastalığın kliniğini ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanları gibi NP'in de net yansıtmadığını gördük. Yine klinik muayene yöntemlerinin ve spesifik sorgulamaların laboratuvardan daha üstün olduğunu tekrar ortaya koyduk. Serum NP düzeylerini hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklı bulmamız etiyopatogeneizde hücrel immünitinin önemli derecede rol oynayabileceğini düşündürdü fakat bu konu ile ilgili daha fazla ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In:Koopman WJ, (editor). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 66: 1311-1323.
2. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl III): iii3-iii7.
3. Stafford L, Yousef PP. Spondyloarthropathies: an overview. Int Med Journal 2002; 32: 40-46.
4. Sieper J, Braun J, Rudwalcit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl III): iii8-iii18.
5. Bruges-Armas J, Lima C, Peixoto MJ, Santos P, Mendonça D, Martins da Silva B, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Terceira, Azores: a population based study. Ann Rheum Dis 2002; 61 : 551-553.
6. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum 1997; 40: 1823-1828.
7. Brown MA, Crane AM, Wordsworth BP. Genetic aspects of susceptibility, severity, and clinical expression in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 354-60.
8. Sözyay S. HLA ve romatizmal hastalıklar. Romatol Tıb Rehab 1993; 4: 56-62.
9. Khan MA, Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med 2002; 136: 896-907.
10. Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 polymorphism. Joint Bone Spine 2001; 68: 378-82.
11. Van der Linden, van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 263-268.
12. Pacheco-Tena C, Zhang X, Stone M, Burgos-Vargas R, Inman RD. Innate immunity in host-microbial interactions: beyond B27 in the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 373-82.
13. Liu Y, Penttinen MA, Granfors K. Insights into the role of infection in the spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep 2001; 3: 428-434.
14. Arasıl T. Ankilozan spondilit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi 2000; 1577-1591.
15. Ardicoglu O, Atay MB, Ataoglu H, Etiz N, Ozenci H. Ig A antibodies to klebsiella in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 1996; 15: 573-6.
16. Taş N, Sultan N, Aybay C, Çubukcu S. Ankilozan spondilit etyolojisinde klebsiella pneumoniann rolü. Romatizma 1993; 8: 253-256.
17. Braun J, Sieper J. Cytokines and the immunopathology of the spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep 1999; 1: 67-77.
18. Penttinen MA, Liu Y, Granfors K. The role of infection in the pathogenesis of spondyloarthropathies with special reference to human leukocyte antigen-B27. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 518-524.
19. Turner MJ, Colbert RA. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 367-72.
20. Yurtkuran M. Spondilartropatilerin etyopatogenezi. Romatizma 2000; 15: 9-14.
21. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pavlica P. Clinical manifestations of seronegative spondylarthropathies. European Journal of Radiology 1998 ; 27: S3-S6.
22. Doğanavşargil E. Spondilartritiser-II. Romatoloji Gündemi 1996; 1: 43-50.
23. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O, Ogur E. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. Eur J Radiol 2003; 47: 71-6.

24. Hepgüler S, Çolak B, Çelik Ş, Savaş R, Akşit R. Ankilozan spondilitte akciğer tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1999; 5: 29-36.
25. Çeliker R. Ankilozan spondilit: klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15: 15-21.
26. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthritis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1696-1703.
27. Lubrano E, Butterworth M, Hesselden A, Wells S, Helliwell P. An audit of anthropometric measurements by medical and physiotherapy staff in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil* 1998; 12: 216-220.
28. Spoorenberg A, van der Heijde D, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van de Tempel H, van der Linden S. Reliability of self assessed joint counts in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 799-803.
29. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 197-202.
30. Van der Linden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997: 969-982.
31. Kaymak Karataş G, Atalay F. Ankilozan spondilite vertebral kemik mineral yoğunluğu. *Romatizma* 2002; 17: 1-7.
32. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 905-910.
33. Özgöçmen S, Ardiçoğlu Ö, Kaya A. The relationship of clinical and laboratory measurements to two different radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. *J Back Musculoske Rehabil* 2000; 15: 37-40.
34. Çapacı K, Hepgüler S, Memiş A. Spinal ankilozan spondilit. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1996; 2: 211-214.
35. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 941-4.
36. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): iii40-iii50.
37. Toussirot E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998; 56: 225-240.
38. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(Suppl. 28): S65-S66.
39. Sampaio-Barros PD, Lavras Costallat LT, Bertolo MB, Marques Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-2.
40. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara M. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: A three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 114-117.
41. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
42. Sieper J, Braun J. New treatment strategies in ankylosing spondylitis: proceedings of the ankylosing spondylitis workshop, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): iii1-iii2.
43. Ardiçoğlu Ö, Özgöçmen S. Romatizmal hastalıkların rehabilitasyonu. *Tıbbi Rehabilitasyon*, Oğuz H, Dursun E, Dursun N. 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2003, basımda.
44. Sarı H. Seronegatif spondilartritlerde fizik tedavi ve rehabilitasyon. *Romatol Tıp Rehab* 1997; 8: 103.
45. Özgeçmen S, Ardiçoğlu O. Odontoid fracture complicating ankylosing spondylitis. *Spinal Cord* 2000; 38: 117-9.
46. Braun J, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, Khan MA, Sieper J, van der Linden S. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): iii19-iii23.
47. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, van der Horst-Bruinsma I, Calin A, Brown MA. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1396-1400.

48. Heikkilä S, Ronni S, Kautiainen H, Kauppi M. Functional impairment in spondyloarthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 29: 1415-9.
49. Calin A. Defining outcome in ankylosing spondylitis. Where have we been, where are we and where do we go from here? *Joint Bone Spine* 2002; 69: 101-4.
50. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996; 35: 66-71.
51. Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A literature review. *J Rheumatol* 1999; 26: 955-60.
52. Calin A, Garrett S, Whitlock H, Kennedy G, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
53. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, Whitlock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
54. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome. Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 1999; 26: 988-992.
55. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitlock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-8.
56. Zukovskis K, Davis MJ, Dawes PT, Jones P. Assessment of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1992; 3: 143-4.
57. Heikkilä S, Viitanen JV, Kautiainen H, Kauppi M. Functional long-term changes in patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 119-22.
58. Van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): iii24-iii32.
59. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2225-9.
60. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N, et al. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS working group. *J Rheumatol* 1999; 26: 951-4.
61. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londono J, Burgos-Vargas R, Cardiel M, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 242 - 248.
62. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatol* 1999; 38: 878-882.
63. Rouf J, Sangha O, Stucki G. Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1959-63.
64. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1420-5.
65. Onur Ö. Romatizmal hastalıkların değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçütleri. *Romatol Tıp Rehab* 1997; 8: 281-286.
66. Schattenkirchner M. Diagnostic methods for evaluation of activity in inflammatory rheumatic disease. *Scand J Rheumatol* 1987; (Suppl. 65): 63-70.
67. Volanakis JE. Acute-phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman WJ, (ed). *Arthritis and allied conditions*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2001; 23: 504-514.

68. Richter MB, Coughlan RJ, Panayi GS, Gordon Y. Is there more than one signal for an acute phase response? *J Rheumatol* 1985; 12: 1048-1052.
69. Sheehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, Mount JN, Mathews JA. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 171-174.
70. Yalçın P. Romatizmal hastalıklarda laboratuvar bulguları. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2000; 3.30: 590-616.
71. Dinant GJ, van Wersch JWJ, Goei HS, Knottnerus JA. Plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rate in inflammatory and non-inflammatory rheumatic disorders. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 66-71.
72. Spoorenberg A, van der Heijde D, Klerk E, Dougados M, Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 980-4.
73. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 524-528.
74. Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (editörler). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz matbaası. 1999; 39-46.
75. Sonel B, Tutkak H, Düzgün N. Serum levels of IL-1beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 463-7.
76. Kılıçturgay K. *İmmünoloji* 2000. 2. Baskı, Bursa. 2000; 175-215.
77. Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): iii51-iii60.
78. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101: 1-6.
79. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Clin Pharm Ther* 2001; 26: 319-329.
80. Altındağ ZZ, Şahin G, İnanıcı F, Haşçelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 1998; 18: 107-111.
81. Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem* 1987; 33/1: 62-66.
82. Slazyk WE, Spierio FW. Liquid-chromatographic measurement of biopterin and neopterin in serum and urine. *Clin Chem* 1990; 36/7: 1364-1368.
83. Laich A, Neurauter G, Wirleitner B, Fuchs D. Degradation of serum neopterin during daylight exposure. *Clin Chim Acta* 2002; 322: 175-8.
84. Tilz GP, Domej W, Diez-Ruiz A, Weiss G, Brezinschek R, Brezinschek HP, et al. Increased immune activation during and after physical exercise. *Immunobiol* 1993; 188: 194-202.
85. Schubert C, Lampe A, Geser W, Noisternig B, Fuchs D, König P, et al. Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 459-73.
86. Fuchs D, Jaeger H, Popescu M, Reibnegger G, Werner ER, Kaboth W, Wachter H. Comparison of serum and urine neopterin concentrations in patients with HIV-1 infection. *Clinica Chimica Acta* 1990; 187: 125-130.
87. Blau N, Niederwieser A. GTP-cyclohydrolases: a review. *Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 169-176.
88. Graham DE, Xu H, White RH. A member of a new class of GTP cyclohydrolases produces formylaminopyrimidine nucleotide monophosphates. *Biochemistry* 2002; 41: 15074-15084.
89. Hoganson G, Berlow S, Kaufman S, Milstien S, Schuett V, Matalon R, et al. Biopterin synthesis defects: problems in diagnosis. *Pediatrics* 1984; 74: 1004-1011.

90. Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *J Biochem* 2000; 347: 1-16.
91. Hoffmann G, Frede S, Kenn S, Smolny M, Wachter H, Fuchs D, et al. Neopterin-induced tumor necrosis factor- α synthesis in vascular smooth muscle cells in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 240-245.
92. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:185-200.
93. Lacroinque J, Auzéby A, Valeyre D, Traore BM, Barbosa LA, Soler P, et al. Urinary neopterin in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1474-1478.
94. Homolka J, Lorenz J, Zuchold HD, Müller-Quernheim. Evaluation of soluble CD 14 and neopterin as serum parameters of the inflammatory activity of pulmonary sarcoidosis. *Clin Investig* 1992; 20: 909-916.
95. Leohirun L, Thuvasethakul P, Sumethkul V, Pholcharoen T, Boonpucknavig V. Urinary neopterin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem* 1991; 37/1: 47-50.
96. Tatzber F, Rabl H, Koriska K, Erhart U, Puhl H, Waeg G, et al. Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 89: 203-208.
97. Hamerlinck FFV, Klatser PR, Walsh DS, Bos JD, Walsh GP, Faber WR. Serum neopterin as a marker for reactional states in leprosy. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 24: 405-9.
98. Ambach E, Tributsch W, Fuchs D, Reibnegger G, Henn R, Wachter H. Postmortem evaluation of serum and urine neopterin concentrations. *J Forensic Sci* 1991; 36: 1089-93.
99. Beyeler C, Banks RE, Bird HA. Polymorphonuclear elastase- α -proteinase inhibitor (elastase- α antitrypsin) in patients with rheumatic diseases: influence of disease activity. *J Rheumatol* 2000; 27: 15-19.
100. Rouf J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 966-70.
101. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, et al. Immune response-associated production of neopterin. *J Exp Med* 1984; 160: 310-6.
102. Lim KL, Jones AC, Brown NS, Powell RJ. Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 429-35.
103. Lim KL, Muir K, Powell RJ. Urine neopterin: a new parameter for serial monitoring of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 743-8.
104. Nagy G, Brözik M, Tornöci I, Gergely P. Diagnostic value of combined evaluation of neopterin and anti-DNA antibody levels for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 699-705.
105. Sepp N, Benedikter S, Kofler H, Fuchs D. Urine neopterin concentrations and activity of psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 498-9.
106. Palmer HE, Giovannoni G, Stanford MR, Wallace GR, Graham EM. Urinary neopterin in idiopathic retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 30-3.
107. Altındag ZZ, Werner-Felmayer G, Şahin G, Wachter H, Fuchs D. Colchicine derivatives inhibit neopterin production in human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 574-7.
108. Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M, Lim KL, Ahmed A, Zemel LS, et al. Neopterin and quinolinic acid are surrogate measures of disease activity in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chem* 2002 ; 48: 1681-8.
109. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis (JDMS): new clues to diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (Suppl 10): S69-73.
110. Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G, Werner ER, Wachter. Neopterin excretion does not correlate with erythrocyte sedimentation rate. *Klin Wochenschr* 1987 15; 65: 1173.

111. Prior CII, Bollbach R, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Niederwieser D, et al. Urinary neopterin, a marker of clinical activity in patients with Crohn's disease. *Clin Chim Acta* 1986; 155: 11-21.
112. Judmaier G, Meyersbach P, Weiss G, Wachter H, Reibnegger G. The role of neopterin in assessing disease activity in Crohn's disease: classification and regression trees. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 706-11.
113. Keser G, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, et al. Serum neopterin levels in Behcet's syndrome. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 328-9.
114. Narin N, Ciftci A, Patiroglu T, Üstunbas HB, Tutus A, Kılıç H, et al. High neopterin levels in acute rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 652-3
115. Samsonov M, Nasonov E, Dhuzenova B, Belenkov Y, Nasonova V, Wachter H, Fuchs D. Serum neopterin in acute rheumatic fever. *Clin Chem* 1993; 39: 693-5.
116. Reibnegger G, Egg D, Fuchs D, Gunther R, Hausen A, Werner ER, Wachter H. Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1063-70.
117. Luqmani R, Sheeran T, Robinson M, Richardson K, Winkles J, Emery P. Systemic cytokine measurements: their role in monitoring the response to therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 503-8.
118. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359-67.
119. Tutuncu ZN, Bilgic A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994 ; 53: 425-6.

8. EKLER

EK-A

Hasta Bilgilendirilmiş Onay Formu

Ankilozan spondilit, omurga ve leğen kemiğindeki eklemleri tutan, özellikle bel bölgesinde hareket kısıtlılığı yapan müzmin romatizmal bir hastalıktır. Omurganın hareketini sağlayan eklem ve bağlarda gelişen iltihap sonucunda, eklem yada kemikler hareketlerini bitirecek şekilde birbirleriyle kaynaşabilir. Az sayıda hastada çeşitli iç organ bulguları gözlenebilir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişiklik gösterir. Ankilozan spondilitin nedeni kesin olarak bilinmemektedir, kalıtsal faktörlerin önemli bir yeri vardır. Bundan başka başta mikroplar olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerinde hastalığın gelişmesine neden olabilir. AS tanısında bel bölgesinde 3 aydan uzun süren ağrı ve hareket kısıtlanması önemlidir. Bel ağrısı özellikle istirahat döneminde önemlidir, hareketle bel ağrısında tutukluk azalır. Tedavisinde erken tanı ve tedavi önemlidir. Egzersiz eklemlerin normal hareketleri ve esnekliğini korumada yardımcıdır.

Size uyguladığımız sorgulama ile hastalığınızın sistemleri tutan bulguları ve günlük yaşamda hastalığınızın sizi ne kadar etkilediği açıklığa kavuşacaktır. Bu sorulara açık ve net yanıtlar vermeniz bizim hastalığınızın derecesini anlamamıza yardımcı olacaktır.

Kol damarınızdan alacağımız kan ile yapacağımız rutin tetkikler; Genel sağlık durumunuzla ilgili bilgi edinirken, bir kısımda ayrılarak hastalığınızla ilgili olabilecek bazı laboratuvar tetkiklerine bakacağız. Bu protein düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.

ONAY

Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu bilgilere dayanarak hastalığım ve uygulanacak tetkik hakkında yeterince bilgilendirildim. Kişisel bilgilerimle birlikte klinik değerlendirme, 10 ml kanın kol damarından alınması ile ilgili işlemlerde mutabık olup, işbu belge ile araştırmacıların bu değerlerden elde edilen verileri yayınlamalarında serbest olduklarına dair kanuni iznini veriyorum.

Tarih:

Adı Soyadı:

İmza:

EK-B**AS Hasta Bilgi Formu**

Adı Soyadı:

Tarih:

Adresi-Tel:

Cinsiyet:

Medeni hali:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Öğrenim derecesi:

Hastalığın başlangıç süresi:

Eşlik eden başka hastalık var mı:

Periferik eklen tutulumu var mı:

Üveit :

Medikal tedavi (Halen kullandığı baz tdv. ve NSAİ) Hiçbir ilaç kullanmıyor.

İlaç:..... Doz:..... Süre:.....

Ölçümler:

Servikal flexiyon; Man. Çene

Servikal extansiyon:Man. Çene

Tragus duvar Mes:

Occiput Duvar:

EPZ:

Bimalleoler ölçüm:

Göğüs ekspansiyonu

1.Eller baş üstünde:

2.Eller belde:

Tüm spinal mobilite:

Lomber schober:

Lateral flexiyonlar Sağ:

Sol:

Mesleğini icra etmede zorlanma derecesi:

- Hiç zorlanmıyor %25 %25/50 %50
 %50/75 %75 %75/100 Mesleğini yapamıyor

Laboratuvar:

Hb:

Htc:

BK:

HLA-B27:

RBC:

MCH:

MCV:

MCHC:

Plt:

Neopterin Serum:

Neopterin idrar:

Sedim:

CRP:

ASO:

RF:

C3:

C4:

CD4:

CD8:

DİĞER TETKİKLER

EK-C

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

- 1- Çoraplarınızı veya sıkı içliklerinizi yardımsız veya yardımcı cihazlarla (örn: çorap giydirici) giyebiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 2- Bir cihaz yardımı olmadan yerdeki bir kalemi almak için belinizi bükerek uzanabiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 3- Yüksekteki bir rafa bir şeye asılmadan uzanabiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 4- Kolçakları olmayan bir sandalyeden kollarınızı kullanmadan veya bir başkasının yardımı olmadan kalkabiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 5- Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkabiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 6- Bir yere dayanmadan veya desteksiz ayakta 10 dakika süreyle rahatsızlık duymadan bekleyebiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 7- Yardımcı cihaz kullanmadan ve parmaklıklardan tutunmadan 12-15 basamaklı merdiveni tek tek çıkabilir misiniz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 8- Vücudunuzu döndürmeden arkaya bakabilir misiniz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 9- Fiziksel aktiviteler yapabilir misiniz ? (Örn: tedavi edici egzersizler, bahçecilik, spor gibi)
KOLAY _____ OLANAKSIZ
- 10- Evde veya işte günlük aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz ?
KOLAY _____ OLANAKSIZ

EK-D

The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇERİSİNDE;

1- Yorgunluk, dermansızlık şikayetlerinizi nasıl tarif edersiniz?

YOK _____ ÇOK ŞİDDETLİ

2- Boyun-bel veya kalça ağrınızın derecesi nedir?

YOK _____ ÇOK ŞİDDETLİ

3- Boyun-bel veya kalça haricindeki eklemlerinizin ağrı ve şişlik derecesi nedir?

YOK _____ ÇOK ŞİDDETLİ

4- Basmak veya dokunmakla hassas olan herhangi bir vücut bölgenizin rahatsızlığının derecesi nedir?

YOK _____ ÇOK ŞİDDETLİ

5- Sabah uyandıgınızdaki sabah tutukluğunuzun derecesi nedir?

YOK _____ ÇOK ŞİDDETLİ

6- Sabah tutukluğunuz kalktıktan ne kadar sonra sona eriyor?

YOK |-----| ÇOK ŞİDDETLİ
0 saat ½ saat 1 saat 1+½ saat 2 saat veya
daha fazla

EK-E**HAQ-S**

Geçen hafta rahatsızlığınız nedeniyle ne kadar sertlik / tutukluğunuz oldu?
Sertlik tutukluğun şiddetine göre çizgi üzerinde işaretleyiniz.

Sertlik / tutukluk yok

çok şiddetli sertlik / tutukluk

0

100

Lütfen geçen hafta içerisinde olağan olarak yapabildiğiniz aktivitelerin en iyisini tanımlayan cevabı işaretleyiniz.

Aktiviteler	(0) Hiç Zorlanmadan	(1) Biraz Zorlanarak	(2) Çok Zorlanarak	(3) Yapmak İmkansız
Alışveriş poşetleri gibi ağır paket veya poşetleri taşıyabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzun süre oturabiliyor musunuz? Örneğin iş yerinde olduğu gibi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masa başında iş görebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araba kullanmak Ehliyetiniz veya arabanız yoksa lütfen burayı işaretleyiniz.				
Dikiz aynasına bakabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geri geri kullanırken başınızı çevirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EK-F**NHP Nottingham Sağlık Profili**

	EVET	HAYIR
AĞRI		
1.Gece ağrım var	-----	-----
2.Dayanılmaz ağrılarım var	-----	-----
3.Hareket ederken ağrılarım var	-----	-----
4.Yürürken ağrım var	-----	-----
5.Ayakta ağrım var	-----	-----
6.Devamlı ağrı içindeyim	-----	-----
7.Merdiven inip çıkarken ağrım var	-----	-----
8.Otururken ağrım var	-----	-----
FİZİKSEL AKTİVİTE		
9.Yalnız ev içinde yürüyc biliyorum	-----	-----
10.Eğilmek çok zor	-----	-----
11.Hiç yürüyemiyorum	-----	-----
12.Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	-----	-----
13.Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
14.Giyinmede güçlüğü var	-----	-----
15.Uzun süre ayakta duramıyorum	-----	-----
16.Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	-----	-----
YORGUNLUK		
17.Her zaman yorgunum	-----	-----
18.Her şey gayret gerektiriyor	-----	-----
19.Hiç enerjim yok	-----	-----
UYKU		
20.Uyku ilacı alıyorum	-----	-----
21.Sabah erken saatte uyanıyorum	-----	-----
22.Gece uykum kaçıyor	-----	-----
23.Uyumakta güçlük çekiyorum	-----	-----
24.Gece uykum çok kötü	-----	-----
SOSYAL İZOLASYON		
25.Kendimi yalnız hissediyorum	-----	-----
26.İnsanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
27.Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	-----	-----
28.İnsanlara ayak bağı olduğumu düşünüyorum	-----	-----
29.İnsanlarla geçinemiyorum	-----	-----
EMOSYONEL REAKSİYONLAR		
30.Olaylar beni zorluyor	-----	-----
31.Beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	-----	-----
32.Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	-----	-----
33.Günler zor geçiyor	-----	-----
34.Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	-----	-----
35.Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	-----	-----
36.Endişelerim gece uyumama engel oluyor	-----	-----
37.Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	-----	-----
38.Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	-----	-----
Toplam	-----	-----

9. ÖZGEÇMİŞ

29.06.1970 yılında Trabzon`da doğdum. İlk-orta ve lise öğrenimimi Trabzon`da tamamladım. 1994 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1994-1996 yılları arasında Artvin Milli Eğitim Sağlık Eğitim Merkezinde, 1996-1997 yılları arasında Trabzon Milli Eğitim Sağlık Eğitim Merkezinde, 1997-1999 yılları arasında Kredi ve Yurtlar Kurumu Trabzon Bölge müdürlüğünde kurum hekimi olarak görev yaptım. 1999 yılından itibaren Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı göreve devam etmekteyim.



İLKÖĞRETİM KURULU
REHABİLİTASYON MERKEZİ