

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA
SPONDİLOARTROPATİ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sakine GÜZEL ESEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN

ANKARA-2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA
SPONDİLOARTROPATİ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sakine GÜZEL ESEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-
64/2018-02 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA-2018

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Sakine Güzel Esen
Baba Adı	Ahmet
Doğum Yeri/Tarihi	Tatvan/ 20.11.1984
Diploma Tarihi / Diploma No	02/07/2012/ 2012/2953
Mezun Olduğu Fakülte	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Takayasu Arteriti Hastalarında Spondiloartropati Sıklığı

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Sakine Güzel Esen'in; 'Takayasu Arteriti Hastalarında Spondiloartropati Sıklığı' isimli tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdurrahman Tufan
GÜTF İç Hastalıkları Romatoloji BD

ÜYE

Prof. Dr. S.Turgay Arınsoy
GÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Doç. Dr. Umut Kalyoncu
HÜTF İç Hastalıkları Romatoloji BD

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamasında yardımını esirgemeyen değerli hocam ve tez yöneticim Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN'a, hastaların verilerinin sağlanmasında verdikleri destek için başta Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK, Doç. Dr. Ali AKDOĞAN, Uzm. Dr. Berkan ARMAĞAN, Uzm. Dr. Özkan VARAN, Uzm. Dr. Hakan BABAOĞLU, Uzm. Dr. Hamit KÜÇÜK olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ünitesi çalışanlarına, MRG ve X-ray çekimlerinin yapılmasında ve hastaların verilerinin sağlanmasında sağladıkları destek için başta Doç. Dr. Murat UÇAR olmak üzere tüm Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlarına ve çalışanlarına;

Hekimlik adına çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. S. Turgay ARINSOY olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim dalındaki tüm hocalarıma, uzmanlık ve yan dal araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Bana her türlü desteği veren kıymetli aileme, eşim Dr. Sertaç ESEN'e ve arkadaşım Uzm. Dr. Şule DEMİR'e şükranlarımı sunarım.

Dr. Sakine GÜZEL ESEN

Mayıs 2018

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Takayasu Arteriti	4
2.1.1. Takayasu Arteriti tanımı, tarihçesi ve epidemiyolojisi	4
2.1.2. Etiyopatogenez	6
2.1.3. Klinik bulgular	10
2.1.4. Laboratuvar bulgular	16
2.1.5. Radyolojik görüntüleme.....	17
2.1.6. Takayasu Arteritinde tanı.....	19
2.1.7. TA tedavisi	24
2.1.7.1. Medikal tedavi	24
2.1.7.2. Cerrahi ve endovasküler tedavi	29
2.1.8. Prognoz	30
2.2. SPONDİLOARTROPATİLER.....	30
2.2.1. Etiyopatogenez	33
2.2.1.1. Klinik gözlemlerle ilgili proinflammatör mediatörler	33
2.2.1.2. Bağırsak mikrobiyemi, bağırsak mukozası ve IL-23	34
2.2.1.3. Genetik faktörler.....	38
2.2.2. Spondiloartrit sınıflandırması	44
2.2.3. Klinik bulgular	46
2.2.3.1. Başlıca kas-iskelet sistemi özellikleri.....	46
2.2.3.2. Başlıca kas-iskelet sistemi dışı özellikler	48

2.2.4. Laboratuvar bulguları.....	50
2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri	50
3. MATERYAL VE METOT.....	55
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	55
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	55
3.3. TA Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi	56
3.3. İstatistiksel Analiz	63
4. BULGULAR	64
4.1. Olguların Demografik Özellikleri.....	64
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	83
7. ÖZET.....	86
8. SUMMARY	88
9. KAYNAKLAR.....	90
10. EKLER	101
10.1. Ek-1 Etik Kurul Onayı.....	101
10.2. Ek-2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF).....	102
10.3. Ek-3 Çalışma Formları	107

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	American College of Rheumatology
AECA	Anti Endotelial Hücre Antikoru
AS	Ankilozan Spondilit
ASA	Aminosalisilik asit
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi ile Anjiyografi
CD	Cluster of Differentiation
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
DEI-Tak.	Disease Extent Index for Takayasu's Arteritis
ELİSA	Enzyme-linked immunosorbent metodu
ERAP	Endoplasmic reticulum aminopeptidase
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
ESSG	Avrupa Spondiloatropati Çalışma Grubu
EULAR	European League Against Rheumatism
GCA	Dev Hücreli Arterit
Gd-DTPA	Gadolinium dietilenetriamin penta asetik asit ()
GWAS	Genom çapında ilişki çalışmaları
HEV	Yüksek endotelyal venül
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSP	Heat Shock protein
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İnterselüler adhezyon molekülü-1
IFN	İnterferon
Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
ITAS 2010	The Indian Takayasu Clinical Activity Score
İBA	İnflamatuvar bel ağrısı
İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
İİF	İndirekt immunfloresan
kDa	Kilo Dalton
LTB4	Lökotrien B4
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MICA Sınıf I	MHC chain related A
MMF	Mikofenolat mofetil

MMP	Matriks metalloproteinaz
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRA	Magnetik Rezonans Anjiyografi
NK	Naturel killer
NKG2D	Naturel killer group 2D
NOD2	Nucleotide oligomerisation domain 2
Nr-axSpA	Non-radyografik aksiyal SpA
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
F-18 FDG PET	F-18 Floro-Floro Deoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PGE2	Prostaglandin E2
RA	Romatoid Artrit
RANTES	Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted
RNA	Ribonükleik asit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SpA	Spondiloartropati
STAT3	Sinyal Transduser ve Transkripsiyon 3 Aktivatörü
TA	Takayasu Arteriti
Th	T helper
TGF	Transforme edici Büyüme Faktörü
TIMP-1	Doku metalloproteinaz inhibitörü-1
TNF	Tümör nekrozis faktör
TNFRSF1A	Tümör nekroz faktörü reseptörü superfamily member 1A
TxA2	Tromboksan A2
TYK2	Tirozin kinaz 2
USG	Ultrasonografi
USpA	Undiferransiye spondiloartropati
ÜK	Ülseratif kolit
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. TA'da Yaygın Belirti ve Bulguların Sıklığı (%).....	15
Tablo 2. 2. TA Sınıflandırma Kriterleri	21
Tablo 2. 3. NIH (Kerr) TA Aktivite Kriterleri	22
Tablo 2. 4. TA Anjiyografik Sınıflandırma.....	23
Tablo 2. 5. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Sınıflama Kriterleri	32
Tablo 2. 6. ASAS Aksiyal SpA Sınıflandırma Kriterleri	45
Tablo 2. 7. ASAS Periferik SpA Sınıflandırma Kriterleri.....	45
Tablo 2. 8. Modifiye New York Kriterleri 1984	46
Tablo 2. 9. ASAS Ekserlerince önerilen İnflamatuar Bel Ağrısı Kriterleri	47
Tablo 2. 10. Sakroiliak Eklem ve Omurganın MRG'deki karakteristik sinyalleri	53
Tablo 3. 1. TA Tanı Kriterleri (ACR,1990)	55
Tablo 3. 2. TA için Şimdiye Kadar Kullanılan İlaçlar	58
Tablo 4. 1. TA'lı Hastaların Demografik Özellikleri	64
Tablo 4. 2. TA'lı Hastaların Komorbiditelerinin Dağılımı	65
Tablo 4. 3. TA'lı Hastaların Organ/Sistem Tutulumuna Göre Klinik Özellikleri	67
Tablo 4. 4. TA'lı Hastaların Tanı Anında ACR Tanı Kriterlerini Karşılama Oranları.....	68
Tablo 4. 5. TA'lı Hastaların Tanı Anında Anjiyografik Tutulumlarına Göre Dağılımları.....	68
Tablo 4. 6. Takayasu arteriti olan 69 hastanın medikal tedavilerinin dağılımı	69
Tablo 4. 7. Spondiloartropati İlişkili Semptom ve Bulguların Özellikleri ve Dağılımı.....	70
Tablo 4. 8. İnflamatuar Bel Ağrısı Olan 17 Takayasu Arteriti Hastasının Özellikleri.....	71
Tablo 4. 9. Bel Ağrısı Karakteri ve SpA Sınıflandırılması	73
Tablo 4. 10. SpA 14 hastanın medikal tedavilerinin dağılımı n (%).....	74
Tablo 4. 11. TA ve SpA Birlikteliği Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. TA'nın Anjiografik Sınıflandırılması	24
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Takayasu Arteriti (TA), etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen ve damar duvarında granulomatöz inflamasyonla seyreden, kronik seyirli bir büyük damar vaskülitidir. Başlıca arkus aorta ve buradan çıkan büyük arterler tutulmakla birlikte, çıkan aorta, torasik inen aorta, pulmoner arterler, abdominal aorta, abdominal aortadan çıkan arterler ve ekstremitelerdeki arterleri de tutulabilir. Damar inflamasyonu sonucunda, etkilenen damarlarda segmental stenoz, okluzyon, dilatasyon ve/veya anevrizma gelişebilir. TA, daha çok genç kadınlarda görülür ve 20-30 yaşlarında başlar. Hastalığın erken döneminde konstitüsyonel semptom ve bulgular tabloya hakimdir; hastalık ilerledikçe tutulan damarların lokalizasyonuna göre farklı semptomlar ortaya çıkar. TA prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, milyonda 2-3 olduğu düşünülmektedir [1-3].

Hastalığın patofizyolojisinde selüler immunitenin önemli rol aldığı düşünülmektedir [4]. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın görülmesi genetik faktörlerin patogenezi için önemli rol oynadığının işaretidir [5]. Hastalık çeşitli HLA (human leukocyte antigen) grupları ile ilişkilendirilmesine rağmen farklı etnik gruplara bakıldığında heterojenite göze çarpar [6].

Spondiloartropatiler (SpA) romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, histopatolojik olarak aksiyal eklemlerde (özellikle sakroiliyak eklemler ve omurgada) ve periferik entez bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile

karakterize, asimetrik oligoartrit de eşlik edebildiği (özellikle alt ekstremitede), eklem belirtilerinin yanı sıra eklem dışı sistemik organ tutulumlarına da yol açan ortak klinik ve radyolojik özelliklere sahip kronik bir hastalık grubudur. Farklı etnik kökenlerde sıklığı değişmekle birlikte beyaz ırk içerisinde SpA'nın tahmini prevalansının %0,5-2 arasında olduğu bilinmektedir [7].

SpA'da herediter faktörler, SpA ve diğer romatizmal hastalıkların etiyojileri ve genetik karakterleri 1970'lerden önce net olarak anlaşılamamış konulardı [8]. Ancak bu tarihlerden sonra SpA'lar ile HLA-B27 ilişkisi fark edilmiş ve özellikle ankilozan spondilit (AS) ile HLA-B27 arasındaki güçlü birlikteliğin saptanması ile yeni sınıflama kriterleri geliştirilmeye başlanmıştır [9]. Ayrıca genetik bir belirteç olan HLA-B27 ilişkisinin ortaya konması SpA'ların ailevi karakterli hastalıklar olduğuna dair düşünceyi güçlendirmiştir [10].

Literatürde TA ve AS birlikteliği olgu bildirimleri şeklinde sunulmuştur. Bu birliktelik ilk olarak Paloheimo JA. tarafından 1966'da bildirmiştir [11]. Paloheimo 26 hastadan oluşan serisinde 4 hastada AS saptamış, bunu olgu derlemesi olarak sunmuş ve bu iki hastalığın birlikte görülme ihtimalinin artmış olabileceğine dikkati çekmiştir. Sonraki yıllarda da TA hastalarında AS varlığı çeşitli olgu derlemeleri ile bildirilmiş olmasına rağmen bu birlikteliğin sıklığını araştıran kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

AS ve TA birlikteliğini ortak patofizyolojik zemin, özellikle genetik bir mekanizma veya immunopatogenetik süreç doğrulayabilir ve bu birliktelik muhtemelen rastlantı değildir [12].

TA ve AS birlikteliği tek değil, TA ile Psöriatik artrit, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı veya bu hastalıkların birlikteliği gösterilmiştir. Bazı ortak etiyojik faktör(ler) ve patogenetik mekanizmalar buna neden olmaktadır [13].

Bizim klinik gözlemimiz TA ve SPA birlikteliğin sık görüldüğü yönündedir. Bu çalışmanın amacı, bu iki durumun birlikte görülme sıklığının artıp artmadığının ve ilişki varsa bu birlikteliğin patogenezi olarak ilişkili olduğunu göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Takayasu Arteriti

2.1.1. Takayasu Arteriti tanımı, tarihçesi ve epidemiyolojisi

Takayasu Arteriti (TA), etiyojisi bilinmeyen, çoğunlukla aorta ve aortanın ana dalları olmak üzere vertebral, renal, koroner ve pulmoner arterleri de tutabilen granülatöz vaskülitte karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır [14, 15].

TA histolojik olarak intimal fibröz kalınlaşma ve/veya tipik ateromatöz lezyonlar, medial düz kasların ve elastik tabakaların tahrip edildiği, mediada hücrel infiltrasyon ve kollajenöz fibrozis ve vasa vasorum çevresindeki hücrel infiltrasyonla kalınlaşmış advensia dahil arteryal duvarın tüm katmanlarını içeren bir panarteritistir [15].

İnflamasyon duvar kalınlaşması, fibrozis, stenoz ve trombüs oluşumuna yol açar. Stenoz veya trombüse bağlı körlük, katarakt, retinal hemoraji, nabızsızlık gibi iskemik bulgular ortaya çıkar. Aort dilatasyonuna bağlı aort yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Media tabakasının akut ilerleyici harabiyeti anevrizma, diseksiyon veya rüptüre neden olabilir [15].

TA'ya ait muhtemel ilk bilgiler 1700 ve 1800'lere dayanmaktadır, nabızsızlık ve aortik hastalık tespit edilen birkaç olgu bildirilmiştir. Mikito Takayasu 1905 yılında Japon Oftalmoloji Toplantısı'nda genç bir kadın hastada optik disk çevresinde çelenk benzeri arteriovenöz anastomozlar tanımlamıştır. Onishi ve Kagoshima da aynı toplantıda radial nabızları alınamayan, benzer

özellikler gösteren hastalara sahip olduğunu belirtmişlerdir [14]. Yasuzo Shinmi tarafından 1939'da "Takayasu Arterit"i teriminin ilk kez kullanıldığı olgu Japonya'da bildirilmiştir. Kunio Oohta bir olgusunda, inflamatuvar değişikliklerin sadece media tabakasında değil, intima ve adventisyada da olduğu panarterit'i tanımlamıştır. 1948 yılında ise Kentaro Shimizu ve Keiji Sano, nabızsızlık hastalığı (pulseless disease) adı altında klinik özelliklerini özetlemişlerdir. Hideo Ueda 1963 yılında birçok TA çalışmasına dayanarak aorta ve ana dalları, pulmoner, koroner arterleri içeren aortite bağlı olarak "panaortit sendrom" olarak adlandırmıştır. Victor Deutsch 1974 yılında TA'da etnik farklılıklar sonucu klinik özelliklerde değişiklikler ve farklı vasküler tutulumlar olabildiğini bildirmiştir [15]. Japonya'daki Sağlık ve Refah Bölümü Araştırma Komitesi 1975 yılında, ilk defa bilgi veren Mikito Takayasu'nun anısına "Takayasu Arteriti"nin kullanımını önermiştir [15].

TA dünya genelinde görülen nadir bir hastalıktır. Japon serilerinde görülme sıklığı 9:1 (kadın/erkek) olarak kadın hakimiyetinde tanımlanmış, İsrail ve Hindistan'da neredeyse eşit olarak görüldüğü rapor edilmiştir [14]. Türkiye kuzeybatısında hastane bazlı yapılan bir epidemiyolojik çalışmada; 23 hastanın 19'u kadın (%82,6) ve dördü erkektir (%17,4). Türkiye'nin kuzeybatı kesiminde, TA'nın yıllık insidansı ve yaygınlığı batı nüfusundan daha yüksektir, ancak Doğu Asya verilerine benzerdir [16].

TA daha çok genç kadınlarda görülür ve 20-30 yaşlarında başlar [17]. Japonya'da genellikle 15-25 yaşları arasında tanı konulurken, İtalya ve İsveç'te ortalama 41 yaşında tanı konulmuştur [14]. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle

epidemiyolojik veriler kısıtlıdır ve çoğu çalışma hastane kayıtlarına dayalıdır. Başlangıçta hastalığın Asya toplumunda görüldüğü düşünülmüş olmasına karşın hemen tüm toplumlarda ve ilginç olarak benzer sıklıklarda görüldüğüne dair veriler mevcuttur. Nitekim hastalığın insidansı (bir milyon kişide) ABD’de 2,6; İsveç’te 0,8; Kuveyt’te 2,2; Japonya’da 1-2; Almanya’da 0,4-1; Litvanya’da 1,3; İngiltere’de 0,8; Danimarka’da 0,4 ve Türkiye’de 1,0 olarak bulunmuştur [18].

Ülkemizde 248 TA hastasını kapsayan bir çalışmada konstitüsyonel belirtiler %66; nabız yokluğu veya yüzeysel nabız %86, ekstremitte ağrısı %69, kladikasyon %48, hipertansiyon %43 ve serebrovasküler olaylar %18 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada kadın erkek oranı 8,4 olarak tespit edilmiştir [3].

2.1.2. Etiyopatogenez

TA granümatöz panarterit yaparak fokal vasküler lezyonlara neden olan bir büyük damar vaskülitidir. Etiyopatogenezini tam olarak anlayamamıştır. Fizyopatolojisinde enfeksiyöz ajanlar, genetik faktörler ve otoimmünitenin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. TA’nın fizyopatolojisi karmaşık ve multifaktöryeldir. Hücreli immünitenin önemli bir rol oynadığı ve humoral immünite rolünün hala açıklığa kavuşturulamadığı inflamatuvar bir hastalıktır.

Bilinmeyen bir uyarıcı aort dokusunda 65 kDa ısı şoku proteinlerini (HSP) uyarır ve damar hücrelerinde MICA (MHC sınıf I’e bağlı zincir A) molekülü indüklenir. NKG2D (naturel killer group 2D) reseptörleri taşıyan NK (naturel killer) ve $\gamma\delta$ T hücreleri damar düz kas hücrelerindeki MICA’ları tanır ve perforin salgılayarak vasküler inflamasyonu başlatır. İnfiltratif hücrelerden salınan

pro-inflamatuar sitokinler matriks metalloproteinazları indükler ve daha fazla MHC (majör histokompatibilite kompleks) antijeninin indüklenmesi, vasküler hücreler üzerinde kostimulatör molekül ekspresyonu yapılması ve dolayısıyla daha fazla mononükleer hücrenin olması enflamatuar yanıtı büyütür [4]. Pro-inflamatuar sitokinler, Th1 (T helper) lenfositler, interferon-gama (IFN- γ) ve dendritik hücreler granulom oluşumuna katkıda bulunur. Aktive makrofajlar, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ve PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) neovaskularizasyon ve intimal proliferasyonu uyarır. Th17 hücreler infiltrate nötrofilleri aktive ederken, anti-endothel hücre antikoru kompleman aracılı sitotoksosite ile endotele zarar verir. Aktif dönemde, inflammatuar infiltrat başlıca lenfoplazmositik hücrelerden oluşur; medya ve adventisya tabakalarını tutan granulomlar ve dev hücreler vardır. Geç dönemde medya tabakasının internal elastik laminası dejenere olur; adventisyal fibrozis ve neovaskularizasyon gelişir [19].

Sınıf II antijen sunan HLA'nın (human leukocyte antigen) bazı alelik varyant molekülleri TA için genetik bir risk faktörü oluşturmaktadır. TA'nın monozygot ikizlerde tanımlanması, hastalığın patonenezinde genetik faktörlerin rol alabileceğini düşündürmektedir [20]. Elde edilen sonuçların belirgin heterojenliğine rağmen HLA-B52 ve HLA-DR4'ün farklı etnik topluluklarda arttığı bildirilmiştir [4]. Türk toplumunda da TA hastaları ile HLA-B52 arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [21].

Bazı veriler HLA-B molekülün (pozisyon 63Glu ve 67Ser) peptit bağlama bölgesinde lokalize bir epitopunun muhtemel rolünü vurgulamıştır.

TA hastalarının serum interlökin (IL) -6, RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) ve IL-8 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile uyumlu şekilde arttığı tespit edilmiştir. Yine bir çalışmada kontrol gruplarına göre TA hastalarında tümör nekrozis faktör (TNF alfa), IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-4 ve IL-12 messenger ribonucleic acid (mRNA) geni ekspresyonunun daha yüksek, IL-10 mRNA ekspresyonunun daha az olduğu gösterilmiştir [4]. Yakın zamanda aktif TA hastalarında IL-12 seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ve Türkiye’de yapılan bir çalışmada IL-12B gen polimorfizminin TA duyarlılığı oluşturabileceği saptanmıştır [22].

TA patogenezinde IL-6’nın kritik rolü olup, düzeyinin oldukça yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile pozitif ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Ek olarak, IL-6’nın güçlü ekspresyonunun TA’lı hastaların aort dokusunda olduğu gösterilmiştir [23].

TA’da arteriyel inflamasyon, pro ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengenin bir sonucudur. Bu sitokinlerin kapsamlı değerlendirmesi patogenezi anlamak ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için önemlidir.

TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi çeşitli proinflammatuar sitokinler, büyük damarlardaki granülom oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Dev hücreli arteritindeki (GCA) granülom oluşumunun, diğer granümatöz büyük damar vaskülitleri de dahil, Th1 ilişkili sitokinleri (IL-12, IFN- γ) ve Th17 ilişkili sitokinleri (IL-6, IL-17 ve IL-23) içerdiği açıkça ortaya konulmuştur. Transforme edici büyüme faktörü (TGF) - β kendi başına bir pro-fibrotik sitokindir, ancak pro-

inflatuar sitokin IL-6'nın varlığında, IL-17 üreten T hücrelerinin de novo farklılaşmasını indükler [24].

T yardımcı hücre yolunu temsil eden pro ve anti-inflatuar sitokinlerin (IFN- γ , IL-6, IL-23, IL-17, IL-10 ve TGF- β) serum örnekleri ile Asyalı Hintli TA hastaları ve onların hastalık aktiviteleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan bir çalışmada; IFN- γ düzeylerinin aktif hastalığı olan hastalarda, stabil hastalıklı hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Aktif hastalar ile stabil hastaların karşılaştırılmasında; IL-6 ve IL-23 düzeyleri aktif hastalıkta sayısal olarak daha yüksek olma eğilimindedir, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. IL-23 düzeylerinin hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği, IL-17 seviyelerinin hastaların çoğunda ölçülebilir sınırların altında olduğu gözlenmiştir. IFN- γ seviyeleri, hastalık aktivitesinin diğer biyomarkerları ve proinflatuar sitokinleriyle koreledir ve aktif TA hastalarında artmaktadır [24].

Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, aktif TA hastalarının aortik doku biyopsilerinde IL-17A ekspresyonunu göstermektedir [25].

TA hastaların aort biyopsilerinde vasküler lezyonlarda nötrofilik infiltrasyonlar gösterilmiştir [26]. Th17 hücreleri, IL-17A'yı salgılamak suretiyle nötrofilleri vasküler inflamasyon bölgelerinde destekler ve IL-23, Th17 hücrelerini desteklemeye yardımcı olur. Bu nedenle TA patogeneğinde Th17 hücrelerinin tam rolünü daha iyi tanımlamak için aort biyopsileri ile doğrulamaya ihtiyaç vardır. TA'daki artmış Th17 hücreleri ve serum IL-17A ve IL-23 büyük damar vaskülitinin patogeneğine yeni bakış açıları sunmaktadır [27].

Çalışmalarda anti-endotelial hücre antikorlarının (AECA) TA'lı hastalarda arttığı, AECA titrelerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir. TA'lı hastalarda saptanan AECA antikorlar büyük damar endoteline karşı gelen antikorlardır, ancak bu antikorların damar hasarıyla ortaya çıkan antijenik determinantlarına bağlı olarak mı geliştiği veya patogeneizde önemli rollerinin olup olmadığı açık değildir [28].

Enfeksiyonların, özellikle de tüberkülozün, TA'nın patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalar tüberkülozun TA patogeneizde rol oynadığını ve IFN- γ 'nın hem tüberkülozda hem de muhtemelen TA'da granülom oluşumundan sorumlu ana sitokin olduğunu öne sürülmektedir [29, 30]. Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada TA kliniği olan 26 çocuk hastanın yaklaşık dörtte üçünde PPD (pürified protein derivative) pozitifliği ve üçte birinden fazlasında lenfadenopati (histolojik olarak atipik mikobakteri ilişkili granülom) bulunmuştur. Tüberkülozun endemik olduğu Asya ve Güney Amerika'da tüberküloz ile TA birlikteliği bir immünopatojenik ilişki mi yoksa bunun tesadüf mü olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır [31].

2.1.3. Klinik bulgular

TA farklı etnik topluluklarda heterojen hastalık paternine sahip klinik prezentasyonu tahmin edilenden farklı olabilen bir hastalıktır [32].

Klinik bulgular tutulan damara ve inflamasyonun şiddetine bağlı olarak farklılık göstermektedir [33].

Tanı anında hastaların %10-20'si belirtisiz olup fizik muayenede insidental olarak anormal vasküler bulgularla hastalık teşhis edilir [1]. Kalan hastaların %80-90'ında ise sistemik veya vasküler belirti vardır [14].

TA'lı hastalarda klinik belirtiler; çoğunlukla nabızsızlık öncesi, erken nabızsızlık ve geç nabızsızlık dönemi belirtileri olarak üç evreye ayrılabilir. Yorgunluk, halsizlik, ateş, artralji, miyalji, baş ağrısı, baş dönmesi, anemi gibi belirtiler özgül olmayan nabızsızlık öncesi sistemik belirtilerdir [31].

İtalya'da yapılan bir çalışmada, nonspesifik bulgular ve erken fazda görülen inflamasyona bağlı spesifik semptomu olan hastaların büyük bir kısmında; damar tutulumu olarak %93 darlık, %57 oklüzyon, %16 dilatasyon ve %7 anevrizma tespit edilmiştir [20].

Vasküler fazda inflamasyona bağlı baş ağrısı, göğüs ağrısı ve karotis üzerinde ağrı olabilmektedir. Vasküler inflamasyon genellikle stenoz veya anevrizma oluşumuna neden olur. Geç dönemde vasküler oklüzyona veya anevrizmaya bağlı belirtiler görülür ve bu dönem hastalığın "burn out" ve klinik remisyonuyla sonuçlanır. Arteriyel yetmezliğe bağlı alt ve üst ekstremitelerde kladikasyon, abdominal ağrı, kardiyak anjina, kalp yetmezliği, baş dönmesi görülebilmektedir. Anevrizmalara bağlı disseksiyon, geçici iskemik ataklar ve serebrovasküler olaylar görülebilir [14, 20].

TA'lı hastalarda belirtiler üç evreden oluşmaktadır; fakat bu evreler, birbirini izleyebileceği gibi iç içe geçmiş şekilde veya eş zamanlı da tespit edilebilir [20].

Evre I: Nabızsızlık öncesi evre olup, sistemik belirtilerle karakterize yangısal bir süreçtir.

Evre II: Damar ağrısı ve duyarlılığı ile karakterize olup, vasküler aktif inflamasyon vardır. Karotodinia, en klasik belirtidir.

Evre III: Fibrotik faz olup klinik olarak üfürümler ve iskemi bulguları ön plandadır.

Hastaların yarısından fazlasında ekstremiteler arasında kan basıncı farkına bağlı olarak nabızlar azalmış veya alınamaz [34, 35].

TA'nın klasik göz bulguları; mikroanevrizmalar, arteriovenöz anastomozlar ve hipoksik retinal değişikliklerdir. Retinal arter dallarının oklüzyonu gösterilmiştir. Retinopati, hipertansiyona bağlı direkt gelişebilir [14, 31, 36].

Sistemik hipertansiyon olguların üçte birinden dörtte üçüne kadar olabilir ve birden fazla faktöre bağlı gelişebilir. Renal arter darlığı, aort darlığı, aortta elastikiyet kaybı ve aort yetmezliği düşünülen nedenlerdir [1, 34, 35].

TA'lı hastaların %10'unda koroner arter hastalığı bulunur ve genellikle otopside saptanır [31]. Kardiyak tutulumu bağlı olarak dispne, çarpıntı, anjina, miyokart infarktüsü, kalp yetmezliği veya ani kardiyak ölüm görülebilir. Belirti ve bulgular genellikle aort yetmezliği ve aort kök dilatasyonu ile ilişkilidir. Hastaların %25'inde koroner arterde darlık gelişirken, az da olsa mitral kapak yetmezliği, kardiyomiyati ve miyokartdit de gözlenebilir [14].

Bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği hastaların yarısında görülmüştür ve kalp yetmezliğinin nedeni genellikle sistemik hipertansiyon, aort yetmezliği ve bazen de dilate kardiyomipatidir [31].

Pulmoner arter tutulumu sıktır, kullanılan tanı metoduna bağlı olarak hastaların %14-100'ünde tespit edilmiştir [37]. Anjiyografik çalışmalarda pulmoner arter tutulumu hastaların %50-80'ini oluşturmaktadır. Klinik olarak çoğunlukla hastalar belirtisizdir, ancak pulmoner hipertansiyon ve nadiren de olsa hemoptizi ile başvurabilir [14].

Nörolojik bulgular tutulan damara bağlı olarak tamamen asemptomatik olabileceği gibi, geçici iskemik ataklar, inme, baş dönmesi, senkop, baş ağrısı ve görsel değişiklikler de olabilir [14]. TA hastalarının %10-20'sinde iskemiye bağlı inme veya geçici iskemik ataklar bildirilmiştir [1]. Ishikawa takip ettiği 81 TA hastasından, ölümlü sonuçlanan 16 hastanın beşinde ölüm nedenini inme olarak bildirmiştir [38].

Renal tutulum genellikle renovasküler hipertansiyonla karakterizedir. Sistemik hipertansiyonun üçte ikisi renovasküler hastalıkla birlikte [31]. Arteriyel darlık, hipertansiyona bağlı nonspesifik glomerüler hastalık ve nadiren de olsa diğer glomerüler lezyonlar bildirilmiştir. Renal amiloidozis nadir rapor edilmiştir [14].

Mezenterik tutulum yaygın olsa da, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler sık değildir [14]. Bu alandaki kollateral dolaşımının zengin oluşu, semptomların az ve hafif olmasının nedeni olabilir.

Eklem şikayetleri, özellikle hastalığın erken evrelerinde görülebilir. Artralji %55 sıklıkta tespit edilebilmektedir. Mayo kliniğinin olgu grubunda %32 sıklıkta sinovit saptanmıştır. Oligo-poliartiküler bir artrit gelişebilir [39].

TA, Juvenil kronik artrit ve SpA ile birlikte bulunabilir ve tanı zor olabilir [40].

Cilt lezyonları TA hastalarının %3 ile %28'inde mevcuttur [14]. Cilt tutulumu genellikle eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, malar raş, ürtiker, livedo retikularis, papüler ve ülseratif lezyonlar şeklindedir [14, 31]. Büyük damarların direkt tutulumuna bağlı Raynaud sendromu hastaların altıda birinde görülür [31].

Farklı topluluklarda değişen klinik bir spektruma sahip olabilir (Tablo 2.1) [14].

Tablo 2. 1. TA'da Yaygın Belirti ve Bulguların Sıklığı (%)

Semptom/Bulgu	Çalışma					
	Japonya (n=52)	Hindistan (n=106)	Çin (n=530)	Kore (n=129)	USA (n=60)	Meksika (n=107)
Yorgunluk / Konstitüsyonel	27	-	-	34	43	78
Kilo kaybı	-	9	-	11	20	22
Kas-iskelet	6	5	-	-	53	53
Kladikasyon	13	-	25	21	90	29
Baş ağrısı	31	44	-	60	42	57
Görsel bozukluklar	6	12	10	20	30	8
Senkop / Baş dönmesi	40	26	14	36	35	13
Çarpıntı	23	19	-	23	10	43
Dispne	21	26	11	42	-	72
Karotodinia	21	-	-	2	32	-
Hipertansiyon	33	77	60	40	35	72
Üfürüm	-	35	58	37	80	94
Nabazanda azalma	62	-	37	55	60	96
Asimetrik kan basıncı	-	-	-	-	47	-

Fizik muayenede genellikle tek taraflı veya bilateral kan basıncının azalması ve tipik olarak iki kol arasında sistolik kan basıncı farkının 10 mmHg'dan fazla olması, periferik nabazanda azalma ya da kaybolma, kan basıncı ölçülememesi, üfürüm duyulması, trill, aort yetmezliği bulguları ve hipertansiyon saptanır. Damarda darlığa bağlı olarak gelişen üfürümler sıklıkla karotis, subklavyen ve abdominal aorta üzerinde duyulur. Aynı zamanda yapılan göz

muayenesinde arteriyo-venöz anastomoz, kapiller mikroanevrizma formasyonu, anterior iskemik nöropati, retinit gibi bulgular tespit edilebilir [14, 41].

2.1.4. Laboratuvar bulgular

TA tanısal ve spesifik bir laboratuvar testi şu an için mevcut değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), özellikle alevlenme dönemlerinde hastaların çoğunda yüksektir. Hastaneye ilk başvurularında genellikle; yüksek ESH, C-reaktif protein (CRP), gamaglobülinde artış, anemi, lökositoz gibi laboratuvar anormallikleri tespit edilir. ESH, CRP tedavi takibinde de kullanılır [42, 43]. Yapılan bir çalışmada, ESH normal ve klinik olarak sistemik bulgusu olmayan hastaların %60'ında yeni anjiografik değişiklikler, %44'ünde ise histolojik olarak aktif vasküler inflamasyon gözlenmiştir [1, 44]. Ancak vakaların yaklaşık %15 ile %20'sinde hastalık aktivitesi devam ettiği ve akut faz yüksekliği olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle IL-6, IL-18, matrix-metalloproteinaz (MMP) 2, 3, 9, monosit kemotaktik protein-1 ve RANTES markerlarının da hastalık aktivitesini gösterebileceğine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu verileri doğrulayıcı çalışmaların yapılması gerekmektedir [45, 46].

Pentraksin-3 (PTX3) düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, fakat bu verilerin doğrulanması gerekmektedir [47, 48]. Bir çalışmada PTX3, prednizolon tedavisinden etkilenmeyen en iyi ve tek biyomarker olduğu gösterilmiştir [48].

TA'lı hastalarda AECA arttığı, AECA titrelerinin ve VEGF düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir [28, 49, 50].

Türkiye’de sağlıklı kontrol grupları ile TA’lı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, plazma ghrelin düzeyi ile TA hastalık aktivitesi arasında negatif, leptin/ghrelin oranı ile hastalık aktivitesi arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [51].

2.1.5. Radyolojik görüntüleme

Konvansiyonel anjiyografi, TA tanı ve değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir; ancak invaziv bir yöntemdir ve hematoma, arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma, tromboz gibi komplikasyonları vardır. Bununla birlikte iyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast madde kullanımına bağlı nefrotoksisite riski nedeniyle çekinceler oluşturmaktadır. Ayrıca yaygın mural kalınlaşmanın olduğu, ancak luminal değişikliklerin gözlenmediği olgularda konvansiyonel anjiyografi normal olabilmektedir. Aynı zamanda anlık hastalık aktivitesi ile ilgili bilgi vermez.

Görüntüleme yöntemlerinde son yıllardaki ilerlemeler, sadece erken tanıya değil, aynı zamanda vasküler lezyonların ayrıntılı değerlendirmesine de imkan sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karotis ultrasonografi (USG) ve F-18 floro-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (F-18FDGPET) gibi görüntüleme testleri ile aktif inflamasyonun lokalizasyonunu değerlendirmek artık mümkündür [41].

BT sadece arteriyel stenozu veya dilatasyonu saptamak için değil, lezyonların yanı sıra aort duvarı kalınlığının ölçümü için de kullanılmaktadır.

Tüm aort ve boyun arterlerinin üç boyutlu rekonstrüksiyonu lezyonların araştırılmasında özellikle yararlıdır [41].

Kontrastlı görüntüleme sonrası, az kontrastlanan ödemli intimayı çevreleyen parlak medya ve adventisyanın oluşturduğu “çift halka” görüntüsü erken evre TA için tipik görüntüdür [52].

BT anjiyografi (BTA) aorta ve dallarını, pulmoner arterleri ve bazen koroner arterleri etkileyen; stenozlar, oklüzyonlar, anevrizmalar ve konsantrik arteriyel duvar kalınlaşmasını gösterebilir [53]. BTA arteriyel duvar lezyonları erken prestenotik fazda tespit edebilmekte ve TA'yı aterosklerozdan ayırt edebilmektedir [54]. BTA'nın TA hastalarında luminal değişiklikleri göstermede %93 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğu söylenebilir [55].

Ancak BT'de radyasyon varlığı, iyotlu kontrast madde kullanımı dezavantajdır ve BT'nin damar duvarı inflamasyonu görüntülemeye yeteri kadar duyarlı olmaması göz önünde bulundurulmalıdır [56].

Kontrastlı MRG ile mural kalınlaşma, ödem, dilatasyon, stenoz ve anevrizma formasyonu gibi TA'nın geç evre bulguları ortaya çıkmadan erken tanı imkanı artmaktadır [57]. Bu modalitenin non invaziv olması, iyotlu kontrast maddelerin ve iyonizan radyasyonun kullanılmaması gibi avantajları bulunmaktadır [41].

MR anjiyografinin (MRA) TA tanısı için sensitivitesi ve spesifitesi %100 olarak bulunmuştur [58].

TA aktivitesini belirlemede “lümen daralması, duvar kalınlığı ve kontrastlanmadan oluşan” MRG skorlama sisteminin non invaziv bir yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür [59].

F-18 FDG PET yöntemi TA’da aort ve ana dallarındaki inflamasyonun yerini ve şiddetini saptamayı sağlar. İsope ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MRA ve BTA ile stenoz veya dilatasyon tespit edilemeyen hastalarda F-18 FDG PET yöntemi ile lezyon tespit edilmiştir. Tanı için birçok çalışmada yüksek duyarlılık göstermesine rağmen, bu çalışmada düşük duyarlılık (%47) saptanmış ve klinik inflamatuvar belirteçler ile FDG18 tutulumu arasında korelasyon bulunamamıştır [41]. TA hastalık aktivitesinin klinik, laboratuvar değerlendirme, kesitsel görüntüleme ve anjiyografik bulguların kombinasyonu ile saptandığı bir çalışmada, PET-BT bulgularının duyarlılığının %92, özgüllüğünün %100 olduğu gösterilmiştir [60].

Karotis ultrasonografi non invaziv ve tekrarlama imkanı sunan bir modalitedir. TA’da sonografide majör bulgu, bazen “makarna işareti” olarak adlandırılabilen, internal ve/veya ana karotis arterlerin intimasında homojen, parlak ve konsantrik kalınlaşmadır [61].

2.1.6. Takayasu Arteritinde tanı

TA tanısı için yeterli sensitivite veya spesifiteye sahip altın standart görüntüleme veya laboratuvar testler bulunmamaktadır. Bu nedenle tanıda önemli gecikmeler olabilir [62]. Türkiye’de tanının ortalama 3 yıl geciktiği, hastalık başlangıcından 20-30 yıl sonra tanının konulabildiği olgular bildirilmiştir [3]. TA

tanısı; öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre konulur [62]. Bu bulgular eşliğinde tanı ve sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

TA tanısında Ishikawa'nın belirlediği ve daha sonra Sharma'nın revize ettiği kriterlerin yanı sıra, Amerikan Romatoloji Derneği'nde (ACR) 1990 yılında TA'lı olguları, diğer vaskülitlerden ayırt etmek için bu kriterleri geliştirmişlerdir. Tanıda kriterlerin birbirine kanıtlanmış üstünlüğü bulunamamıştır [63].



Tablo 2. 2. TA Sınıflandırma Kriterleri

Kriter	Açıklama
1. Hastalık başlangıç yaşı ≤ 40	Takayasu arteriti ile ilgili semptom veya bulguların ≤ 40 yaşta ortaya çıkması
2. Ekstremitelerde kladikasyo	Bir veya daha fazla ekstremitenin kaslarında, özellikle de üst ekstremitelerde, kullanım halinde yorgunluk veya rahatsızlığın oluşması veya kötüleşmesi
3. Azalmış brakial arter nabızı	Bir veya her iki brakial arter nabız pulsasyonunun azalması
4. > 10 mmHg kan basıncı farkı	Her iki koldan ölçülen sistolik kan basıncı arasında 10 mmHg'dan fazla fark olması
5. Subklavyen arter veya aorta üzerinde üfürüm	Oskültasyonla bir veya her iki subklavian arter veya abdominal aortada üfürüm duyulması
6. Arteriogram anormallik	Arterioskleroz, fibromuskuler displazi veya benzer nedenlere bağlı olmaksızın, tüm aorta, onun primer dalları veya proksimal üst veya alt ekstremitelerde büyük arterlerdeki arteriyografik daralma veya tıkanma; değişiklikler genelde fokal veya segmentaldir
Tanı için 3 veya daha fazla kriter karşılanmalıdır.	
3 veya fazla kriterin duyarlılığı %90,5, özgüllüğü %97,8.	

TA hastalık aktivitesinin belirlenmesinde 1994 yılında Kerr ve ark. tarafından belirlenen NIH (National Institute of Health) kriterleri geliştirilmiştir, iki veya daha fazla kriterin varlığı aktiviteyi göstermektedir [1]. Son yıllarda DEI-TAK (Disease Extent Index-Takayasu) [64], ITAS 2010 (The Indian Takayasu Clinical Activity Score) [65] gibi yeni aktivite kriterleri de kullanılmaktadır. NIH kriterlerinin aksine, DEI-TAK görüntüleme veya laboratuvar bulguları içermez ve kullanımı basittir. ITAS 2010, son 3 ayda ortaya çıkan yeni klinik bulguları değerlendirerek yeni aktif hastalığın kantitatif skoru olarak geliştirildi, ESH ve CRP de eklendi [62].

Tablo 2. 3. NIH (Kerr) TA Aktivite Kriterleri

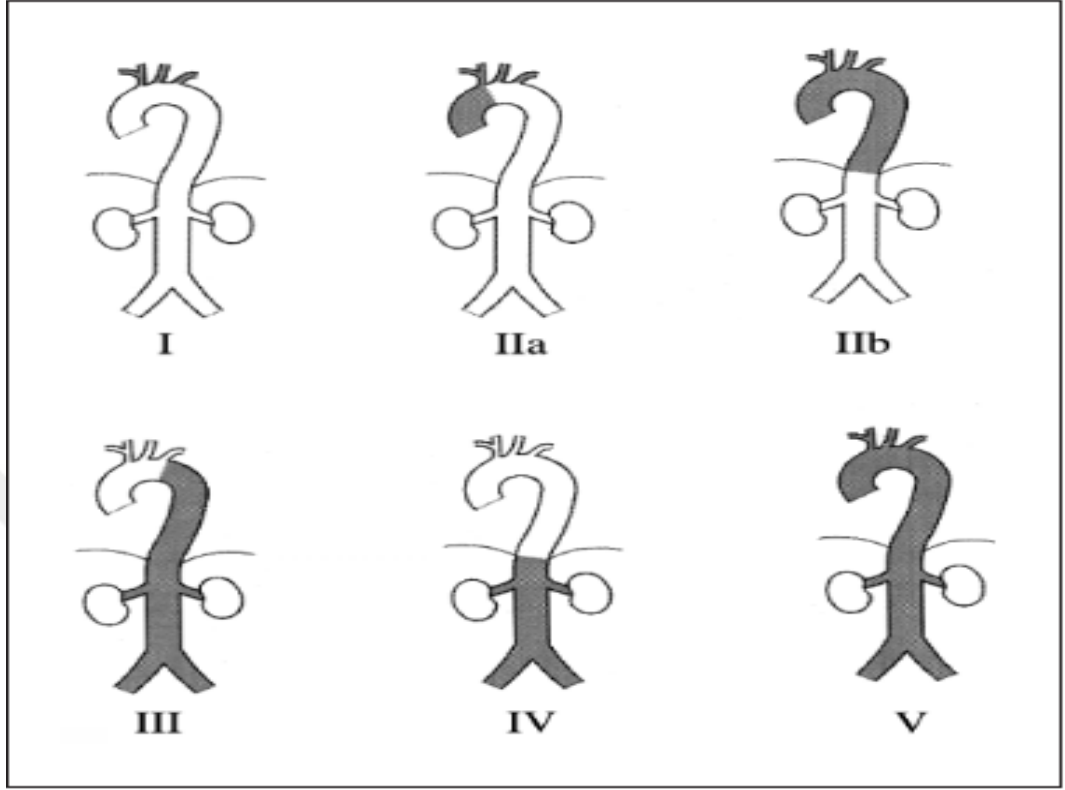
Sistemik bulgular (ateş, kas-iskelet sistemi bulgular vb.)
Artmış eritrosit sedimentasyon hızı
Vasküler iskemi ve inflamasyon bulguları (kladikasyo, karotis ağrısı, azalmış veya alınamayan nabız, üfürüm), üst veya alt ekstremitelerde veya her ikisinde asimetrik kan basıncı
Tipik anjiyografik bulgular

Aorta ve dallarının anatomik tutulum bölgesi ve yaygınlığına göre anjiyografik sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırma aynı zamanda klinik bulgular ve hastalık progresyonuyla koreledir. 1994 yılında Tokyo'daki Takayasu Konferansı'nda arteriyel tutulumu göre 6 arteriyografik durum belirlenmiştir.

Ayrıca koroner (C) ve pulmoner (P) arter tutulumları da bu sınıflamada belirtilmiştir [20].

Tablo 2. 4. TA Anjiyografik Sınıflandırma

Tip	Tutulum yeri
I	Aortik ark ve dalları
IIa	Çıkan aorta, aortik ark ve dalları
IIb	Çıkan aorta, aortik ark ve dalları, torasik inen aorta
III	Torasik inen aorta, abdominal aorta ve/veya renal arterler
IV	Abdominal aorta ve/veya renal arterler
V	IIb ve IV tiplerinin kombine özellikleri
C	Koroner arter tutulumu
P	Pulmoner arter tutulumu



Şekil 2. 1. TA'nın Anjiyografik Sınıflandırılması

2.1.7. TA tedavisi

2.1.7.1. Medikal tedavi

TA tedavisi; medikal, endovasküler ve cerrahi olarak 3 alt başlıkta toplanabilir. Tanı sırasında olguların yaklaşık %20'si asemptomatiktirler. Bu olguların düzenli izlenmesi, hastalıkları konusunda eğitilmeleri gerekir ve çoğunda tıbbi tedavi gerekmez. Geri kalan %80 olgu, tedavi gerektiren aktif hastalığa sahiptir. TA'nın tedavisinde en önemli sorun, hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir ölçü olmamasıdır. Hastada sıklıkla konstitusyonel yakınmalar, yeni veya ilerleyici vasküler iskemi bulgular, ESH ve CRP gibi akut

faz yanıtlarının yüksekliği, düşük hemoglobin değeri ve yeni veya ilerleyici anjiografik değişiklikler durumunda hastalığın aktif olduğu düşünülür.

TA tedavisinde kan basıncı kontrolü önemlidir. Kan basıncı izleminin doğru izlenebilmesi arter daralması olmayan bir ekstremiteden yapılmalıdır.

TA tedavisi sırasında yaygın kullanılan kortikosteroidlerin (KS) yol açabildiği hiperglisemi, hiperlipidemi, ateroskleroz, osteoporoz ve benzeri yan etkilere karşı da önlem alınmalı, bunlara yönelik uygun tedaviler verilmelidir [17].

Seyahi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TA olgularındaki aterosklerotik plak sıklığının en az SLE olguları kadar yüksek olduğu gösterilmiştir [66].

EULAR (European League Against Rheumatism) sadece dev hücreli arterit için antiagregan tedavisinin önemini vurgulamıştır. Ne yazık ki, TA için antiagregan tedavi ile ilgili yeteri kadar veri yoktur. Bununla birlikte, TA ve dev hücreli vaskülit patogenezlerinin benzer olduğu ve TA'da da endotel hasarı ve disfonksiyonu gelişebildiği için, antiagregan tedavisi verilmesi akılcı olabilir. Yeterli veri olmasa da mevcut bilgiler ışığında tüm TA hastalarında, lipid düzeyinden bağımsız olarak statin ve düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir [67].

Standart TA tedavisinde, özellikle aktif hastalık durumunda ilk seçilmesi gereken ajan yüksek doz (1 mg/kg günde bir kere veya bölünmüş dozda 2 kez) prednizolon veya eşdeğeridir [17]. Glukokortikoidler sistemik belirtileri etkin bir şekilde baskılar ve genellikle TA'nın ilerlemesini durdurur. Normokromik anemi

ve yükselmiş akut faz reaktanları da normale döner [43]. Arteriyel stenoz ve erken fazda iskemik belirtiler düzelebilir. Bununla birlikte damarda fibröz doku oluştuğunda veya tromboz oluştuğunda vasküler cevap düşer.

Belirti ve biyomarkerlarda düzelme hızına bağlı olarak haftalar-aylar içerisinde kademeli olarak doz azaltılır. Yüksek doz KS tedavisine yanıt çoğunlukla iyidir, fakat KS dozunun yavaşça azaltılması sürecinde hastalık yeniden alevlenebilir. Diğer yandan, klasik yan etkiler nedeniyle KS tedavisinin uzun süre yüksek dozda verilmesi sorun yaratır. Bu nedenle, birçok klinisyen KS dozunun daha kolay düşürülebilmesi için, KS tedavisi ile birlikte veya KS dozunun azaltılma aşamasında metotreksat veya azatioprin gibi bir ajan devreye sokmaktadır [17].

Hoffman ve ark. tarafından yapılan bir açık çalışmada 16 TA'lı olguya ortalama 17,1 mg/hafta dozunda metotreksat (MTX) kullanılmıştır. KS+MTX kombinasyonu ile 16 olgunun 13'ünde (%81) remisyon sağlanmıştır ve 8 olgu (%50) ortalama 1,5 yıl remisyonda kalmıştır [68].

TA tedavisinde kullanılan immunsupresif ilaçların prototipi MTX'tir. Çoğu hastada remisyon sağlanması, daha az toksisite, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir ilaç olması nedeniyle birçok hekim tarafından ilk seçenek olarak görülmektedir [17].

Türkiye'de yapılan bir açık çalışmada yaşları 12 ile 17 yıl arasında değişen 6 TA olgusunda (K/E:4/2), KS'ye ek olarak verilen MTX veya siklofosfamid'in (CYP) etkinliği değerlendirilmiştir. Çocukluk çağında hafif seyirli TA olgularında

doğrudan MTX kullanmanın, daha ağır seyirli TA olgularında ise CYP ile 12 haftalık indüksiyon tedavisi sonrasında MTX ile idamenin etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir [69]. Ancak TA tedavisinde MTX'in etkinliği gösteren çalışmalar güç bakımından yeterli değildir ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

CYP, sistemik vaskülitlerin diğer birçok formunda sıklıkla kullanılmaktadır, ancak TA'da deneyim sınırlıdır. Bir olgu sunumundaki öneriye göre bunun MTX kadar etkili olmayabileceğidir [70].

Leflunomid ile yapılan açık bir çalışmada glukokortikoidler ve diğer immünosupresif ajanlarla konvansiyonel tedaviye dirençli olan TA'lı 15 hastanın 12'sinde olumlu bir cevap bildirilmiştir. Dokuz aylık takip süresinin sonunda hastalık aktivitesi skorlarında, akut faz reaktanlarında ve glukokortikoid kullanımında belirgin bir azalma belirtilmiştir. İki hastanın klinik kriterlere göre remisyona girmesine rağmen yeni anjiyografik lezyonları görülmüştür [71].

Mikofenolat mofetili (MMF) TA tedavisinde güvenilir ve etkili bir steroid koruyucu ilaç olarak destekleyen sınırlı veri bulunmaktadır [72, 73].

TA'lı 21 hastanın gözlemsel çalışmasında ortalama 9,6 ay takip edilmiş, 20 hastada hastalık aktivitesinde düzelme gösterilmiştir [73]. Hastaların tamamında eş zamanlı steroid gerekli olmakla birlikte, izlemde steroid dozunda belirgin bir düşüş tespit edilmiştir [72, 73].

Tocilizumab ile tedavi edilen Dev Hücreli Arteritli çok sayıda vakada fayda sağladığı gösterilmiş olup, en az sekiz TA hastada da yararlar bildirilmiştir [74-78].

Bir açık çalışmada daha önce hiç immunsupre tedavi almamış 65 Hintli hastaya bir yıl boyunca 2 mg/kg/gün dozunda azatioprin (AZA) ile birlikte KS tedavisi verilmiş ve tedavi öncesi ve sonrası akut faz yanıtları ve anjiyografi bulguları karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında akut faz yanıtlarında istatistiksel anlamlı düşme saptanmış ve anjiyografik olarak yeni damar lezyonu saptanmamıştır. Bu çalışmada immunsupresif tedavi iyi tolere edilmiş ve herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmemiştir [79].

2004 yılında Hoffman ve ark. tarafından [68] açık bir çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır. Bu çalışmaya üç merkezden, hastalığı aktif seyreden ve nüksler yapan toplam 15 TA olgusu alınmıştır. Medyan hastalık süresi 6 yıl olan bu TA olgularının 2 tanesinde sadece KS tedavisi, kalan 13 tanesinde ise KS tedavisine ek olarak çeşitli immunsupresif ajanlar (13 olguda MTX, 6 olguda CYP, 3 olguda MMF, 3 olguda AZA, 2 olguda siklosporin (CSA), 2 olguda takrolimus) verilmiştir. Olguların 8 tanesi en az iki farklı immunsupresif ajan kullanmıştır. Bu olgularda anti-TNF tedavisi öncesinde remisyonu sürdürmek amacıyla verilmek zorunda kalınan medyan günlük prednison dozu 20 mg olarak bildirilmiştir. Açık çalışmaya alınan bu 15 hastanın 7 tanesine etanercept (haftada 2 kez 25 mg cilt altı) ve 8 tanesine infliksimab klasik şemayla başlangıçta 3-5 mg/kg dozunda haftada 2 kez 6 hafta, daha sonra her 4-8 haftada 1 kez verilmiştir. On beş olgunun on tanesinde anti-TNF tedavisi ile tam remisyona ulaşılmış ve KS tedavisi olmaksızın bu remisyona 1-3,3 yıl sürmüştür. Dört olguda kısmi remisyona gelişmiştir ve KS gereksinimi %50 azalmıştır [68]. Yine, aynı grubun 2008 yılında yayınladıkları açık bir çalışmada; 25 refrakter hastanın büyük bir kısmında

remisyon (%60 tam remisyon, %28 parsiyel) sağlandığı, steroid dozunun azaltıldığı, hatta kesildiği bildirilmiştir [80].

2.1.7.2. Cerrahi ve endovasküler tedavi

Perkütan translüminal anjiyoplasti veya bypass greftleri, geç geri dönüşümsüz arteriyal stenoz oluştuğunda ve belirgin iskemik belirtiler ortaya çıktığı zaman düşünülebilir.

Anjiyoplasti, lezyonlar kateter temelli tedaviye uygun olduğunda tercih edilir. Kısa segment ve fokal lezyonlarda çok etkili ve iyi sonuçlar alınan bir yöntemdir [34, 81, 82]. Aktif inflamasyon olan segmente yapılan stentli veya stentsiz anjioplasti sonrası restenoz gelişebilmektedir [83, 84].

Min P-K ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TA'da oklüziv arteriyel hastalığın tedavisinde uygulanan endovasküler girişimin, ancak hastalık aktivitesi immunsupresif tedavi ile ciddi olarak kontrol altına alındığında güvenli ve etkili olabildiği bildirilmiştir [85].

Cerrahi tedavi, özellikle belirgin iskemi oluşturan vasküler lezyonların tedavisinde uygulanır; serebral hipoperfüzyon, renovasküler hipertansiyon, ekstremité kladikasyonu, anevrizma tamiri veya valvüler yetmezlik en önemli endikasyonları oluşturur. Uzun segment stenoz ve oklüzyonlarında önerilen tedavi şekli bypass cerrahisidir. Hem endovasküler girişim, hem de cerrahi tedavi restenoz, tromboz, anastomoz başarısızlığı, infeksiyon gibi inflamasyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle aktif dönemde uygulanmayıp inaktif dönemde uygulanmalıdır [1].

2.1.8. Prognoz

TA zaman içerisinde aktivitesi değişebilen, ciddi alevlenmeler, remisyon, hafif aktivasyonlar veya hastalığın tamamen ortadan kaybolması şeklinde izlenebilen vasküler bir hastalıktır. Vasküler tutulum kısa dönemde iyi prognozlu olsa da, uzun dönemde progresiftir. Birçok izlem çalışmasında 5 yıllık sağ kalım %80-90 olarak rapor edilmiştir [34, 86, 87].

Prognostik faktörleri araştıran bir çalışmada, hastalık prognozunu belirleyen en önemli iki faktör; komplikasyonların olması (retinopati, hipertansiyon, anevrizma, aort yetmezliği), hastalık progresyonunun devam etmesi olarak bulunmuştur. 15 yıllık sağ kalım; komplikasyonu olanlarda ve olmayanlarda sırasıyla %66 ve %96, progresif seyir gösterenle göstermeyende, sırasıyla %68 ve %93 şeklinde rapor edilmiştir. Hem majör komplikasyonu olup, hem de progresif seyir gösterenlerde 15 yıllık sağ kalım %43 rapor edilmiştir [82].

Cerrahi revaskülarizasyona gerektiren 106 Japon hasta ortalama 19,8 yıl izlenmiştir. Hastaneden taburculukta hayatta kalma oranı yüzde 89; 20 yıllık genel sağ kalım oranı %73,5 bildirilmiştir. TA hastalar komplikasyonun gelişimi açısından hayat boyu izlenmelidir [88].

2.2. SPONDİLOARTROPATİLER

Spondiloartropatiler (SpA); ortak genetik, epidemiyolojik, klinik ve radyolojik belirtilere sahip; öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan eklem belirtileri yanı sıra, eklem dışı organ tutuluşuna neden olan heterojen bir hastalık grubudur [40].

Aksiyal eklemlerde inflamasyon (özellikle sakroiliak eklemler ve omurgada) ve entezit (ligaman veya tendonların kemiğe yapışma yerlerinin inflamasyonu), asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremitede), daktilit (sosis parmak) en belirgin özelliklerdendir. Ek olarak genital bölge, deri ve deri eklerinin lezyonlarının, gözlerin ve bağırsağın inflamasyonunun, ve önceki ya da devam etmekte olan bir enfeksiyon hastalığının bu tabloya eşlik etmesi, pozitif aile öyküsü, artmış akut faz reaktanları sayılabilir. Ortak bir diğer özellik ise HLA-B27 olarak adlandırılan bir insan lökosit antijeni ile kuvvetli ilişkileridir [89].

SpA ailesi eklem tutulumunun ağırlıklı olarak aksiyal veya periferik olarak dağılımına göre sınıflandırılabilir ve şu üyelerden oluşur:

- Ankilozan spondilit
- Non-radyografik aksiyal SpA (nr-axSpA)
- Periferik SpA
- Psöriazis veya Psöriatik artrit ilişkili SpA
- Crohn ve Ülseratif kolit ilişkili SpA
- Reaktif artrit
- Juvenil başlangıçlı SpA
- Undifferansiyel (sınıflandırılmamış) SpA

SpA'nın bu kategorilere ayrılma nedenleri hem tarihi hem de pratiktir, ancak her kategori ayrı bir varlığı temsil etmez ve klinik, laboratuvar ve

görüntüleme bulguları çakışabilir. Herhangi bir tip SpA formundan şüphelenilen hastalar için tanı ve tedavi yaklaşımları da genellikle benzerdir [90, 91].

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)'nun ortak özellikleri birleştiren sınıflama kriterleri 1991'de yayınlanmıştır [92]:

Tablo 2. 5. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Sınıflama Kriterleri

İnflamatuvar Bel Ağrısı veya **Sinovit** (alt ekstremitte eklemlerinde veya asimetrik)

Ek olarak aşağıdakilerden bir tanesinin varlığı

- Entezit (topuk)
 - Pozitif aile öyküsü
 - Psöriazis
 - Crohn hastalığı, Ülseratif kolit
 - Artitin başlangıcından bir ay öncesinde veya akut diyare
 - Yer değiştiren gluteal ağrı
 - Sakroiliit
-

SpA prevalansında dünya çapında rapor edilen ülkede veya bölgede genetik geçmişe bağlı olarak ve bir dereceye kadar da araştırmacıların kullandığı kriterlere göre önemli farklılıklar vardır. Ankilozan spondilit (AS) prevelansı, (HLA-B27 arka plan prevalansına bağlı olarak) Avrupa'da %0,12-1,0; Asya'da %0,17; Latin Amerika'da %0,1 ve Afrika'da %0,07 bildirilmiştir. Tüm aksiyal SpA grubunun prevalansının tek başına AS'den iki ila üç kat daha yüksek olarak tahmin edilmiştir [93, 94]. Amerika Birleşik Devletleri'nde aksiyal SpA'nın tahmini prevalansı 2010 nüfus anket sonuçlarına göre yaklaşık %1,0-1,4 arasında

tespit edilmiştir [95]. AS ve nr-axSpA'nın en sık görülen tipleridir. Birleşik Devletlerde, her birinin yaklaşık %0,35'lik bir prevalansı vardır [96].

2.2.1. Etiyopatogenez

Bu başlıkta daha çok bilindiği için özellikle AS patogenezine odaklanılmıştır. SpA ailesinin diğer üyelerinin, özellikle nr-axSpA'nın patogenezi, AS'nin patogenezi ile yakından ilişkilidir [97].

SpA patogenezinde bazı unsurlar önemlidir. Bu unsurlar, bağırsak mikrobiyomu, doğal lenfoid hücreler ve genetik zemindir. Patolojik alanlardaki majör mediatörler TNF-alfa, IL-17 ve IL-17A'dır.

En büyük tek genetik katkı, HLA-B27 geninden gelmektedir, ancak HLA olmayan genler ve diğerleri de bu genetik katkıya dahil edilebilir.

Entezis alanlarında paradoksal olarak iki farklı süreç ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon bazen bir yandan kemik yıkımına (osteoklastik süreç) neden olurken, diğer yandan da aynı inflamasyon sindesmofitler (osteoblastik süreç) oluşturup yeni kemik yapımı ile de sonuçlanabilir. En kötüsü, yeni kemik oluşumu tüm vertebral sütunu sert bambu kamışı bir omurgaya dönüştürebilir. SpA patogenezinin kapsamlı bir hipotezi, hem inflamatuvar osteoklastik hem de osteoblastik süreçleri ele almalıdır [97].

2.2.1.1. Klinik gözlemlerle ilgili proinflamator mediatörler

Siklooksijenaz (COX), TNF-alfa ve IL-17, SpA patogenezinde rol oynadığı gösterilen mediatörlerdir. Klinik çalışmalar, hedefe yönelik tedavilerin etkinliğine dayalı olarak tasarlanmıştır.

- COX, (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tarafından COX inhibisyonu) SpA'lı bazı hastalarda hastalık aktivitesini kontrol etmede çok etkilidir. Bunun muhtemel nedeni, COX enzimlerin proinflamatuvar bileşiklerinin prostaglandinlerin üretimi için gerekli olmasıdır [98].
- TNF'nin kendisi bir pleiotropik sitokin ve bir dizi inflamatuvar mediatörün güçlü bir indükleyicisidir [99]. IL-17 çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir [100] ve TNF-alfa gibi, aynı zamanda mediatör ailesi için bir orkestratördür. Bununla birlikte, IL-17 tek başına güçlü bir inflamatuvar indükleyici değildir. IL-17, TNF-alfa dahil olmak üzere bir dizi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler, sinerjize eder ve IL-17'nin üretimini ve etkilerini geliştirmek için bir pozitif geri besleme döngüsünde hareket eder. Bu etkileşimlerin bir sonucu olarak, IL-17, TNF-alfa kadar güçlü bir klinik etki yaratır [101, 102].
- IL 22 ve IL 23 ile IL-17' nin etkileşimleri; SpA'da IL-17, IL-23 ve IL-22 birlikte bir sitokin ekseninin birer parçası olarak düşünülmelidir. IL-23, IL-17 hücrelerinin farklılaşmasından ve stabilize edilmesinden, inflamasyon azaldıktan sonra osteogenezi indükleyen IL-22'den sorumludur. Her üç bileşen de SpA için gerekli kabul edilir [103].

Patogenezi incelemenin amacı, daha iyi tedavi sağlamaktır. Klinik denemelerden elde edilen gözlemlere göre; bu üç hedefe özgü terapötik ajan sınıfının, en azından bazı SpA hastalarında etkili, hastalıktaki kritik parçaların tanımlanmasına önemli katkıları olmuştur.

2.2.1.2. Bağırsak mikrobiyemi, bağırsak mukozası ve IL-23

2.2.1.2.1. Mukozal lezyonların varlığı

Bağırsak mikrobiyomunun, SpA dahil birçok inflamatuvar artrit patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Normalde mikrobiyom, bağırsak epitel ve bağırsak vasküler bariyeri ile konakçıdan ayrılır [104]. Ancak, bariyer tamamen bozulduğunda, mikroplar sistemik immün bir yanıtı başlatabilirler [105].

SpA'lı hastalarda bağırsak mukozasındaki lezyonlar ilk olarak 1980'lerde ortaya konmuştur [106]. Patogenezinde mukozal lezyonların rolünü destekleyen ek kanıtlar vardır [107, 108]:

- SpA'lı hastaların yaklaşık üçte ikisinde ileokolonoskopi ile subklinik akut veya kronik intestinal inflamasyonun ve bağırsak epitelinde fonksiyonel bozulmaların gösterilmesi
- SpA hastalık aktivite göstergesi olan kronik bağırsak inflamasyonun MRG ile gösterilen inflamasyonla korele olması
- AS ve Crohn hastalığı arasındaki ortak genlerin varlığı
- Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan hastaların %4 ila %10'unda AS varlığı
- İnflamatuvar bel ağrısı olmayan Crohn hastaların önemli bir kısmında düz radyografiler ile tespit edilebilen sakroiliit bulgularıdır.

2.2.1.2.2. SpA-spesifik bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak mukozal bariyerlerin hasarı

Genetik ve diğer faktörlerden etkilenen bağırsak mikrobiyomunun yapısı, Romatoid artrit (RA) ilişkili SpA ve sağlıklı bireylerde meydana gelen SpA da

farklılık gösterir. Hem insan hem de hayvan modellerindeki birçok kanıt, bağırsak mikrobiyomunun, SpA'lı birçok hastada inflamasyona yol açan olaylar zincirinde öncü bir rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Bağırsak mikrobiyomunun SpA'nın gelişimi için gerekli olduğunun en güçlü kanıtı hayvan modellerine dayanmaktadır. Bu modellerde, sıçanlar ve fareler, olağan laboratuvar ortamında buldukları zaman SpA benzeri klinik ve patolojik özellikler geliştirirken; steril bir ortamda yetiştirildiğinde ise, bu tür özellikler geliştirilemezler ve bu hayvanlar steril ortamdan çıkarıldıklarında SpA benzeri özellikler yine geliştirirler [109].

İnsan bağırsağındaki mikrobiyal hücrelerdeki muazzam çeşitlilik, coğrafya, etnik köken, yaş, cinsiyet ve diyet gibi birçok faktörden etkilenir [110, 111]. İleal ve kolonik mikrobiyal örneklerinden oluşan az sayıda insan bağırsak mikrobiyomu üzerinde yapılan çalışmalar, SpA ve kontrol grubu hastalar arasında fark olduğunu göstermektedir, bundan dolayı bağırsak mikrobiyomunun SpA'dan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [112, 113].

AS'deki en büyük bağırsak mikrobiyota çalışması dışkı örneklerinin analizine dayanmaktadır. SpA'lı 96, RA'lı 32 ve sağlıklı 71 kişiden oluşan bu çalışma, SpA ve RA hastalarının mikrobiyota bileşiminin sağlıklı kontrollerden, SpA hastalarının da RA hastalarından farklı olduğunu göstermiştir [114].

2.2.1.2.3. Bağırsak mikrobiyotası tarafından IL-23 indüksiyonu

Bağırsak epitel yapısının ve fonksiyonel bütünlüğünün kaybı, mikrobiyota veya onların metabolitlerinin sistemik dolaşıma geçişine neden olur. İlk savunma hattı olan makrofajlar SpA'lı bireylerin bağırsağındaki bu mikropları polarize edip

barındırırken, IL-23 ise, hastalığa aracılık edebilen T-yardımcı 17 (Th17) hücrelerini ve doğal lenfoid hücreleri (ILC'ler) aktive eder.

Aktif CD4 pozitif hücrelerin bir alt kümesi olan Th17 hücreleri, IL-17, TNF-alfa ve diğer sitokinlerin üretir ve böylece inflamasyon artar. ILC'ler timusdan üretilen bir lenfoid hücre tipidir. ILC'ler, T-hücre reseptörleri tarafından yeniden düzenlenmezler ve major histokompatibilite sisteminden bağımsız antijenlere yanıt verirler [115].

SpA'da yer alan özel ILC'ler, IL-23 (IL-23R) için reseptörleri olup, IL-17 ve IL-22'yi serbest bırakabilirler. Bu tip ILC, ILC3 hücreleri olarak adlandırılan bir alt küme olarak belirlenmiştir. ILC3 hücreleri entezitin mediatörü olma potansiyeline sahiptir [116, 117].

2.2.1.2.4. Grup 3 doğal lenfoid hücrelerin potansiyel rolleri

Doğal lenfoid hücrelerin ILC3 alt kümesinin, bağırsak ve kas-iskelet doku bölgeleri arasında bir bağlantı hizmeti gördüğü düşünülmektedir. AS hastaların bağırsağındaki ILC3, bir homing reseptörü olarak işlev görebilen alfa-4/beta-7 integrinini eksprese eder. Bu integrin ligandı, AS'li hastalarda, bağırsak ve kemik iliğinin yüksek endotelial venüllerinde (HEV) kuvvetle eksprese MADCAM1'dir (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule). AS'li hastalarda bağırsak kaynaklı ILC3'ün sistemik dolaşıma geçmesi ve bu integrin-ligandın kemik iliği, periferik eklemler ve entezislere doğru etkileşiminin burdan yönelmesi beklenir [118].

2.2.1.2.5. IL-23'nin olası rolü

Çeşitli kanıtlar, IL-23'ün AS'nin patogeneğinde olası bir rolü, bu sürecin başladığı potansiyel bir alanın bağırsaklar olduğunu destekleyecek şekilde birleşmişlerdir [118, 119]. Örnek olarak:

- IL-23R, AS'nin gelişimi ile ilişkili genlerden biridir.
- AS ilişkili majör gen olan HLA-B27, IL-23'ün aktivasyonunu en az iki yolla indükleyebilir.
- IL-23, AS hastalarının ileumundaki mikroskopik mukozal lezyonlarda, özellikle Paneth hücreleri ve bağırsak epitelyumunun monosit benzeri hücrelerini infiltre ederek eksprese edilir.
- AS hastaların serumlarında IL-23 seviyesi artmıştır.
- IL-23 üreten hücreler, AS hastaların faset eklemlerinde ve vertebraların interspinöz ligamentinde tanımlanmıştır.
- IL-23, Th17 hücrelerinin olgunlaşması ve doğal lenfoid hücrelerin ILC3 alt kümesi için gereklidir. Bu hücreler, AS'de hastalık aktivitesinin ana mediatörleri olan IL-17 ve TNF-alfa üretirler. IL-17'nin önemini secukinumabın (AS tedavisinde kullanılan bir anti-IL-17 antikoru) klinik etkinliği desteklemektedir.
- Bir fare modelinde IL-23'ün aşırı ekspresyonu, entezislerde hem erozyona hem de yeni kemik oluşumuna neden gösterilmiştir.

2.2.1.3. Genetik faktörler

AS'ye yatkınlıkta genetik faktörler çok büyük öneme sahiptir. AS'li hastaların birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında hastalığın gelişme riski önemli ölçüde artmıştır (sırasıyla rölatif riskler 94, 25 ve 4) [120].

2.2.1.3.1. HLA-B27'nin rolü

Çoğu etnik grupta HLA-B27, AS'li hastaların yaklaşık %80 ila %95'inde mevcuttur ve AS patogenezinde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. En az 100 HLA-B27 alt tipi tanımlanmıştır; bu alt tipler arasındaki farklar, AS'nin de dahil olduğu SpA ile ilişkiyi etkiler [121-123]. En sık alt tipler HLA-B2705 ve HLA-B2704'tür [124-126]. Sadece HLA-B2706 ve HLA-B2709'un SpA ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir [127-129]. SpA'nın patogenezinin en erken moleküler belirteci olan HLA-B27, çalışmaların yoğun hedefi olmuştur. Tatmin edici bir sonuca henüz ulaşılmamış olsa da buna rağmen, HLA-B27 molekülünün tüm hücre içi süreçlerinin göz önüne alınması gerektiği açıktır [130-132].

2.2.1.3.1.1. HLA-B27'nin klasik (standart) yapısı

Bazı özellikler HLA-B27'yi diğer HLA sınıf I moleküllerinden ayırır; bu özellikler bazı hipotezlere göre hastalık duyarlılığı ile ilişkili olabilir. Klasik yapının diğer HLA sınıf I molekülleri ile ortak özellikleri [133-136]:

- HLA sınıf I molekülü, beta-2 mikroglobulin ile nonkovalan şekilde kompleks haline getirilmiş 45 kD'lik bir polimorfik ağır zincirden oluşur.

- Ağır zincir, üç bölgeden oluşur. İlk iki bölge (alfa-1 ve alfa-2), birlikte iki antiparalel sarmal oluştururlar; üçüncü bölge ise, alfa-3 ve beta-2 mikroglobulinden oluşan bir kompleksten oluşur.
- Genellikle 8 ila 11 aminoasit uzunluğundaki antijenik bir peptit, platformun içinde kalmaktadır. Bu peptitler, endojen proteinlerden ve hücreleri istila eden virüs ve bakterilerin proteinlerinden elde edilir.

HLA-B27'yi diğer HLA sınıf I moleküllerinden ayıran özellikler şunlardır [133-135]:

- HLA-B27 ile bağlantılı çoğu antijenik peptit, ikinci kalıntı olarak arjinin içerir.
- Kalıntı 67'de eşlenmemiş bir sistein varlığı (Cys67); bu eşsiz özellik, serbest ağır zincirlerin homodimerlerinin ve oligomerlerinin oluşumuna izin verir.

HLA-B allellerinin fizyolojik fonksiyonu, CD8+T lenfositleri için hedef hücreler ilgili T hücresi reseptörlerine peptitler sunmak olduğundan, SpA için tercih edilen hipotez "artritogenik peptit hipotezi"dir. Belirli HLA-B27'ye özgü CD8+T lenfositlerin (sitotoksik T lenfositler) T-hücre reseptörlerinin peptitlerine çok benzeyen belirli mikrobiyal peptitlerin bulunduğunu kabul eder. Bu T lenfositlerin HLA-B27 peptit kompleksleri ile reaktivitesi, daha sonra otoreaktivite ve otoimmün hastalığa yol açacaktır [130-132].

Bununla birlikte, herhangi tatmin edici bir peptit keşfedilmemiştir. Ek olarak, CD8+T hücrelerinin olmadığı HLA-B27 pozitif sıçanlarda artrit gelişimi bu hipoteze ilişkin soruları artırmaktadır [125].

2.2.1.3.1.2. HLA-B27 serbest ağır zincirler

HLA-B27, beta-2 mikroglobulin olmaksızın iki ağır zincirin bir dimeri olarak da bulunabilir [137-139] ve bu proteinler SpA'nın patogenezine katkıda bulunabilir. Bu dimerler SpA hastalarının bağırsak ve sinovyumunda bulunurlar. Antijen sunan hücrelerin varlığında IL-23 reseptör pozitif T hücrelerini uyarmak için IL-17 üretirler [103].

2.2.1.3.1.3. HLA-B27 yanlış katlanması ve otofaji

HLA-B27'nin SpA ile ilişkisini açıklayan yanlış katlanma hipotezi, HLA-B27'ye özgü moleküler biyogenezin bir özelliğine dayanmaktadır. Yanlış protein katlanması nedeniyle HLA-B27, hücrenin yüzeyine ulaşmadan önce SpA'yı indüklemeye başlayabilir. HLA-B27 yanlış katlanma hipotezi aşağıdaki gibi özetlenebilir [140, 141]:

- Olgun HLA-B27, üç farklı bileşene sahip bir kuaterner yapıya sahiptir. Endoplazmik retikulumdaki bir doğrusal yapıdan monte edilir ve katlanır.
- Birçok nedenden ötürü 67. pozisyonundaki sistein kalıntısı dahil olmak üzere, HLA-B27'nin katlanma işlemi diğer HLA allellerine göre daha yavaştır.

- Yanlış katlanmış HLA-B27 proteinleri (henüz standart olgun sınıf I konformasyonunda olmayanlar) endoplazmik retikulumda birikir.
- Bu, otofaji ve IL-23/IL-17 yolunun aktive eden bir yanlış katlanma sürecine yol açabilir. Alternatif olarak yanlış katlama, IL-23/IL-17 yolunu da aktive edebilen endoplazmik retikulum katlanmamış protein tepkisi (ERUPR) olarak adlandırılan başka bir işleme yol açabilir.
- Bununla birlikte, HLA-B27 ile aktive olan ERUPR'nin AS hastalarında var olduğuna dair ikna edici kanıt yoktur. HLA-B27'nin yanlış katlanmasının sadece otofajiye yol açması daha olası olup, bu otofaji IL-23/IL-17 yolağını aktive eder. Otofajiye uğrayan hücreler, bağırsak epitel tabakasındaki Paneth hücreleridir [142, 143].

2.2.1.3.2. HLA olmayan genler

SpA patogenezinde önemli olabilecek HLA-B27 olmayan genler, neredeyse sadece AS'li hastalarda araştırılmıştır ve MHC olmayan genlerin hastalık duyarlılığında önemli olduğu ileri sürülmüştür. 2010'dan bu yana, çeşitli Avrupalı ve Çinli populasyonunda çok sayıda genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) gerçekleştirilmiştir [144-147]. Bu çalışmalarda en az 113 genetik varyant tespit edilmiştir. Kalıtsal riskin yaklaşık %20'si MHC (en büyük katkısı HLA-B27'nin yaptığı) ve %7'sinin de MHC olmayan varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir [148-154]. Tüm bu MHC olmayan genlerin AS kalıtılabilirliğine toplam katkısı nispeten küçük olsa da, bu ilişkiler AS'nin

patogenezi hakkında ipuçları vermektedir. Ek olarak, bunların önemi gen-gen etkileşimi ile güçlendirilebilir [155].

AS'ye neden olan bu MHC olmayan genler, birkaç fonksiyonel kategoride gruplandırılabilir:

IL-23 / IL-17 yolu: AS ile ilişkili bir grup gen, hastalıktaki IL-23/IL-17 yolunun rolüne dair kanıt sağlamaktadır. IL-23R sinyal yoluna dahil olan IL-23 reseptörü (IL-23R), tirozin kinaz 2 (TYK2), STAT3'ün (signal transducer and activator of transcription) genlerle ilişkileri GWAS'da tanımlanmıştır.

Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1 ve 2 (ERAP1 ve ERAP2): AS ile ilgili genleri kodlayan iki endoplazmik retikulum aminopeptidazı, ERAP1 ve ERAP2 olarak adlandırılır. Bu genler, AS riskini artırabilir. Bu iki enzim, antijen sunumu için HLA sınıf I moleküllerine (HLA-B27 gibi) eklenen peptitlerin kırılması ve yok edilmesinin yanı sıra jenerasyonundan da sorumludur [156]. ERAP1 ve ERAP2'nin SpA'daki gerçek önemi hala tam olarak açık değildir [103].

TNF gen ailesi: Lenfotoksin beta reseptörü (LTBR) ve tümör nekroz faktörü reseptörü 1 (TNFRSF1A) dahil olmak üzere ek bir grup genin varlığı, hastalık aktivitesinde tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'nın rolüne ek destek sağlar [148].

T lenfosit aktivasyonu ve farklılaşması: AS'nin CD4+ veya CD8+ T lenfositlerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını modüle eden genlerle ilişkisi, hastalık yollarında bu hücrelerin rolünü desteklemektedir.

İnflamatuvar ve immün aracılı bağırsak hastalığıyla ilgili genler: Crohn hastalığı, Ülseratif kolit ve Çölyak hastalığında 65 ortak genin varlığı, AS'in inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile birlikteliğini ve AS'de subklinik bağırsak hastalığın varlığını açıklayabilir [149].

2.2.2. Spondiloartrit sınıflandırması

SpA sınıflandırma kriterleri epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve klinik uygulamada tek tanı aracı olarak kullanımı yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildir [157].

ASAS tarafından geliştirilen sınıflandırma kriterleri geniş ölçüde kapsayıcıdır, yaygın kullanılır, aynı zamanda aksiyal ve periferik SpA ayırımına da olanak verir. ASAS kriterleri büyük ölçüde, ESSG kriterleri ve Amor kriterleri de dahil olmak üzere eski sınıflandırma kriterlerinin yerini almıştır [92, 158, 159].

ASAS tarafından 2009'da aksiyal SpA sınıflandırma kriterleri [160] ve 2011'de periferik SpA sınıflandırma kriterleri yayınlandı [161].

Tablo 2. 6. ASAS Aksiyal SpA Sınıflandırma Kriterleri

Bel ağrısı süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalarda		
Görüntülemelerde sakroiliit* artı ≥ 1 SpA bulgusu	VEYA	HLA-B27 artı ≥ 2 SpA bulgusu
*Görüntülemelerde sakroiliit <ul style="list-style-type: none">MRG'da aktif (akut) inflamasyon SpA ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir.Modifiye New York kriterlerine göre kesin sakroiliit	SpA bulguları <ul style="list-style-type: none">inflamatuvar bel ağrısıartritentezit (topuk)üveitdaktilitpsöriazisCrohn/kolitNSAİİ iyi yanıtSpA için aile öyküsüHLA-B27artmış CRP	n=649 bel ağrılı hasta: Tümü Duyarlılık: %82,9 Özgünlük: %84,4 Sadece görüntüleme kolu Duyarlılık: %66,2 Özgünlük: %97,3 Sadece klinik kolu Duyarlılık: %56,6 Özgünlük: %83,3

Tablo 2. 7. ASAS Periferik SpA Sınıflandırma Kriterleri

Artrit veya entezit veya daktilit artı		
≥ 1 SpA bulgusu	veya	≥ 2 diğer SpA bulguları
<ul style="list-style-type: none">üveitpsöriazisCrohn/kolitöncül enfeksiyonHLA-B27görüntülemelerde sakroiliit		<ul style="list-style-type: none">artritentezitdaktilitinflamatuvar bel ağrısı (geçmişte)Spa için aile öyküsü
Periferik artrit: Genellikle baskın olarak alt ekstremitelerde ve/veya asimetrik artrit Entezit: Klinik olarak araştırılmış Daktilit: Klinik olarak araştırılmış		
n:266 duyarlılık: %77,8, özgünlük: %82,2		

AS tanısını koymada kullanılan, 1984'te Modifiye New York Sınıflama kriterleri aşağıda sunulmuştur [159].

Tablo 2. 8. Modifiye New York Kriterleri 1984

Klinik Kriterler

1. En az 3 aydır süren, dinlenme ile geçmeyen, egzersizle düzelen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normalden azalması

Radyolojik Kriterler

1. İki taraflı sakroiliit, 2.-4. derece
2. Tek taraflı sakroiliit, 3.-4. derece

1 klinik belirti ve 1 radyolojik belirtinin olması kesin sakroiliit tanısı koydurur.

2.2.3. Klinik bulgular

SpA diğer artrit formlarından ayıran başlıca klinik özellikler, kas iskelet sistemi bulguları ve bazı ekstraartiküler özelliklerin dağılımı ve türüdür. Aksiyel SpA olan hastalarda karakteristik olarak kronik bel ağrısı şikayeti vardır. Aksiyel veya periferik SpA'ya sahip hastalarda daktilit, entezit ve periferik artrit gibi periferik kas-iskelet sistemi bulguları tespit edilebilir.

2.2.3.1. Başlıca kas-iskelet sistemi özellikleri

Bel ağrısı/inflamatuvar bel ağrısı: Aksiyel SpA çoğu hastada bel ağrısının başlangıcı 45 yaşından önce olup, tipik olarak üç aydan uzun süren kronik bel ağrısı vardır. Aksiyel SpA hastaların %70 ila 80'inde "inflamatuvar bel ağrısı" olarak adlandırılan bel ağrısı şikayeti bulunmaktadır. İnflamatuvar bel ağrısının

özellikleri, çoğu zaman 40 yaşından önce sinsi başlangıçlıdır; egzersizle rahatlama sağlanabilir ve geceleri uykudan uyandırır [162]. Ek özellik olarak bazı hastalarda bel ağrısına NSAİİ ile tedaviye iyi yanıt alınır ve bel ağrısı yapan diğer birçok nedende de tedaviye biraz cevap alınabilir, ancak SpA'da 24-48 saat içinde ağrı düzelme belirgindir [163]. Ancak inflamatuvar sırt ağrısının tipik özelliklerinin olmaması kronik bel ağrısı olan hastada aksiyal SpA'nın dışlanamayacağı bilinmelidir [164].

Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) tarafından inflamatuvar bel ağrısı kriterleri aşağıda sunulmuştur [160].

Tablo 2. 9. ASAS Ekspertlerince önerilen İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri
(Kronik Bel Ağrısı; N=648)

-
- Başlama yaşı < 40 yaş
 - Sinsi başlangıç
 - Egzersizle düzelme
 - İstirahatle düzelme olmaması
 - Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)
-

5 kriterden en az 4'ü karşılanmalıdır.

Özgünlük: %79,6

Duyarlılık : %72,4

Periferik artrit: SpA'daki periferik artrit genellikle akut başlangıçlı; çoğunlukla alt ekstremiteleri, özellikle de diz ve ayak bilek eklemlerini etkiler [92]. Artrit sıklıkla asimetriktir ve oligoartikülerdir [161] ve şiddeti değişkendir,

hafif olabileceği gibi deformite de bırakabilir [165]. Asimetrik oligoartrit; diğer romatizmal hastalıklar ve SpA karşılaştırıldığında, SpA için duyarlılığı ve özgülüğü sırasıyla %41 ve %87'dir [92].

Entezit (entezopati): Ligaman, tendon, eklem kapsülünün veya fasyanın kemiğe yapışma alanlarındaki inflamasyonu anlamına gelir ve SpA'ya nispeten spesifiktir [166]. En yaygın klinik bulgusu aşil tendiniti ve plantar fasiit şeklindedir. Hasta topuk veya ayak tabanında ağrı, şişlik ve yürüme zorluğundan yakınır [92]. Diğer entezit yerleri iliak krestler, büyük trokanterler, epikondiller, tibia platoları, kostokondral bileşkeler, humerus tuberozitas, manubrial-sternal eklemler, oksiput ve spinöz proseslerdir. Bu bölgelerde şişlikten ziyade hassasiyet veya ağrı ön plandadır [167].

Daktilit (sosis parmak): SpA'nın karakteristik bir diğer özelliği, özellikle psöriatik artrit ve bazen de reaktif artritte görülen, sosis ayak veya el parmağı olarak bilinen daktilittir. Sinovitten farklı olarak sadece eklem değil tüm parmak şiştir. Fleksör tendon, tendon kılıfı, komşu yumuşak doku tutulumu, ayrıca bazen kemik ve eklemleri de etkileyen diffüz şişlik görülür. Klinik görüntünün aksine ağrı ve hassiyet şiddetli olmayabilir. Daktilit SpA için spesifik değildir, tüberküloz, sifiliz, sarkoidoz, orak hücre hastalığı ve gutta da görülebilir [168].

Diğer kas-iskelet sistem özellikleri: SpA'lı hastalarda sıklıkla ön göğüs duvarı veya göğüs kafesi ağrısıdır. Bunlar nispeten nonspesifiktir. Aksiyel SpA için daha belirgin olan, sol ve sağ gluteal bölgeler arasında yer değişen ağrıdır.

2.2.3.2. Başlıca kas-iskelet sistemi dışı özellikler

İnflamatuvar göz hastalığı: Konjunktivit ve anterior üveit de dahil olmak üzere inflamatuvar göz hastalığının çeşitli formları SpA ile ilişkilendirilebilir [169, 170]. Konjunktivit, tipik olarak non-pürülan ve geçici olup, semptomlar birkaç hafta içinde geriler. Ancak anterior üveit (iritis) ciddi bir durumdur [170]. İlk atak genellikle akut ve tek taraflıdır. Hastalar kızarıklık, ağrı ve fotofobiden şikayetçi olur. Üveit, ilk hastane başvuru nedeni olabilir, bu nedenle klinisyenler SpA ihtimaline karşı alert olmalıdır. Akut tekrarlayan tek taraflı ön üveitli hastaların yaklaşık %50'sinde bir SpA formu vardır [171]. Oküler inflamasyon genellikle topikal tedaviye yanıt verirken, %10 kronikleşebilir ve kalıcı görme bozukluğu yapabilir [172, 173].

İnflamatuvar bağırsak mukozası: SpA, inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkilidir. Sistematik bir derlemede AS hastalarında inflamatuvar barsak hastalığının prevalansı %6,8 bulunmuştur [174]. Diğer bir taraftan da, kas iskelet sistemi semptomları inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda en sık ekstraintestinal semptomlardır [175].

Psöriazis: Psöriazis tüm SpA formlarıyla ilişkilidir. Bazı uzmanlar psöriazie bağlı tüm artrit formlarının SpA ailesinin bir parçası olarak sınıflandırılmasını öneriyor, ancak bu durum tartışılmaya devam ediliyor [176]. AS'li hastaların yaklaşık %10'unda psöriazis vardır [174].

AS'li hastalarda periferik artrit, psöriyazis birlikteliğinin herbirinin tek başına varlığından daha sık görüldüğü ve hastalık seyrinin primer AS hastalara göre psöriyatik AS hastalarda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir [177].

Mukokutanöz bulgular: Reaktif artrit ve enteropatik artritte daha sıktır. Eritema nodosum, keratoderma blenorajikum, sirsinata balanitis, pyoderma gangreosum en sık görülen cilt bulgularıdır [178].

2.2.4. Laboratuvar bulguları

SpA için tamamen spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. En çarpıcı belirteçler HLA-B27'nin varlığı ve artmış akut faz reaktanlarıdır.

HLA-B27: Çoğu etnik gruba bakıldığında, AS hastalarının %90'dan fazlasında ve SpA'nın diğer formlarında da %50-70 arasında HLA-B27 pozitifliği görülür. HLA-B27 testi SpA'dan şüphe edilen hastalarda sıklıkla çalışılır; bununla birlikte, tek başına pozitif bir HLA-B27 varlığı SpA için tanısal değildir, çünkü genel popülasyondaki sağlıklı bireylerin önemli bir kısmında pozitiflik vardır [163, 179, 180].

Akut faz yanıtı: ESH ve CRP seviyeleri de dahil olmak üzere akut faz yanıtları, aksiyal SpA hastalarının %35-50'sinde artmıştır [181, 182]. Yüksek CRP seviyeleri aynı zamanda radyografik progresyonun habercisidir [183] ve anti-TNF tedavisine yanıtı değerlendirmede kullanılan iyi bir belirteçtir [184].

2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

SpA'nın çeşitli karakteristik görüntüleme bulguları vardır. Sakroiliit, özellikle düz grafide, tipik sindesmosit ve spondilit değişiklikleri SpA için nispeten spesifiktir. Ancak genellikle sindesmofitler ve spondilit değişiklikler, uzun sürede ortaya çıkar.

Düz grafiler: Sakroiliit, genellikle iki taraflı olarak, eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmından başlar. Erken dönemde eklem yüzlerinin netliğini yitirmesi (1.derece), ardından eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklem iki yüzeyinde skleroz (2.derece); hastalık ilerledikçe eklem aralığında daralma (3.derece), son dönemde de eklem aralığının kapanması ve ankiloz (4. derece) görülür. Vertebra grafilerinde, korpus vertebraların çevresindeki periostite bağlı vertebralarda kareleşme, korpus vertebraların kenarlarında, etrafi skleroze erozyonlar ve sindesmofitlere bağlı bambu kamışı görünümü saptanabilir [40].

Aksiyal tutulum olan birçok hastada erken dönemde grafi normaldir, ancak kesin sakroiliit ile uyumlu radyografik bulguların varlığı SpA tanısını kuvvetle düşündürür [160]. Erken dönemdeki duyarlılığı düşük olmalarına karşın direkt grafiler her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır [185].

Sakroiliak eklemlerin karakteristik radyografik bulguların varlığına göre derecelendirilebilir [160]:

- Evre 0: normal
- Evre 1: şüpheli değişiklikler
- Evre 2: minimum anormallikler (eklem genişliğinde değişiklik olmaksızın erozyon veya skleroz olan küçük lokalize alanlar)
- Evre 3: kesin anormallikler (orta veya ileri sakroiliit; erozyon, skleroz bulgusu, genişleme, daralma veya kısmi ankiloz)
- Evre 4: şiddetli değişiklikler (total ankiloz)

Sakroiliit tanısı için grafide bilateral evre ≥ 2 veya tek taraflı evre ≥ 3 değişikliklerin varlığı olmalıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Hastalığın erken bulgularının ve aktivasyon derecesini saptamada dinamik MRG faydalıdır. MRG eklemin kesitsel görüntülerini alarak, çevre dokulardan bağımsız olarak değerlendirmeye olanak sağlar. Klinik bulguları sakroiliit düşündüren hastalarda normal veya şüpheli sakroiliak direkt grafiler mutlaka MRG ile değerlendirilmelidir. MRG, erken ve geç dönem sakroiliitin değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir [186].

SpA için farklı MRG sekansları kullanılmaktadır.

- T1-ağırlıklılı sekanslar; genellikle kronik değişiklikleri gösterir. Normal kemik iliğindeki yağ parlaklığını gösterir ve anatomik yapıları çok iyi ayırt ettirir.
- T2-ağırlıklılı yağ baskılı fast spin eko (FSE) sekansı (T2/FS)
- Short tau inversion recovery (STIR) veya Gadolinyum dietilenetriamin penta asetik asit (Gd-DTPA) gibi paramagnetik kontrast madde kullanımı sonrasında T1-ağırlıklılı yağ baskılı sekans (FSE)

Her üç sekansta akut spinal lezyonlar parlak, normal kemik iliği karanlık görülür. T2/FS ve STIR sekansları, kemik iliği ödemi gibi sıvı birikiminin olduğu anormal serbest sıvı içeriklerini göstermede çok hassastır ve hiperintens sinyal verirler. T1/Gd sekansında, inflamatuvar lezyonlar damarlanmanın artışına bağlı olarak parlak olarak görülür ve kontrast molekülün interstisyuma geçtiği saptanır. Hastalığın erken döneminde aktif sakroiliit ve spondilitin varlığı sadece MRG ile

STIR ve T1/Gd sekanslarında tespit edilebilir. MRG, hem anterior hem posterior spinal değişiklikleri, spondilodiskit, diskit, artrit ve küçük intervertebral eklemlerdeki enteziti ayırt ettirir. MRG ile aşıl tendiniti ve plantar fasiit gibi periferik entezitik değişikliklerin saptanmasında yardımcı olur.

Tablo 2. 10. Sakroiliak Eklem ve Omurganın MRG'deki karakteristik sinyalleri

Sekans	Bos (sıvı)	İntervertebral Disk (sıvı)	Subkutan yağ dokusu	Aktif inflamatuvar lezyonlar
T1-ağırlıklı	hipointens	hipointens	hiperintens	hipointens
T2-ağırlıklı (yağ baskısız)	hiperintens	hiperintens	hiperintens	hiperintens
STIR	hiperintens	hiperintens	hipointens	hiperintens
T2-ağırlıklı (yağ baskılı)	hiperintens	hiperintens	hipointens	hiperintens
T1-post Gd (yağ baskılı)	hipointens	hipointens	hipointens	hiperintens

Diğer radyolojik yöntemler: Bu teknikler daha az sıklıkta kullanılmaktadır.

USG: Entezit değerlendirilmesinde kullanılır. Entezitin ultrasonografik özellikleri; artmış vaskülarite, hipoekojenite, tendonun kemiğe yapışma yerinde

artmış kalınlık, ödem, intratendinöz fokal değişiklikler, erozyonlar, yeni kemik oluşumu ya da periostal değişiklikler, kalsifikasyonlar, entezofitler (kemik darbeleri) ve doppler aktivitesinin ölçümüdür [187].

BT: Sakroiliak eklemlerde yapısal değişikliklerin saptanmasında düz radyografiden daha duyarlıdır [188]. Bununla birlikte, BT'nin erozyonlar ve skleroz gibi kemik değişiklikleri saptamak için MR ile kıyaslandığında birçok dezavantajı vardır. Sadece MRG, subkondral kemik ve entezis de (STIR dizisi) inflamatuvar değişikliklerin saptanmasına ve analiz edilmesine, ayrıca yağ değişiminin (T1 dizisinin) saptanmasına olanak verir [189]. BT'nin diğer bir dezavantajı da radyasyona maruziyettir.

Sintigrafi: Kemik sintigrafisi, inflamasyon alanlarında yüksek düzeyde alımı gösterir, ancak SpA'nın teşhisi için çok spesifik bir yöntem değildir [190].

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma için 10.04.2017 tarihinde karar numarası 146 ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır..

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Nisan 2017 ile Nisan 2018 arasında yeni tanı konulmuş ve/veya takipte olan ACR 1990 kriterlerini karşılayan ≥ 18 yaşından büyük tüm TA hastaları çalışmaya dahil edildi.
- TA tanı kriterlerinden hangilerinin karşılandığı (var/yok) tespit edildi.

Tablo 3. 1. TA Tanı Kriterleri (ACR,1990)

1. Yaş<40 (hastalık başlangıcı)
2. Ekstremitelerde kladikasyonu
3. Brakial arter nabızlarında azalma
4. İki kol arası KB farkı>10 mmHg
5. Subklavian arter ve aortada üfürüm
6. Arteriogram anormallığı

Tanı için 3 veya daha fazla kriter karşılanmalıdır

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Omurga kırığı veya travması olanlar
- Gebelik olan veya şüphesi olan hastalar
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar
- Kognitif bozukluğu olan hastalar

3.3. TA Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi

TA hastalarının demografik özellikleri belirlendi ve aşağıdaki bulguların varlığı değerlendirildi.

- Yaş ve cinsiyet
- TA ilk belirtinin başlama yaşı
- TA hastalık tanı yaşı
- Tanı anında veya takipte ortaya çıkan semptomlar ve bulgular (var/yok)
(ateş, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, karotis ağrısı, sırt ağrısı, klavikulyo, raynaud, ekstremitte ağrısı, ekstremitede uyuşma, bayılma, baş ağrısı, serebrovasküler olay, görme bozukluğu, nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı, perikardit, döküntü, eritema nodozum/pannikülit, myalji, artralji)
- Radyal, ulnar, brakial, karotis, femoral, dorsalis pedis arter nabızlarında azalma (var/yok)
- Subklaviyen, karotis, abdominal, renal, femoral arterler üzerinde üfürüm (var/yok)
- İki kol arasındaki basınç farkı > 10 mmHg (var/yok)
- Diyabetes mellitus (var/yok)
- Hipertansiyon varlığı (herhangi bir üst ekstremitede 140/90 mm/Hg ve üzerinde kan basıncının ölçülmesi)
- Pulmoner hipertansiyon (var/yok)
- Koroner arter hastalığı öyküsü (var/yok)
- Aort yetmezliği (var/yok)
- Konjestif kalp yetmezliği (var/yok)

- Renal arter stenozu (var/yok)
- Böbrek yetmezliği (var/yok)
- Astım  yk s  (var/yok)
- Hepatit  yk s  (var/yok)
- Malignite  yk s  (var/yok)

Hastanın anjiyografik olarak tespit edilen TA tipi kayıt edildi.

Takayasu tipi: (1994 TA kriterleri, uygun olanı işaretleyiniz) (veya ayrıntılı angiografi bulgularının yazılması rica olunur)

- Tip I
- Tip IIa
- Tip IIb
- Tip III
- Tip IV
- Tip V

Tablo 3. 2. TA için Şimdiye Kadar Kullanılan İlaçlar

Aspirin	Siklosporin	Golimumab
Oral steroid	Siklofosfamid	Etanercept
Pulse steroid	Mikofenolat mofetil	Abatecept
Metotreksat	Tocilizumab	Rituksimab
Azatioprin	İnfliksımab	Ustekizumab
Leflunomid	Adalimumab	

TA Hastalarında SpA Varlığını Düşündüren Demografik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi

SpA varlığını düşündüren özellikleri belirlemek amacıyla aşağıdaki sorular soruldu ve fizik muayenesi yapıldı.

- Bel-kalça ağrısı şikayeti (evet/hayır)
- Üveit öyküsü (evet/hayır)
- Kifoz (evet/hayır)
- Skolyoz (evet/hayır)
- Omurga hareketlerinde kısıtlanma (lateral, anterior, posterior) (evet/hayır)
- Kalça hareketlerinde kısıtlanma (evet/hayır)
- Artrit öyküsü (poliartrit/oligoartrit/monoartrit) (evet/hayır)
- Entezit öyküsü (evet/hayır)
- Sedef hastalığı
- Sedef romatizması
- Ülseratif kolit
- Crohn hastalığı

- Osteoporoz
- Soygeçmişte spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı ve sedef hastalığının varlığı (evet/hayır)
- Bel-kalça ağrısı şikayeti olan hastalarda inflamatuvar ve mekanik bel ağrısı ayırımı açısından aşağıdaki Ek-1'deki sorular soruldu.

Hastaların sorgulamasında, 3 aydan uzun süren bel-kalça ağrısına ek olarak hastada;

- Gece ağrısı
- İstirahatle kötüleşen, hareketle düzelen
- Sabah tutukluğu
- Sinsi başlangıç
- Gezici gluteal ağrı arandı.

Yukarıdaki 5 kriterden 4'ünün varlığı İBA demek için gereklidir.

İBA düşünülen hastaların hikayesi derinleştirilip, fizik muayeneleri yapıldı. Bu hastalarda HLA-B27 antijeni çalışıldı. HLA-B27 antijen ekspresyonu, eritrosit-lize tam kanda, BD FACSCalibur™ akış sitometrisi cihazında, kalitatif iki-renkli direkt immunofloresan yöntemle çalışıldı. Direkt sakroiliak eklem grafisi çekildi. Direkt sakroiliak eklem grafileri, aynı klinisyenler tarafından değerlendirildi. Sakroiliitin radyolojik derecelemesi 1996 New York kriterlerine uygun olarak yapıldı. Buna göre;

- Evre 0 Normal
- Evre 1 Şüpheli değişiklikler

- Evre 2 Minimum anormallik
- Evre 3 Kesin anormallik
- Evre 4 Şiddetli değişiklik (total ankiloz) olarak değerlendirildi.

Direkt sakroiliak eklem grafisi evre 0, 1, tek taraflı evre 2 olarak kabul edilen ancak klinik olarak sakroiliit olduğu düşünölen hastalara, sakroiliak eklem MRG incelemesi yapıldı. Sakroiliak eklem grafisi bilateral ≥ 2 veya tek taraflı \geq evre 3 sakroiliit olarak kabul edilen hastalarda sakroiliitin varlığı kesin olduğu için sakroiliak MRG incelemesine gerek duyulmadı. Sakroiliak eklem MRG tetkikleri hastaların klinik özelliklerini, öyküsünü ve sakroiliak eklem grafisini bilmeyen radyoloji uzmanınca sakroiliit varlığı açısından değerlendirildi. Kontrastsız STIR sekans sakroiliak eklem MRG çekimi gerçekleştirildi. Görüntüler klinik durumdan bağımsız olarak değerlendirildi. MRG incelemelerinin değerlendirilmeleri şu bulguları içerdi: kemiksi skleroz, erozyon, kemik iliği ödemi (subkondral kemik iliğinde anormal sinyal yoğunluğu), effüzyon, sinovit (kartilagenöz ve ligamentöz eklem yüzeylerinde anormal sinyal yoğunluğu), kapsülit, entezit, yağlı değişim, eklem aralığında daralma, kemik köprü, ankiloz. MRG’de tanı koyduran bulgular erozyon, subkondral kemik ödemi ve sinovittir.

Pelvis grafisinde spondilit olanlar ve HLA-B27 testi pozitif olanlar veya MRG’de sakroiliit tespit edilen hastalara aşağıdaki testler yapıldı:

- Spondilit aktivite değerlendirmesi (BASDAİ) anketi
- Spondilit fonksiyon değerlendirme (BASFI) anketi
- Spondilit hayat kalitesi değerlendirmesi (ASQoL) anketi

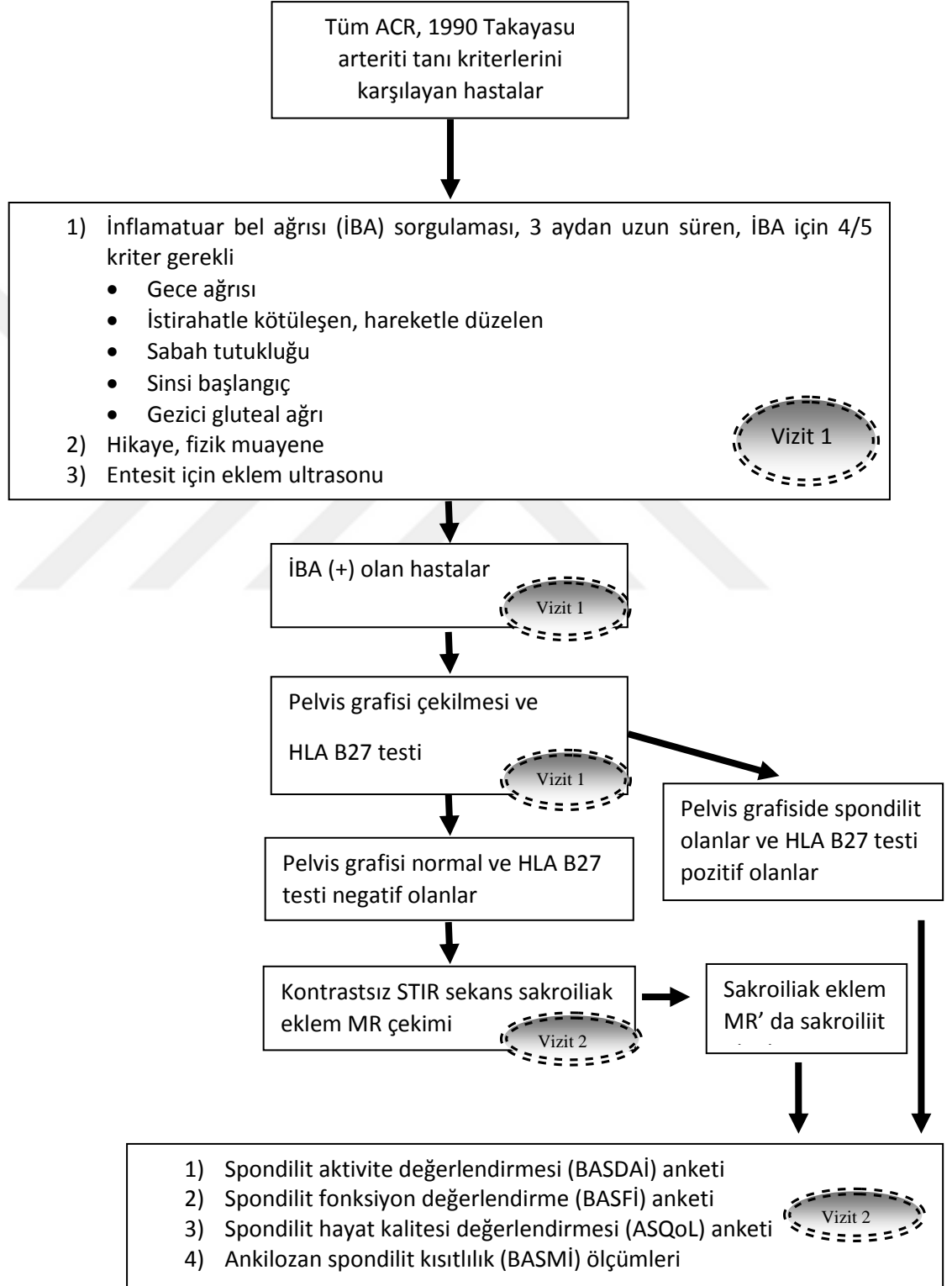
- Ankilozan spondilit kısıtlılık (BASMI) ölçümleri

Entezit düşünölen ve merkezimizde takipli olan hastalara, Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi Romatoloji Bilim Dalı'na ait olan USG ile değerlendirme yapıldı ancak Hacettepe Üniversitesi Tıp Faköltesi Romatoloji Bilim Dalı hastalarına yapılamadı.

Spa tanısı ASAS kriterlerine bağlı olarak saptanmıştır.



Aşağıdaki şemada çalışmanın özeti sunulmuştur:



3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS for Windows 22 ve excel paket istatistik programları kullanıldı. TA olan hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, arteriyel tutulum yerleri, komorbiditeleri tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle (ortalama \pm SD, Ortanca (IQR) veya sayı % olarak) gösterildi. Aynı şekilde spondiloartropati saptanan hastalarında demografik ve klinik özellikleri (spondilit tutulum yerleri, spondilit aktivitesi, spinal kısıtlılık) tanımlayıcı istatistikle gösterildi. Spondiloartropatisi olan ve olmayan TA hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırmasında kategorik veriler için Ki-Kare testi, numerik veriler için Mann-Whitney U testi ve Student t testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya muayene ve tetkikleri yapılarak spondiloartropati varlığı araştırılmak üzere, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na Nisan 2017 ile Nisan 2018 arasında başvuran yeni tanı konulmuş ve/veya takipte olan ACR 1990 kriterlerini karşılayan ≥ 18 yaşından büyük, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin 69 TA hastası kendi istek ve onayları ile dahil edilmiştir.

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Olguların demografik özelliklerine bakıldığında; hastaların 65'i (%94,2) kadın ve 4'ü (%5,8) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $43,4 \pm 13,3$ yıl idi. Semptomların başlama ortalama başlama yaşı $33,5 \pm 14$, ortalama tanı yaşı $36 \pm 13,5$ yılı. TA hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4. 1. TA'lı Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet	
Kadın n(%)	65 (94,2)
Erkek n(%)	4 (5,8)
Semptom başlangıç yaşı ortalama (yıl\pmSD)	33,5 \pm 14
Tanı yaşı ortalama (yıl\pmSD)	36 \pm 13,5
Hasta yaşı ortalama (yıl\pmSD)	43,4 \pm 13,3

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde; SD: Standart Sapma

Takayasu arteritli hastaların klinik özelliklerine baktığımızda; hastaların %37,7'sinde hipertansiyon, %15,9'unda renal arter stenozu vardı. Tablo 4.2.'de TA'lı hastalarının eşlik eden komorbiditelerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo 4. 2. TA'lı Hastaların Komorbiditelerinin Dağılımı

Komorbidite	n =69
Diabetes mellitus	5 (7,2)
Hipertansiyon	26 (37,7)
Koroner arter hastalığı	4 (5,8)
Konjestif kalp yetmezliği	1 (1,4)
Renal arter stenozu	11 (15,9)
Kronik böbrek hastalığı	2 (2,9)
Serebrovasküler olay	4 (5,8)
Astım	3 (4,3)
Hepatit B	2 (2,9)
İnflamatuvar barsak hastalığı	4 (5,8)
Psöriazis	3 (4,3)
Malignite	0 (0,0)
Sigara	
Hiç içmemiş	51 (73,9)
Bırakmış (paket/yıl)	11 (15,9)
Halen kullanıyor	7 (10,1)
Alkol	
Kullanmıyor	61 (88,4)
Bırakmış (miktar)	5 (7,2)
Halen kullanıyor (miktar)	3 (4,3)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

Ülkemizde 248 TA hastasını kapsayan bir çalışmada konstitüsyonel belirtiler %66; nabız yokluğu veya yüzeysel nabız %86, ekstremitte ağrısı %69, kladikasyon %48, hipertansiyon %43 ve serebrovasküler olaylar %18 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada kadın erkek oranı 8,4 olarak tespit edilmiştir [3].

Bizim çalışmamızda en sık konstitüsyonel belirtiler sırasıyla halsizlik, kilo kaybı, ateş ve iştahsızlıktı. Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, renal ve nörolojik sistem en sıklıkla etkilenen sistemlerdi. Dispne, başağrısı, çarpıntı, anjina, karotis ağrısı, kladikasyon, ekstremitte ağrısı, ekstremitte uyuşma, sırt ağrısı en sık görülen belirti ve bulgulardı. Hastalarının fizik muayenesinde sırasıyla %56,5'inde nabazanda azalma, %50,7'sinde üfürüm, %50,7'sinde asimetrik kan basıncı tespit edildi. TA'lı hastaların semptom ve bulgu özellikleri aşağıda Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 3. TA'lı Hastaların Organ/Sistem Tutulumuna Göre Klinik Özellikleri

Klinik semptom ve bulgu	Sıklık n (%)
Ateş	20 (29)
Kilo kaybı	21 (30,2)
Halsizlik	53 (76,8)
İştahsızlık	19 (27,5)
Karotis ağrısı (karotodini)	28 (40,6)
Kladikasyo	36 (52,2)
Raynaud	8 (11,6)
Ekstremitte ağrısı	33 (47,8)
Extremitede uyuşma	20 (29)
Sırt ağrısı	21 (30,4)
Senkop	11 (15,9)
Baş ağrısı	28 (40,6)
Serebrovasküler olay	4 (5,8)
Görme bozukluğu	8 (11,6)
Dispne	16 (22,2)
Anjina	8 (11,6)
Çarpıntı	25 (36,2)
Pulmoner hipertansiyon	2 (2,9)
Konjestif kalp yetmezliği	1 (1,4)
Aort yetmezliği	6 (8,7)
Perikardit	0 (0,0)
Döküntü	1 (1,4)
Eritema nodosum /pannikülit	1 (1,4)
Üfürüm	35 (50,7)
Nabazanda azalma	39 (56,5)
Hipertansiyon	26 (37,7)
Asimetrik kan basıncı	35 (50,7)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

Arteriogram anormalliği %85,5 ve başlangıç yaşı < 40 sıklığı en fazla saptanan kriterlerdir.

Hastaların ACR tanı kriterlerini karşılama oranları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4. 4. TA'lı Hastaların Tanı Anında ACR Tanı Kriterlerini Karşılama Oranları

Tanı kriteri	Özellik	n (%)
1	Yaş < 40	50 (72,5)
2	Ekstremitel kladikasyon	36 (52,2)
3	Brakial arter nabızlarında azalma	39 (56,5)
4	İki kol arası kan basıncı > 10 mmHg	35 (50,7)
5	Subklavian arter ve aortada üfürüm	31 (44,9)
6	Arteriogram anormalliği	59 (85,5)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

TA hastalarda %43,5 ile en sık görülen tutulum tip V'ti. TA'lı hastaların tanı anında anjiyografik tutulumlarına göre dağılımları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. TA'lı Hastaların Tanı Anında Anjiyografik Tutulumlarına Göre Dağılımları

Tip	n (%)
Tip I	13 (18,8)
Tip IIa	11 (15,9)
Tip IIb	8 (11,6)
Tip III	2 (2,8)
Tip IV	5 (7,2)
Tip V	30 (43,5)
Sadece diyafram üstü tutulum	32 (46,4)
Sadece diyafram altı tutulum	5 (7,2)
Diyaframın her iki tarafında tutulum	32 (46,4)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

TA tanılı 15 (%21,7) hasta anti-TNF (infliksimab, adalimumab, golimumab, etanercept, sertolizumab veya abatecept), 16 (%23,2) hasta tocilizumab almıştı. TA 69 hastanın medikal tedavilerinin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 6. Takayasu arteriti olan 69 hastanın medikal tedavilerinin dağılımı

İlaç	n (%)
Antiagregan	55 (79,7)
Steroid	67 (97,1)
Steroid ve immunsupresif	67 (97,1)
Metotreksat	54 (78,3)
Azatioprin	30 (43,4)
Leflunomid	12 (17,4)
Siklosporin	1 (1,4)
Siklofosfamid	15 (21,7)
Mikofenolat mofetil	6 (8,7)
Anti-TNF	15 (21,7)
Tocilizumab	16 (23,2)
Ritüksimab	2 (2,9)
Ustekinumab	1 (1,4)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

TA hastalarda SpA birlikteliğini göstermek için SpA'ya eşlik eden klinik ve görüntüleme özellikleri sorgulandı. Aşağıdaki tabloda bu özellikler gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. Spondiloartropati İlişkili Semptom ve Bulguların Özellikleri ve Dağılımı

Semptom/Semptom	n =69 (%)
Kronik bel ağrısı	28 (39.4)
İnflamatuar karakterde bel ağrısı	17 (23.9)
Miyalji	15 (21.7)
Artralji	23 (33.3)
Periferik Artrit	4 (5.8)
Entezit	6 (8.7)
Sırt ağrısı	21 (30.4)
Kifoz	5 (7.2)
Skolyoz	1 (1.4)
Osteoporoz	7 (10.1)
Üveit	4 (5.8)
Psöriazis	3 (4.3)
Crohn	2 (2.9)
Ülseratif kolit	2 (2.9)
Ailede spondilit	2 (2.9)
Ailede inflamatuvar barsak hastalığı	2 (2.9)
Ailede psöriazis	3 (% 4.3)
NSAİİ' a iyi yanıt	28 (40.9)
Aktif sakroiliit (MRI)	4 (5.8)
Sakroiliit (grade ≥ 2 X-ray)	8 (11.6)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

Takayasu hastalarında aksiyal ağrı 28 (%39,4) hastada varken 17'sinde (%24,6) inflamatuvar bel ağrısı saptandı. Çalışmamızda SpA tanısı alan hastaların inflamatuvar bel ağrı şikayeti ortalama başlama yaşı $26,4 \pm 9,7$ yıl idi ve çoğunun TA tanısı daha sonra konulmuştur. Bel ağrısı karakteri ve SpA sınıflandırılmasının özellikleri ve dağılımı aşağıdaki Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 8. İnflamatuar Bel Ağrısı Olan 17 Takayasu Arteriti Hastasının Özellikler

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Periferik artrit	Entezit	Üveit	NSAİİ yanıt	PS / PSA		İBH	SPA aile öyküsü	HLA-B27	Görüntüleme sakroiliit	
												X-ray	MRG
1	37	K	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+
2	51	K	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
3	51	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	58	E	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	
5	55	K	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	
6	47	K	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
7	35	K	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	
8	28	K	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
9	41	K	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+
10	25	K	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	
11	30	K	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	
12	31	K	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
13	21	K	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
14	35	K	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
15	27	K	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+
16	59	K	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	
17	32	K	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç, PS: Psöriazis, PSA: Psöriatik artrit, İBH: İnflamatuar barsak hastalığı, SpA: Spondiloartropati, MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

Çalışmamızda hastalarımızın ASAS kriterlerine göre değerlendirildiğinde; 69 TA hastasının 14'ünde (%20,3) SpA varlığı gösterildi. Modifiye New York kriterlerine (1984) göre 4 hastada AS, ASAS kriterlerine göre 2 hastada izole periferik SpA, 2 hastada Crohn ilişkili SpA, 2 hastada ülseratif kolit ilişkili SpA, 3 hastada psöriazis ilişkili SpA (1 hastada Psöriatik artrit ilişkili SpA) vardı. Modifiye New York kriterlerine (1984) göre 1 hasta AS kriterlerini karşılamamasına rağmen, ASAS kriterlerine göre değerlendirdiğimizde aksiyal SpA tanısı aldı ve undifferansiye SpA olarak düşünüldü. Hastalarımızda İBH, psöriazis ve Psöriatik artrit tanısı çalışma dönemimiz olan Nisan 2017 ve Nisan 2018 tarihlerinden öncesine rastlanmaktaydı. Ancak bu dönemde yaptığımız değerlendirmeler sonucu dokuz hastaya SpA tanısı konulmuştur. Üç İBH, iki psöriazis, üç AS ve bir undifferansiye SpA hastamız önce SpA daha sonra TA tanısını almıştır. 3 hastada sadece entezit, 2 hastada sadece kronik artrit, 3 hastada hem kronik artrit hem de entezit vardı. İnflamatuar bel ağrısı olan 17 TA'lı hastanın ikisinde (%11,7) HLA-B27 pozitifliği görüldü. SpA olan 2 (%14,2) hastada (biri uSpA, diğeri psöriazis ilişkili SpA) HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır.

Bel ağrısı karakteri ve SpA sınıflandırılmasının özellikleri ve dağılımı aşağıdaki Tablo 4. 9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 9. Bel Ağrısı Karakteri ve SpA Sınıflandırılması

	n (%)
Kronik bel ağrısı	28 (40,6)
İnflamatuar bel ağrısı	17 (24,6)
Ankilozan spondilit	4 (5,8)
Undifferansiye SpA	1 (1,4)
İzole periferel SpA	2 (2,9)
Periferel ve aksiyal SpA	6 (8,7)
Psöriazis veya Psöriatik ilişkili SpA	3 (4,3)
Crohn hastalığı veya Ülseratif kolit ilişkili SpA	4 (5,8)
Total SpA	14 (20,3)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

Takayasu ve SpA'lı 14 hastanın 11'i konvansiyonel tedavilere dirençli olup toplamda 9 (%64,3) hasta anti-TNF (infliksimab, etanercept, adalimumab, sertolizumab veya golimumab), 2 hasta tocilizumab, 1 ustekizumab, 1 hasta rituksimab almıştı. SpA tanısı alan 14 hastanın medikal tedavilerinin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. 10. SpA 14 hastanın medikal tedavilerinin dağılımı n (%)

Antiagregan	9 (64,3)
Steroid	13 (92,9)
Steroid ve immunsupresif	13 (92,9)
Metotreksat	9 (64,3)
Azatioprin	9 (64,3)
Leflunomid	4 (28,6)
Siklosporin	1 (7,1)
Siklofosfamid	2 (14,3)
Mikofenolat mofetil	1 (7,1)
Anti-TNF	9 (64,3)
Tocilizumab	2 (14,3)
Ritüksimab	2 (14,3)
Ustekinumab	1 (1,4)

n: Hasta Sayısı; %: Yüzde

ASAS kriterlerine göre SpA tanısı konulan hastaların özellikleri aşağıdaki

Tablo 4. 11’de ayrıntılı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4. 11. TA ve SpA Birlikteliği Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	TA tam yaşı	TA tipi	Aksiyal SpA tipi	Periferik SpA	HLA-B27	Bilateral sakroiliit X-ray/ MRG	Diğer belirti ve bulgular	Tedavi	
1	37	K	35	I	AS	+	-	+	+	artrit, omurga hareketlerinde kısıtlanma, HT, SpA aile öyküsü	ASA, po steroid, pls steroid, MTX, leflunomid, infliksimab
2	51	K	51	IIb	uSpA	-	+	-	-	artmış akut faz yüksekliği, kladikasyo, HT, üfürüm	po steroid, MTX, AZA, sertolizumab
3	58	B	53	I	-	+	-	+		entezit, artmış akut faz yüksekliği, omurga ve kalça hareketlerinde kısıtlanma, kladikasyo, üfürüm, HT, KAH, KBH	ASA, po steroid, pls steroid, AZA
4	55	K	22	V	PS	+	-	+		entezit, artmış akut faz yüksekliği, kifoz, HT, KAH, üfürüm, nabazanda azalma	ASA, po steroid, MTX, AZA, infliksimab
5	35	K	33	I	AS	-	-	+		kladikasyo, üfürüm, nabazanda azalma	po steroid, AZA, tocilizumab
6	28	K	28	IIb	PS	-	+	-	-	üveit, nabazanda azalma, kronik hepatit B	ASA, MTX, AZA
7	41	K	27	V	İBH	+	-	-	+	Crohn, entezit, artmış akut faz yüksekliği, kladikasyo, üfürüm, nabazanda azalma	ASA, po steroid, pls steroid, MTX, AZA, leflunomid, MMF, infliksimab, adalimumab, etanercept, sertolizumab
8	25	K	25	IV	İBH	-	-	+		ÜK, artmış akut faz yüksekliği, SpA aile öyküsü, üfürüm	po steroid, MTX, AZA, leflunomid, infliksimab, adalimumab, rituksimab
9	30	K	23	III	PSA	+	-	+		artrit, artmış akut faz yüksekliği, kladikasyo, üfürüm, nabazanda azalma	ASA, po steroid, MTX, AZA, CSA, tocilizumab, infliksimab, etanercept, rituksimab, ustekizumab
10	21	K	21	IIb	AS	-	-	+	+	kifoz, artmış akut faz yüksekliği, kladikasyo, üfürüm	ASA, po steroid, pls steroid, CYP
11	35	K	19	IIa	-	+	-	-		artrit, entezit, omurga ve kalça hareketlerinde kısıtlanma, aort yetmezliği, kladikasyo, üfürüm	po steroid, pls steroid, MTX
12	27	K	17	V	İBH	-	-	-	+	Crohn, üveit, artmış akut faz yüksekliği, SpA aile öyküsü, kladikasyo	ASA, po steroid, pls steroid, AZA, CYP, infliksimab
13	59	K	58	III	AS	+	-	+		artrit, entezit, üveit, artmış akut faz yüksekliği, omurga hareketlerinde kısıtlanma, SpA aile öyküsü	MTX, infliksimab, golimumab, etanercept
14	32	K	25	IV	İBH	+	-	-	-	ÜK, entezit, artrit, SpA aile öyküsü, KAH, KKY, RAS	ASA, po steroid, AZA, leflunomid, adalimumab

TA: Takayasu arteriti, AS: Ankilozan spondilit, PS: Psöriazis, PSA: Psöriatik artrit, ÜK: Ülseratif kolit, İBH: İnflamatuvar bel ağrısı, SpA: Spondiloartropati MRG: Magnetik rezonans görüntüleme, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KKY: Konjestif kalp hastalığı, RAS: Renal arter stenozu, ASA: Aspirin, po: Perioral, MTX: Metotreksat, AZA: Azatioprin, pls: Pulse, MMF: Mikofenolat mofetil, CYP: Siklofosfamid, CSA: Siklosporin

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TA'lı hastalarımızın %20,3'ünde TA SpA birlikteliği saptanmıştır. Aksiyal ağrısı olan 28 (%39,4) TA hastasının 17'sinde (%24,6) inflamatuvar bel ağrısı vardı. ASAS kriterlerine göre 14 (%20,3) hastada SpA gösterilmiştir. Modifiye New York kriterlerine (1984) göre 4 hastada AS, ASAS kriterlerine göre 2 hastada izole periferik SpA, 2 hastada Crohn ilişkili SpA, 2 hastada ülseratif kolit ilişkili SpA, 3 hastada psöriazis ilişkili SpA (1 hastada Psöriatik artrit ilişkili SpA) tespit edilmiştir. Bir hasta Modifiye New York kriterlerine (1984) göre AS kriterlerini karşılamamasına rağmen, ASAS kriterlerine göre değerlendirdiğimizde aksiyal SpA tanısı aldı ve undifferansiye SpA olarak düşünüldü. Hem aksiyal hem de periferik SpA olan 8 hasta saptanmıştır. İzole Entezit 3 hastada, izole kronik artrit 2 hastada, hem kronik artrit hem de entezit 3 hastada vardı. Hastalarımızda İBH, psöriazis ve Psöriatik artrit çalışma dönemimiz olan Nisan 2017 ve Nisan 2018 tarihlerinden öncesine rastlanmaktaydı. Ancak bu dönemde yaptığımız değerlendirmeler sonucu dokuz hastaya SpA tanısı konulmuştur. Üç İBH, iki psöriazis, üç AS ve bir undifferansiye SpA hastamız önce SpA daha sonra TA tanısını almıştır. TA ile SpA birlikteliği olan 3 hastamız dışında diğer SpA hastaların tamamında anti-TNF, IL-6 blokörü, MMF veya siklofosamid tedavi rejimlerine gerek duyulmuştur.

TA dünya genelinde nadir görülen bir hastalıktır, prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, milyonda 2-3 olduğu düşünülmektedir [2, 191]. Türkiye'de insidansı milyonda 1 civarındadır [18]. Aksiyal SpA'nın tahmini

prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010'da yaklaşık %1,0-1,4 arasında tespit edilmiştir [93]. Tüm aksiyal SpA grubunun prevalansının tek başına AS'den 2 ila 3 kat daha yüksek olarak tahmin edilmektedir [93, 94]. Türkiye popülasyonunda bildirilen SpA sıklığı yaklaşık %1,0 civarındadır [192]. Çalışmamız, bu iki nadir hastalığın birlikteliğinin düşünüldüğü gibi daha da nadir olmadığını, aksine yüksek oranda olduğunu göstermektedir.

AS, HLA-B27 ile ilişkili kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Çoğu etnik gruba bakıldığında, AS hastalarının %90'dan fazlasında ve SpA'nın diğer formlarında da %50-70 arasında HLA-B27 pozitifliği görülür [163, 179, 180]. Genel popülasyonda AS, HLA-B27 pozitif yetişkinlerin %1-2'sinde görülür [12]. Çalışmamızda 2 SpA (%14,2) hastasında (biri uSpA, diğeri psöriazis ilişkili SpA) HLA-B27 pozitifliği vardı, AS olan 4 hastamızda da HLA-B27 pozitifliği tespit edilmemiştir. Bu durum TA hastalarında SpA gelişiminin primer SpA'dan farklı bir patofizyoloji ile oluştuğunu, TA ile SpA birlikteliğinde HLA-B27'nin bu hastalarda muhtemel önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda SpA tanısı alan hastaların inflamatuvar bel ağrı şikayeti ortalama başlama yaşı $26,4 \pm 9,7$ yıl idi ve çoğunun TA tanısı daha sonra konulmuştur. TA tanı hastaların semptomlarının ortalama başlama yaşı $33,5 \pm 14$, ortalama tanı yaşı $36 \pm 13,5$ yıldır. Üç İBH, iki psöriazis, üç AS ve bir undifferansiye hastamız önce SpA daha sonra TA tanısını almıştır. Bundan dolayı SpA TA'dan önce var olabilir. Şimdiye kadar bildirilen olgulardan sadece ikisinde önce TA daha sonra AS tanısı konulmuştur [11, 12, 193]. Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada 577 AS hastasının %1,4'ünde TA, 470 TA hastasının

6'sında (%1,27) AS tespit edilmiştir (4 erkek, 2 kadın, ortalama yaş 26±6 idi). Tüm hastalar önce AS, 3-20 yıl (ortalama 10±6) sonra TA tanısı almıştır [13]. Bu TA'da nabızsızlık öncesi fazda eklem ağrısının baskın olmasına bağlı olabilir [11, 12, 193]. Yine yakın zamanda Fransa'da yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada 14 hastada TA ile SpA birlikteliği bildirilmiştir. SpA alt tipleri 11 AS, 2 psöriazis, 1 sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteitis sendromu olarak belirtilmiştir. HLA-B27, 3 olguda pozitif, 9 hastada negatif ve 2 hastada bilinmemiştir. TA'dan önce 13 olguya SpA tanısı konulmuştur. Bu birlikteliğin tesadüfi olmadığı ileri sürülmüştür [194].

Bu iki nadir hastalığın birlikte ortaya çıkmasının nedeni bilinmemektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma, kontrol dışı sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak AS'nin eklem dışı tutulumlarının insidansını daha yüksek bulmuştur. AS ile ilişkili vücudun diğer bölgelerindeki patolojik süreçlerin altında yatan kronik inflamasyon, eklem dışı belirtilere ve komorbid hastalıklara yol açabilir. AS'in kardiyovasküler komplikasyonları arasında çıkan aortit, mitral kapak hastalığı, iletim bozuklukları, aort yetmezliği, kardiyomiopati ve perikardit yer alır. Aynı zamanda TA'indeki kronik inflamasyon TA'ne neden oluyor olabilir [13].

Literatürde TA ve AS birlikteliği nadir olarak olgu bildirimleri şeklinde sunulmuştur. Bu birliktelik ilk olarak Paloheimo JA. tarafından 1966'da bildirmiştir. Paloheimo JA. 26 hastadan oluşan serisinde 4 hastada AS saptamış, bunu olgu derlemesi olarak sunmuştur ve bu iki hastalığın birlikte görülme ihtimalinin artmış olabileceğine dikkati çekmiştir [11].

TA ve AS birlikteliği tek değil, TA ile psöriatik artritrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı veya bu hastalıkların birlikteliği de gösterilmiştir [13]. TA ve İBH ilişkisini ortaya koyan çalışmalara göre TA hastalarında İBH sıklığının %3-9 arasında olduğu belirtilmektedir [1, 34, 195].

AS ile TA'nın birlikteliğinin çoğu vaka raporlarıdır [193, 196-198]. Çeşitli olgu derlemeleri bildirilmiş olmasına rağmen bu birlikteliğin sıklığını araştıran kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

Dünyadan, TA'yla ilişkili AS'nin tesadüf olmadığını destekleyen raporlar olduğu için, bazı otörler, hala tek başına AS ya da tek başına TA ya da her ikisinin birlikteliğine neden olan bilinmeyen bir ortak faktörün varlığına inanmaktadırlar. Bu ortak faktör, kişinin farklı immünogenetik predeterminasyonu veya ortak etiyolojik faktör (ler) ve patogenetik mekanizmalar (aort ve entezis arasındaki antijenik yapılara dayanan moleküler benzeme gibi) olabilir [13].

AS ve TA ilişkilendirmek için yeterli kanıt yoktur, ancak TA ile ilişkili omurga ve eklem tutulumunun etiyolojisinde, otoimmünite ve genetik faktörler rol oynayabilir [193, 199, 200]. Tüm bu sonuçlar her iki hastalığın birlikte görülmesinin tesadüfi bir durum olmadığını düşündürmektedir.

TA'da arteriyel inflamasyon, pro ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengenin bir sonucudur. Bu sitokinlerin kapsamlı değerlendirmesi patogenezi anlamak ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için önemlidir. TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler, büyük damarlardaki granülom oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. GCA'da granülom oluşumunun, diğer

granülomatöz büyük damar vaskülitleri de dahil, Th1 ilişkili sitokinleri (IL-12, IFN- γ) ve Th17 ilişkili sitokinleri (IL-6, IL-17 ve IL-23) içerdiği açıkça ortaya konulmuştur. TGF- β kendi başına bir pro-fibrotik sitokindir, ancak pro-inflamatuar sitokin IL-6'nın varlığında, IL-17 üreten T hücrelerinin de novo farklılaşmasını indükler [24].

TA hastaların aort biyopsilerinde, vasküler lezyonlarda nötrofilik infiltrasyonlar gösterilmiştir [26]. Th17 hücreleri, IL-17A'yı salgılamak suretiyle, nötrofilleri vasküler inflamasyon bölgelerinde destekler ve IL-23, Th17 hücrelerinin popülasyonunu desteklemeye yardımcı olur [27]. Yakın tarihli bir çalışma, aktif TA hastalarının aortik doku biyopsilerinde IL-17A ekspresyonunu göstermiştir [25]. TA'da ki artmış Th17 hücreleri (serum IL-17A ve IL-23), nadir bir büyük damar vaskülitisi olan TA patogenezinin yeni bakış açıları sunmaktadır [27].

SpA'da patolojik alanlarda majör mediatörler TNF-alfa, IL-17 ve IL-17A'dır. IL-17, çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir [100]. TNF-alfa gibi, aynı zamanda mediatör ailesi için bir orkestratördür. IL-17, TNF-alfa dahil olmak üzere bir dizi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu indükler, sinerjize eder ve IL-17'nin üretimini ve etkilerini geliştirmek için bir pozitif geri besleme döngüsünde hareket eder. Bu etkileşimlerin bir sonucu olarak, IL-17, TNF-alfa kadar güçlü bir klinik etkiye yaratır [101, 102]. SpA'da IL-17, IL-23 ve IL-22 birlikte bir sitokin ekseninin birer parçası olarak düşünülmelidir. IL-23, IL-17 hücrelerinin farklılaşmasından ve stabilize edilmesinden, inflamasyon azaldıktan

sonra osteogenezi indükleyen IL-22'den sorumludur. Her üç bileşen de SpA için gerekli kabul edilir [103].

TA hastalarında son zamanlarda tedavi seçeneği olarak anti-TNF tedaviler gündeme gelmiştir. Dirençli TA hastalarına verilen infliksimab ve etanercept tedavisinin olumlu sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir [68, 80]. AS'nin tedavisinde sistematik bir derlemede ve 2400'den fazla hastayı içeren randomize bir metaanalizde, TNF antagonistlerinin (etanersept, adalimumab, infliksimab, certolizumab ve golimumab dahil) etkin olduğu, hastalık aktivitesinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir [201]. Bu sonuçlar TA ve SpA birlikteliğinin ortak patogenetik mekanizmalarını desteklemesinin yanında, anti-TNF tedaviye de ortak cevabı göstermesi açısından ilgi çekicidir.

Çalışmamızda TA ile SpA birlikteliği hastalarımızın %20,3'ünde saptanmıştır. Bu şimdiki kadar tespit edilen en yüksek orandır. ASAS kriterlerine göre İBA şikayeti sorguladığımız hastalarımızda yine ASAS kriterlerine bağlı kalarak aksiyal ve perifek SpA, Modifiye New York kriterlerine (1984) göre AS tanısı konuldu. Periferik artrit, entezit, üveit, psöriazis, İBH, NSAİİ'ye yanıt, SpA için aile öyküsü ve HLA-B27 varlığı araştırıldı. İBA olan hastalarımıza pelvis grafi çekildi. Pelvis grafi bulguları normal veya şüpheli olması durumunda SpA kuvvetle düşünülen hastalara nr-axSpA için sakroiliak STIR eklem MRG çekildi. Entezopati öyküsü veya topuk ağrısı olan hastalara USG yapıldı. SpA eşlik eden diğer durumların neredeyse tümü aranmıştır, bu nedenle SpA sıklığı yüksek oranda saptanmış olabilir. Yine de TA hastalarında gerçek SpA birlikteliğini

bulmak ve bu iki hastalık arasındaki gerçek ilişkiyi göstermek için daha fazla epidemiyolojik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı noktalarda kısıtlılıkları vardır:

- Bu çalışmada Nisan 2017 ve Nisan 2018 tarihleri arasında iki farklı merkezden 69 (65 kadın, 4 erkek) TA hastası kesitsel şekilde değerlendirilmiştir. TA hastalarında gerçek SpA birlikteliğini ve bu iki hastalık arasındaki gerçek ilişkiyi göstermek için daha fazla hastaya ihtiyaç duyulmaktadır.
- Çalışmamızda hastalar tedavi altında değerlendirildiği için SpA bulguları maskelenmiş olabilir ve SpA atlanmış olabilir. Bu nedenle SpA sıklığı gösterdiğimizden daha fazla olabilir.
- Hastalarımızda İBA şikayeti TA tanısından yaklaşık olarak 10 yıl önce vardı. Üç İBH, iki psöriazis, üç AS ve bir undifferansiye SpA hastamız önce SpA daha sonra TA tanısını almıştır. Dolayısıyla önce SpA, daha sonra TA gelişmiş olabilir. 1 yıllık süreçte bunu göstermek güçtür ve hastalarda uzun dönem takip gerekmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada 69 TA hastasının verileri değerlendirilmiştir ve SpA 14 (%20,3) hastada saptanmıştır.
2. TA'lı 28 (%39,4) hastada kronik aksiyal ağrı ve 17 (%24,6) hastada inflamatuvar bel ağrısı vardı.
3. SpA saptanan hastaların 4'ü AS, 2'si izole periferik SpA, 2'si Crohn hastalığı ilişkili SpA, 2'si ülseratif kolit ilişkili SpA, 3'ü psöriazis ilişkili (1'i Psöriatik artrit) ve 1'i undifferansiye SpA idi.
4. İnflamatuvar bel ağrısı olan 17 TA'lı hastanın ikisinde (%11,7) HLA-B27 pozitifliği tespit edilmiştir.
5. SpA saptadığımız 2 (%14,2) hastada (biri uSpA, diğeri psöriazis ilişkili SpA) HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır.
6. TA'lı 50 (%72,5) hasta < 40 yaşından önce TA tanısı almıştı. SpA tanısı alan hastaların inflamatuvar bel ağrısı şikayeti başlama yaşı ortalama $26,4 \pm 9,7$ yıl idi. TA'lı hastalarda semptomların ortalama başlama yaşı $33,5 \pm 14$ yıl ve TA tanısında ortalama yaş $36 \pm 13,5$ yıldı. Ortalama yaklaşık 2 yıl tanıda gecikme vardı.
7. TA'lı hastaların 59'unda (%85,5) arteriogram anormallik vardı ve %42,3 hastada tip V (çıkan aorta, aortik ark ve dalları, torasik inen aorta ve abdominal aorta ve/veya renal arterler) tutulum saptanmıştır.
8. SpA'lı 14 hastanın sadece üçünde dirençli TA yoktu. TA ile birlikte SpA olan 7 hasta infliksimab, 2 hasta etanercept, 2 hasta tocilizumab, 3 hasta

adalimumab, 2 hasta sertolizumab, 1 hasta golimumab, 1 ustekizumab, 1 hasta rituksimab almıştı.

9. Hastalarımızda İBA şikayeti TA tanısından yaklaşık olarak 10 yıl önce vardı. Üç İBH, iki psöriazis, üç AS ve bir undifferansiye SpA hastamız önce SpA daha sonra TA tanısını almıştır. Dolayısıyla önce SpA, daha sonra TA gelişmiş olabilir.

10. TA'lı hastalarda bel ağrısı ve karakteri, SpA'ya eşlik eden periferik artrit, entezopati, üveit, psöriazis, İBH, SpA için aile öyküsü sorgulanmalıdır. TA ile SpA birlikteliği atlanmamalıdır.

11. TA, SpA tanısı sonrası veya eş zamanlı ortaya çıkması göz önünde bulundurularak SpA hastalarında da, TA açısından konstitüsyonel belirtiler, hipertansiyon, yeni ortaya çıkan üfürüm, tedavi altında yüksek inflamatuvar belirteçler açısından değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Bu hastalarda TA'nin ilk bulguları olabilecek periferik nabız palpasyonu ve vasküler oskültasyon sistematik yapılmalıdır.

12. TA'da SpA birlikteliği tesadüfi olmasının ötesinde iki hastalığın birlikteliğini gösterecek şekilde sık olarak saptanmaktadır ve muhtemel patogenez ilişkilidir. Aktif TA hastalarının aortik doku biyopsilerinde IL-17A ekspresyonunun gösterilmesi, TA'da artmış Th17 hücreleri (serum IL-17A ve IL-23) ve SpA patogenezinde rol oynayan Th17 hücreleri ortak patogenez mekanizmaları akla getirmektedir. Hem TA'da hem de SpA'da anti-TNF tedavisine olumlu yanıtlar bildirilmiş, bu ortak

patogenez mekanizmaları destekleyebilir. Ancak patofizyolojik yolağın aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

13. Çalışmamızda hastalarımızın %20,3'ünde TA ile SpA birlikteliğini gösterdik. Bu şimdiye kadar tespit edilen en yüksek orandır. Yine de TA hastalarında gerçek SpA birlikteliğini bulmak ve bu iki hastalık arasındaki gerçek ilişkiyi göstermek için daha fazla epidemiyolojik araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Güzel S., Takayasu Arteriti Hastalarında Spondiloartropati Sıklığı

Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018. Takayasu

arteriti (TA), etkilenen damarlarda stenoz, tıkanıklık, dilatasyon ve/veya anevrizmaya neden olan büyük arterlerin inflamasyonu ile karakterizedir. TA sıklıkla 20-30 yaş arası genç kadınlarda görülür. Kanıtlar, HLA (insan lökosit antijeni) grupları gibi çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi gösterse de, TA'nın etyopatogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. TA'nın spondiloartropatilerle (SpA) birlikte bulunması, sınırlı vaka serilerinde rapor edilmiş ve ortak patojenetik mekanizmalarla ilgili hipotezler ortaya çıkarılmıştır.

Çalışmanın amacı, TA'lı hastalarda SpA prevalansını saptamaktır.

TA hastalarının ayrıntılı klinik ve demografik özellikleri kaydedildi ve hepsinde ASAS önerileri doğrultusunda SpA'nın varlığı tarandı. Hastalar inflamatuvar bel ağrısı, entezit, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, periferik artrit açısından sorgulandı ve HLA-B27, pelvis grafi ve sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme ile araştırıldı. Radyografik spondiloartrit X-rayde bilateral evre ≥ 2 veya unilateral evre ≥ 3 sakroiliit olma şartı kabul edildi.

Kohortta 69 (65 kadın, 4 erkek) hasta vardı. Ortalama yaş $43,4 \pm 13,3$ yıl idi ve ortalama tanı yaşı $36 \pm 13,5$ yıldır. SpA'lı 14 hastanın sadece üçünde dirençli TA yoktu. TA ile birlikte SpA olan 7 hasta infliximab, 2 hasta etanercept, 2 hasta tocilizumab, 3 hasta adalimumab, 2 hasta sertolizumab, 1 hasta golimumab, 1 ustekizumab, 1 hasta rituksimab almıştı. İnflamatuvar barsak hastalığı dört, psöriazis üç (psöriatik artrit bir) hastada saptanmıştır. Aksiyal ağrısı olan 28

(%39,4) TA hastasının 17'sinde (%24,6) inflamatuvar bel ağrısı belirgindi. Beş hastada kronik artrit vardı. İki hastada HLA-B27 pozitifliği vardı. Dört hastada AS, iki hastada periferik SpA, bir hastada undifferansiye SpA tespit edilmiştir. Toplamda 14 hastaya SpA (%20,3) tanısı konuldu.

Çalışmamız, TA'lı hastalarda SpA'nın yaygın olduğunu, bunun ortak patogenetik mekanizmalara ilgili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Takayasu arteriti, spondiloartropati, patogenez

8. SUMMARY

Güzel S.,The Prevalence of Spondyloarthropathy in Patients with Takayasu Arteritis Gazi University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2018. Takayasu arteritis (TA) is characterized by inflammation of large arteries causing stenosis, occlusion, dilatation and/or aneurysm of affected vessels. TA most commonly seen in younger women between 20-30 ages. Etiopathogenesis of TA is largely unknown although evidence suggest complex interplay between environmental and genetic factors such as HLA (human leukocyte antigen) groups. The coexistence of TA with spondyloarthropathies (SpA) has been reported in limited case series, raising hypotheses about shared pathogenetic mechanisms.

The aim was to determine the prevalence of spondyloarthropathy in patients with TA.

Detailed clinical and demographic features of TA patients were recorded and all were screened for the presence of SpA following recommendations of ASAS. Patients were questioned for inflammatory back pain, enthesitis, uveitis, inflammatory bowel disease, peripheral arthritis, and investigated accordingly with HLA-B27, plain X-rays of pelvis and sacroiliac magnetic resonance imaging. Radiographic spondyloarthritis was reported in case of bilateral grade ≥ 2 or unilateral grade ≥ 3 sacroiliitis.

There were 69 patients (65 female, 4 male) in the cohort. Mean age was 43.4 ± 13.3 years and age at the diagnosis of TA was 36 ± 13.5 years. Three out of fourteen TA + SpA patients had inadequate response to conventional drugs. Seven

patients with TA + SpA treated with infliximab, 2 patients with etanercept, 2 patients with tocilizumab, 3 patients with adalimumab, 2 patients with sertolizumab, 1 patient with golimumab, 1 patient with ustekizumab and 1 patient with rituximab. Inflammatory bowel disease, psoriasis and psoriatic arthritis were observed in four, three and one patients, respectively. Chronic axial pain was reported by 28 (39.4%) patients but inflammatory back pain was evident in 17 (23.9%) patients. Chronic arthritis was observed in 5 patients. HLA-B27 was positive in two patients. Four patients were diagnosed as AS, 2 were diagnosed as peripheral SpA, 1 patient was diagnosed as uSpA. In sum 14 patients were diagnosed as SpA (20.3%) according to ASAS criteria.

Our study demonstrated that SpA is common in patients with Takayasu arteritis suggesting shared pathogenetic mechanisms.

Key Words: Takayasu arteritis, spondyloarthropathy, pathogenesis

9. KAYNAKLAR

1. Kerr, G.S., et al., *Takayasu arteritis*. Annals of internal medicine, 1994. **120**(11): p. 919-929.
2. Brunner, J., et al., *Takayasu arteritis in children and adolescents*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(10): p. 1806-14.
3. Bicakcigil, M., et al., *Takayasu's arteritis in Turkey—clinical and angiographic features of 248 patients*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2009. **27**(1): p. S59.
4. Arnaud, L., et al., *Takayasu's arteritis: an update on physiopathology*. European Journal of Internal Medicine, 2006. **17**(4): p. 241-246.
5. Numano, F., *Hereditary factors of Takayasu arteritis*. Heart and Vessels, 1992. **7**(1): p. 68-72.
6. Flores-Dominguez, C., et al., *[Alleles of the major histocompatibility system associated with susceptibility to the development of Takayasu's arteritis]*. Gac Med Mex, 2002. **138**(2): p. 177-83.
7. PT, F. and Y. DT, *Reiter's syndrome*, in *Textbook of Rheumatology*, K. WN, et al., Editors. 1993: Philadelphia. p. 961.
8. Strumpell, E.A. and E.M. Bick, *Observations on chronic-ankylosing inflammation of the vertebrae and hip joints*. Clin Orthop Relat Res, 1971. **74**: p. 4-6.
9. Bluestone, R., *Identification of associations with HLA-B27*. Milestones Rheumatol Patient Care, 1988. **31**: p. 15-24.
10. Thomas, G.P. and M.A. Brown, *Genetics and genomics of ankylosing spondylitis*. Immunol Rev, 2010. **233**(1): p. 162-80.
11. PALOHEIMO, J.A., et al., *Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis report of four cases*. Journal of Internal Medicine, 1966. **179**(1): p. 77-85.
12. Mirfeizi, Z., K. Hashemzadeh, and A. Fazlinejad, *Association of ankylosing spondylitis and Takayasu's arteritis: a case report*. Saman Publishing Co., 2015. **3**(3).
13. Gan, F.-y., et al., *The characteristics of patients having ankylosing spondylitis associated with Takayasu's arteritis*. Clinical rheumatology, 2014. **33**(3): p. 355-358.
14. M.C., H., *Takayasu's arteritis*, in *Rheumatology*. 2011, Philadelphia, PA : Mosby/Elsevier: United States. p. 1567-73.
15. Numano, F., *The story of Takayasu arteritis*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(1): p. 103-6.
16. Saritas, F., et al., *The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey*. Rheumatol Int, 2016. **36**(7): p. 911-6.
17. Keser, G. and K. Aksu, *Management of resistant Takayasu arteritis*. RAED Dergisi, 2011. **3**(1-2): p. 20-28.
18. SOLMAZ, D. and S. AKAR, *Takayasu Arteriti Tarihçe ve Epidemiyolojisi*. Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2013. **6**(1): p. 1-7.
19. TARHAN, F. and G. KESER, *Takayasu Arteriti: Etyopatogenez ve Patoloji*. Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics, 2013. **6**(1): p. 8-14.
20. Maffei, S., et al., *Takayasu's arteritis: a review of the literature*. Internal and emergency medicine, 2006. **1**(2): p. 105-112.
21. Sahin, Z., et al., *Takayasu's arteritis is associated with HLA-B* 52, but not with HLA-B* 51, in Turkey*. Arthritis research & therapy, 2012. **14**(1): p. R27.

22. Saruhan-Direskeneli, G., et al., *Interleukin (IL)-12, IL-2, and IL-6 Gene Polymorphisms in Takayasu's Arteritis from Turkey*. Human immunology, 2006. **67**(9): p. 735-740.
23. Nakaoka, Y., et al., *Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis*. International heart journal, 2013. **54**(6): p. 405-411.
24. Goel, R., et al., *Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity*. Open Rheumatol J, 2017. **11**: p. 23-29.
25. Saadoun, D., et al., *Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis*. Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(5): p. 1353-60.
26. Seko, Y., et al., *Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis*. J Clin Invest, 1994. **93**(2): p. 750-8.
27. Misra, D.P., S. Chaurasia, and R. Misra, *Increased Circulating Th17 Cells, Serum IL-17A, and IL-23 in Takayasu Arteritis*. Autoimmune Dis, 2016. **2016**: p. 7841718.
28. Park, M., et al., *Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity*. Clinical and experimental rheumatology, 2006. **24**(2): p. S10.
29. Rook, G.A., et al., *Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes*. Immunology, 1986. **57**(1): p. 159-63.
30. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, *Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis*. Nat Rev Rheumatol, 2013. **9**(12): p. 731-40.
31. Tann, O.R., R.M. Tulloh, and M.C. Hamilton, *Takayasu's disease: a review*. Cardiology in the Young, 2008. **18**(3): p. 250-259.
32. Petrovic-Rackov, L., et al., *Longitudinal study of 16 patients with Takayasu's arteritis: clinical features and therapeutic management*. Clinical rheumatology, 2009. **28**(2): p. 179-185.
33. Numano, F., et al., *Takayasu arteritis: clinical characteristics and the role of genetic factors in its pathogenesis*. Vascular Medicine, 1996. **1**(3): p. 227-233.
34. Hall, S., et al., *Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients*. Medicine, 1985. **64**(2): p. 89-99.
35. Lupi-Herrera, E., et al., *Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases*. American heart journal, 1977. **93**(1): p. 94-103.
36. Kaushik, S., et al., *Retinal arterial occlusion in Takayasu's arteritis*. Indian journal of ophthalmology, 2005. **53**(3): p. 194.
37. Johnston, S., R. Lock, and M. Gompels, *Takayasu arteritis: a review*. Journal of clinical pathology, 2002. **55**(7): p. 481-486.
38. Ishikawa, K., *Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease)*. American Journal of Cardiology, 1981. **47**(5): p. 1026-1032.
39. Nakabayashi, K., et al., *Atypical Takayasu arteritis: late onset and arthritic manifestations: report of two cases*. International journal of cardiology, 1998. **66**: p. S221-S227.
40. Kabasakal, Y., *Spondiloartritler*, in *Klinik romatoloji*, G. Gümüüşdiş and E. Doğanavşargil, Editors. 1999, Deniz Matbaası: İstanbul. p. 441-465.
41. Isobe, M., *Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment*. International journal of cardiology, 2013. **168**(1): p. 3-10.

42. Hoffman, G.S. and A.E. Ahmed, *Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis: A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS) I*. International journal of cardiology, 1998. **66**: p. S191-S194.
43. Kerr, G.S., *Takayasu's arteritis*. Rheumatic diseases clinics of North America, 1995. **21**(4): p. 1041-1058.
44. Lagneau, P., J.B. Michel, and P.N. Vuong, *Surgical treatment of Takayasu's disease*. Annals of surgery, 1987. **205**(2): p. 157.
45. Dhawan, V., N. Mahajan, and S. Jain, *Role of C-C chemokines in Takayasu's arteritis disease*. International journal of cardiology, 2006. **112**(1): p. 105-111.
46. Matsuyama, A., et al., *Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis*. Circulation, 2003. **108**(12): p. 1469-1473.
47. Dagna, L., et al., *Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis*. Annals of internal medicine, 2011. **155**(7): p. 425-433.
48. Ishihara, T., et al., *Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(16): p. 1712-1713.
49. Dogan, S., et al., *Markers of endothelial damage and repair in Takayasu arteritis: are they associated with disease activity?* Rheumatology international, 2014. **34**(8): p. 1129-1138.
50. Praprotnik, S., et al., *Classification of anti-endothelial cell antibodies into antibodies against microvascular and macrovascular endothelial cells: the pathogenic and diagnostic implications*. Arthritis & Rheumatology, 2001. **44**(7): p. 1484-1494.
51. Yilmaz, H., et al., *Ghrelin and adipokines as circulating markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis*. Arthritis research & therapy, 2012. **14**(6): p. R272.
52. Hartlage, G.R., et al., *Multimodality imaging of aortitis*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2014. **7**(6): p. 605-619.
53. Gotway, M.B., et al., *Imaging findings in Takayasu's arteritis*. American Journal of Roentgenology, 2005. **184**(6): p. 1945-1950.
54. Park, J.H., et al., *Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography*. Radiology, 1995. **196**(1): p. 89-93.
55. Yamada, I., et al., *Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography*. Radiology, 1998. **209**(1): p. 103-109.
56. Mavrogeni, S., et al. *The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013. Elsevier.
57. Steeds, R. and R. Mohiaddin, *Takayasu arteritis: role of cardiovascular magnetic imaging*. International journal of cardiology, 2006. **109**(1): p. 1-6.
58. Desai, M.Y., et al., *Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience*. American Journal of Roentgenology, 2005. **184**(5): p. 1427-1431.
59. Jiang, L., et al., *Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. International journal of cardiology, 2012. **155**(2): p. 262-267.
60. Webb, M., et al., *The role of 18 F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2004. **31**(5): p. 627-634.

61. Maeda, H., et al., *Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 1991. **17**(7): p. 695-701.
62. Kim, E.S. and J. Beckman, *Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management*. *Heart*, 2017: p. heartjnl-2016-310848.
63. Terao, C., H. Yoshifuji, and T. Mimori, *Recent advances in Takayasu arteritis*. *International journal of rheumatic diseases*, 2014. **17**(3): p. 238-247.
64. Direskeneli, H., S. Aydın, and P. Merkel, *Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2011. **29**(1 0 64): p. S86.
65. Misra, R., et al., *Development and initial validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010)*. *Rheumatology*, 2013. **52**(10): p. 1795-1801.
66. Seyahi, E., et al., *Atherosclerosis in Takayasu arteritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(9): p. 1202-1207.
67. Andrews, J. and J. Mason, *Takayasu's arteritis—recent advances in imaging offer promise*. *Rheumatology*, 2006. **46**(1): p. 6-15.
68. Hoffman, G.S., et al., *Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis*. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. **50**(7): p. 2296-2304.
69. Ozen, S., et al., *Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate*. *The Journal of pediatrics*, 2007. **150**(1): p. 72-76.
70. Mevorach, D., et al., *Induction of remission in a patient with Takayasu's arteritis by low dose pulses of methotrexate*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1992. **51**(7): p. 904.
71. De Souza, A., et al., *Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study*. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2012. **41**(3): p. 227-230.
72. Daina, E., A. Schieppati, and G. Remuzzi, *Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases*. *Annals of internal medicine*, 1999. **130**(5): p. 422-426.
73. Goel, R., et al., *Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis*. *Clinical rheumatology*, 2010. **29**(3): p. 329-332.
74. Salvarani, C., et al., *Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis*. *Rheumatology*, 2011. **51**(1): p. 151-156.
75. Arias-urdaneta, S., et al., *Tocilizumab for the Treatment of Large Vessel Vasculitis (giant Cell Arteritis, Takayasu Arteritis) and Polymyalgia Rheumatica: A Case Series*. *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**: p. 1507.
76. Seitz, M., et al., *Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series*. *Swiss medical weekly*, 2011. **141**: p. w13156.
77. Salvarani, C., et al., *Case report Rescue treatment with Tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers*. *Clin Exp Rheumatol*, 2012. **30**(70): p. S90-S93.
78. Bredemeier, M., et al., *Case report One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab*. *Clin Exp Rheumatol*, 2012. **30**(70): p. S98-S100.
79. Valsakumar, A.K., et al., *Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis*. *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(8): p. 1793-1798.

80. Molloy, E.S., et al., *Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. **67**(11): p. 1567-1569.
81. Rao, S.A., et al., *Takayasu arteritis: initial and long-term follow-up in 16 patients after percutaneous transluminal angioplasty of the descending thoracic and abdominal aorta*. *Radiology*, 1993. **189**(1): p. 173-179.
82. Ishikawa, K. and S. Maetani, *Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors*. *Circulation*, 1994. **90**(4): p. 1855-1860.
83. Park, M., et al., *Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis*. *Rheumatology*, 2005. **45**(5): p. 600-605.
84. Liang, P., M. Tan-Ong, and G.S. Hoffman, *Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes*. *The Journal of rheumatology*, 2004. **31**(1): p. 102-106.
85. Min, P.-K., et al., *Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis*. *Journal of Endovascular Therapy*, 2005. **12**(1): p. 28-34.
86. Ishikawa, K., *Natural history and classification of occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease)*. *Circulation*, 1978. **57**(1): p. 27-35.
87. Eichhorn, J., et al., *Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis*. *Circulation*, 1996. **94**(10): p. 2396-2401.
88. Miyata, T., et al., *Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis*. *Circulation*, 2003. **108**(12): p. 1474-1480.
89. Healy, P.J. and P.S. Helliwell, *Classification of the spondyloarthropathies*. *Current opinion in rheumatology*, 2005. **17**(4): p. 395-399.
90. Zeidler, H. and B. Amor, *The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 1-3.
91. Zeidler, H., A. Calin, and B. Amor, *A historical perspective of the spondyloarthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. **23**(4): p. 327-33.
92. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
93. Bakland, G. and H.C. Nossent, *Epidemiology of spondyloarthritis: a review*. *Curr Rheumatol Rep*, 2013. **15**(9): p. 351.
94. Dean, L.E., et al., *Global prevalence of ankylosing spondylitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(4): p. 650-7.
95. Reveille, J.D. and M.H. Weisman, *The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States*. *Am J Med Sci*, 2013. **345**(6): p. 431-6.
96. Strand, V., et al., *Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. **65**(8): p. 1299-306.
97. Baeten, D., et al., *Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype?* *Arthritis & Rheumatology*, 2013. **65**(1): p. 12-20.
98. Ricciotti, E. and G.A. FitzGerald, *Prostaglandins and inflammation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. **31**(5): p. 986-1000.

99. Kalliolias, G.D. and L.B. Ivashkiv, *TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies*. Nature Reviews Rheumatology, 2016. **12**(1): p. 49.
100. Raychaudhuri, S.P. and S.K. Raychaudhuri, *Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis*. Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 51.
101. Veldhoen, M., *Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity*. Nature immunology, 2017. **18**(6): p. 612.
102. Poddubnyy, D. and J. Sieper. *What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor α , interleukin 17, or both?* Rheumatology 2017.
103. Ranganathan, V., et al., *Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions*. Nat Rev Rheumatol, 2017. **13**(6): p. 359-367.
104. Spadoni, I., et al., *A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria*. Science, 2015. **350**(6262): p. 830-834.
105. Jethwa, H. and S. Abraham, *The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis*. Rheumatology, 2016: p. kew374.
106. Cyper, H., et al., *Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice*. Current opinion in rheumatology, 2014. **26**(4): p. 371-376.
107. Van Praet, L., et al., *Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future*. Current rheumatology reports, 2011. **13**(5): p. 409.
108. Danoy, P., et al., *Association of variants at Iq32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease*. PLoS genetics, 2010. **6**(12): p. e1001195.
109. Vieira- Sousa, E., et al., *Animal models as a tool to dissect pivotal pathways driving spondyloarthritis*. Arthritis & Rheumatology, 2015. **67**(11): p. 2813-2827.
110. Ursell, L.K., et al., *Defining the human microbiome*. Nutrition reviews, 2012. **70**(suppl_1): p. S38-S44.
111. Carding, S., et al., *Dysbiosis of the gut microbiota in disease*. Microbial ecology in health and disease, 2015. **26**(1): p. 26191.
112. Tito, R.Y., et al., *Brief report: Dialister as a microbial marker of disease activity in spondyloarthritis*. Arthritis & Rheumatology, 2017. **69**(1): p. 114-121.
113. Costello, M.E., et al., *Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis*. Arthritis & rheumatology, 2015. **67**(3): p. 686-691.
114. Breban, M., et al., *Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2017: p. annrheumdis-2016-211064.
115. Sonnenberg, G.F. and D. Artis, *Innate lymphoid cell interactions with microbiota: implications for intestinal health and disease*. Immunity, 2012. **37**(4): p. 601-610.
116. Ciccica, F., et al., *Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis*. Annals of the rheumatic diseases, 2015: p. annrheumdis-2014-206323.
117. Cuthbert, R.J., et al., *Human entheses group 3 innate lymphoid cells*. Arthritis & Rheumatology, 2017.
118. Ciccica, F., A. Rizzo, and G. Triolo, *Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis*. Current opinion in rheumatology, 2016. **28**(1): p. 89-96.
119. Sherlock, J.P., C.D. Buckley, and D.J. Cua, *The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy*. Molecular immunology, 2014. **57**(1): p. 38-43.

120. Taurog, J.D., *The mystery of HLA-B27: If it isn't one thing, it's another*. Arthritis & Rheumatology, 2007. **56**(8): p. 2478-2481.
121. Schlosstein, L., et al., *High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis*. New England Journal of Medicine, 1973. **288**(14): p. 704-706.
122. Uchanska-Ziegler, B., A. Ziegler, and P. Schmieder, *Structural and dynamic features of HLA-B27 subtypes*. Current opinion in rheumatology, 2013. **25**(4): p. 411-418.
123. Reveille, J.D., *Recent studies on the genetic basis of ankylosing spondylitis*. Current rheumatology reports, 2009. **11**(5): p. 340.
124. Uchanska-Ziegler, B., A. Ziegler, and P. Schmieder, *Structural and dynamic features of HLA-B27 subtypes*. Curr Opin Rheumatol, 2013. **25**(4): p. 411-8.
125. Sorrentino, R., R.A. Bockmann, and M.T. Fiorillo, *HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity*. Mol Immunol, 2014. **57**(1): p. 22-7.
126. Wucherpennig, K.W., *Presentation of a self-peptide in two distinct conformations by a disease-associated HLA-B27 subtype*. J Exp Med, 2004. **199**(2): p. 151-4.
127. Taurog, J.D., *The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(8): p. 2478-81.
128. D'Amato, M., et al., *Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis*. Eur J Immunol, 1995. **25**(11): p. 3199-201.
129. Koh, W.H. and M.L. Boey, *Ankylosing spondylitis in Singapore: a study of 150 patients and a local update*. Ann Acad Med Singapore, 1998. **27**(1): p. 3-6.
130. Ben Dror, L., et al., *The HLA-B*2705 peptidome*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(2): p. 420-9.
131. Lopez de Castro, J.A., *The HLA-B27 peptidome: building on the cornerstone*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(2): p. 316-9.
132. Faham, M., et al., *Discovery of T Cell Receptor beta Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis*. Arthritis Rheumatol, 2017. **69**(4): p. 774-784.
133. Madden, D.R., et al., *The structure of HLA-B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation*. Nature, 1991. **353**(6342): p. 321-5.
134. Madden, D.R., et al., *The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC*. Cell, 1992. **70**(6): p. 1035-48.
135. Yamaguchi, A., et al., *Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(11): p. 1672-7.
136. Bowness, P., *Hla-B27*. Annu Rev Immunol, 2015. **33**: p. 29-48.
137. Allen, R.L., P. Bowness, and A. McMichael, *The role of HLA-B27 in spondyloarthritis*. Immunogenetics, 1999. **50**(3-4): p. 220-7.
138. Allen, R.L., et al., *Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure*. J Immunol, 1999. **162**(9): p. 5045-8.
139. Shaw, J., H. Hatano, and S. Kollnberger, *The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27*. Mol Immunol, 2014. **57**(1): p. 52-8.
140. Colbert, R.A., et al., *HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies*. Prion, 2009. **3**(1): p. 15-26.
141. Mear, J.P., et al., *Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies*. J Immunol, 1999. **163**(12): p. 6665-70.

142. Ciccia, F., A. Rizzo, and G. Triolo, *Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2016. **28**(1): p. 89-96.
143. Smith, J.A., *The role of the unfolded protein response in axial spondyloarthritis*. *Clin Rheumatol*, 2016. **35**(6): p. 1425-31.
144. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis, C., et al., *Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci*. *Nat Genet*, 2010. **42**(2): p. 123-7.
145. Wellcome Trust Case Control, C., et al., *Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants*. *Nat Genet*, 2007. **39**(11): p. 1329-37.
146. Evans, D.M., et al., *Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility*. *Nat Genet*, 2011. **43**(8): p. 761-7.
147. Lin, Z., et al., *A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis*. *Nat Genet*, 2011. **44**(1): p. 73-7.
148. Reveille, J.D., *Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC*. *Nat Rev Rheumatol*, 2012. **8**(5): p. 296-304.
149. International Genetics of Ankylosing Spondylitis, C., et al., *Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci*. *Nat Genet*, 2013. **45**(7): p. 730-8.
150. Brown, M.A., T. Kenna, and B.P. Wordsworth, *Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis*. *Nat Rev Rheumatol*, 2016. **12**(2): p. 81-91.
151. Brown, M.A., et al., *Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis*. *Hum Mol Genet*, 2000. **9**(11): p. 1563-6.
152. Tsui, H.W., et al., *ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences*. *Arthritis Res Ther*, 2005. **7**(3): p. R513-25.
153. Zhu, X., et al., *A novel gene variation of TNFalpha associated with ankylosing spondylitis: a reconfirmed study*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(11): p. 1419-22.
154. Ellinghaus, D., et al., *Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci*. *Nat Genet*, 2016. **48**(5): p. 510-8.
155. Robinson, P.C. and M.A. Brown, *Genetics of ankylosing spondylitis*. *Mol Immunol*, 2014. **57**(1): p. 2-11.
156. Kanaseki, T., et al., *ERAAP synergizes with MHC class I molecules to make the final cut in the antigenic peptide precursors in the endoplasmic reticulum*. *Immunity*, 2006. **25**(5): p. 795-806.
157. Collantes, E., et al., *Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies*. *Joint Bone Spine*, 2000. **67**(6): p. 516-520.
158. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *[Criteria of the classification of spondylarthropathies]*. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1990. **57**(2): p. 85-9.
159. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. *Arthritis Rheum*, 1984. **27**(4): p. 361-8.
160. Sieper, J., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68 Suppl 2**: p. ii1-44.
161. Rudwaleit, M., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 25-31.

162. Rudwaleit, M., et al., *How to diagnose axial spondyloarthritis early*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(5): p. 535-43.
163. Rudwaleit, M., M.A. Khan, and J. Sieper, *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1000-8.
164. Weisman, M.H., *Inflammatory back pain: the United States perspective*. Rheum Dis Clin North Am, 2012. **38**(3): p. 501-12.
165. Eksioğlu, E., et al., *Assessment of shoulder involvement and disability in patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2006. **27**(2): p. 169-73.
166. D'Agostino, M.A. and I. Olivieri, *Enthesitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 473-86.
167. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(2): p. 127-32.
168. Healy, P.J. and P.S. Helliwell, *Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations*. Curr Rheumatol Rep, 2006. **8**(5): p. 338-41.
169. Al-Amayreh, I.A. and B.O. Zaidat, *Ankylosing spondylitis in Northern Jordan*. Saudi Med J, 2000. **21**(10): p. 950-2.
170. Rosenbaum, J.T., *Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis*. J Rheumatol, 1989. **16**(6): p. 792-6.
171. Munoz-Fernandez, S. and E. Martin-Mola, *Uveitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(3): p. 487-505.
172. Monnet, D., et al., *Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases*. Ophthalmology, 2004. **111**(4): p. 802-9.
173. Ali, A. and C.M. Samson, *Seronegative spondyloarthropathies and the eye*. Curr Opin Ophthalmol, 2007. **18**(6): p. 476-80.
174. Stolwijk, C., et al., *Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 65-73.
175. Greenstein, A.J., H.D. Janowitz, and D.B. Sachar, *The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients*. Medicine (Baltimore), 1976. **55**(5): p. 401-12.
176. Eder, L. and D.D. Gladman, *Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology*. Curr Rheumatol Rep, 2013. **15**(3): p. 316.
177. Edmunds, L., et al., *Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis*. The Journal of rheumatology, 1991. **18**(5): p. 696-698.
178. HAZNEDAROĞLU, Ş., *Spondiloartropatiler-Ortak klinik özellikler*. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology, 2004. **4**(1): p. 13-18.
179. Zochling, J., J. Brandt, and J. Braun, *The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(12): p. 1483-91.
180. Brown, M.A., *Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis*. Intern Med J, 2007. **37**(11): p. 739-40.
181. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(6): p. 777-783.

182. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 717-27.
183. Poddubnyy, D., et al., *Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(5): p. 1388-98.
184. Rudwaleit, M., et al., *Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(6): p. 665-70.
185. IŞIKLAR, İ., *Spondiloartritlerde Radyolojik Özellikler*. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology, 2004. **4**(1): p. 23-28.
186. Inanc, N., et al., *The investigation of sacroiliitis with different imaging techniques in spondyloarthropathies*. Rheumatology international, 2005. **25**(8): p. 591-594.
187. D'Agostino, M.A., et al., *Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(2): p. 523-33.
188. Devauchelle-Pensec, V., et al., *Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(5): p. 1412-9.
189. Rudwaleit, M., et al., *Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(10): p. 1520-7.
190. Song, I.H., et al., *The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(11): p. 1535-40.
191. Kerr, G.S., et al., *Takayasu arteritis*. Ann Intern Med, 1994. **120**(11): p. 919-29.
192. Onen, F., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. J Rheumatol, 2008. **35**(2): p. 305-9.
193. Magaro, M., et al., *Seronegative spondylarthritis associated with Takayasu's arteritis*. Ann Rheum Dis, 1988. **47**(7): p. 595-7.
194. Riviere, E., et al., *Takayasu Arteritis and Spondyloarthritis: Coincidence or Association? A Study of 14 Cases*. J Rheumatol, 2017. **44**(7): p. 1011-1017.
195. Reny, J.-L., et al. *Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature*. in *Annales de medecine interne*. 2003.
196. Schuetz, C.T., et al., *Pseudoarthrosis and ankylosis of the vertebral spine without sacroiliitis associated with Takayasu's arteritis: review of the association*. Skeletal Radiol, 2002. **31**(9): p. 554-7.
197. Hull, R.G., R.A. Asherson, and J.A. Rennie, *Ankylosing spondylitis and an aortic arch syndrome*. Br Heart J, 1984. **51**(6): p. 663-5.
198. Acar, B., et al., *Seronegative spondyloarthropathy associated with Takayasu's arteritis in a child*. Clinical and experimental rheumatology, 2005. **23**(2): p. 278.
199. Sanders, M.E. and L.C. Fischbein, *Hypertrophic osteoarthropathy with Takayasu's arteritis*. Clin Exp Rheumatol, 1987. **5**(1): p. 71-4.
200. Cherin, P., et al., *Association spondylarthritis ankylosante et maladie de Takayasu*. Rev Rhum, 1990. **57**: p. 33-37.

201. Callhoff, J., et al., *Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015. **74**(6): p. 1241-1248.



10. EKLER

10.1. Ek-1 Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Takayasu Arteriti Hastalarında Spondiloadrtropati Sıklığı					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abdurrahman TUFAN					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Romatoloji B.D /G.Ü.T.F					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.03.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	27.03.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 146	Toplantı tarihi: 10.04.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlere gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI/ ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

10.2. Ek-2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”

İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Takayasu Arteriti Hastalarında Spondiloartropati Sıklığı

Sorumlu Araştırmacının Adı: Abdurrahman Tufan

Diğer Araştırmacıların Adı: Ali Akdoğan, Murat Uçar, Özkan Varan, Hakan Babaoğlu, Sakine Güzel Esen

Destekleyici: Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi

“**Takayasu Arteriti Hastalarında Spondiloartropati Sıklığı**” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Takayasu hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Romatoloji Bilim Dalında, Prof. Dr. Abdurrahman Tufan’ın sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- **Araştırmanın amacı,** Takayasu arteriti olan hastalarda iltihaplı omurga romatizması (Spondiloartropati) sıklığının belirlenmesidir. Takayasu olan hastalarda özellikle son yıllarda artan oranda ancak tek tük vaka raporu şeklinde spondiloartropati varlığı bildirilmiş olmasına rağmen, bu hastalarda spondiloartropati sıklığını araştıran bir araştırma daha önce yayınlanmamıştır.
- Takayasu hastalarında eşlik eden spondiloartropati sıklığının belirlenmesi Takayasu hastalığının oluş mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı

olabilecektir. Ayrıca iltihaplı omurga romatizmasının saptanması ile bu hastaların daha etkili tedavi edilebilmesini sağlayabilecektir.

- Çalışmaya Gazi Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bölümlerinde Takayasu hastalığı ile takipli toplam 80 hastanın alınması planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, sıradan kontrolünüz sırasında bel ağrınızın olup olmadığı ve varsa iltihaplı omurga romatizması kaynaklı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla anket uygulanacaktır. Bu ankette vereceğiniz cevaplara göre eğer iltihaplı omurga romatizması düşündürür bulgular ortaya çıkarsa sadece 1 defaya mahsus olmak üzere yine normal kontrolünüz sırasında alınacak kanlarla birlikte 4 ml kan alınarak HLA B27 testi yapılacaktır. belinizden 5-10 dakika süren bir ilaçsız bel MR'ı ve bel röntgeni çekilecektir. Yine bu kontroller sırasında iltihaplı omurga romatizması için bir ipucu olan topuk dikenini saptama amaçlı 5 dakika kadar süren eklem ultrasonu yapılacaktır. Çalışma toplam 12 ay sürecek olup değerlendirmeniz bir kez yapılacaktır, mükerrer değerlendirme olmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmadan dolayı zarar görmede önemli bir risk yoktur. Ancak yapılacak görüntülemeler sırasında gebelik olan veya gebelik şüphesi olan hastalarda işlemin riskleri olduğundan bu hastalar çalışma dışı tutulacaktır. Kapalı alan korkusu olan hastalara MR incelemesi yapılmayacaktır. Araştırmadan dolayı

göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalarda tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bu araştırma neticesinde Takayasu hastalarında iltihaplı omurga romatizması saptanması Takayasu arteritinin oluşum mekanizmasını aydınlatmada ve tedavi seçeneklerini geliştirmede yardımcı olacaktır. Ayrıca sizde iltihaplı omurga romatizması saptanması bu hastalığın uygun şekilde tedavi edilmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Sakine GÜZEL	ADI : Dr. Abdurrahman
ESEN	TUFAN
GÖREVİ : Yardımcı araştırmacı	GÖREVİ : Sorumlu araştırmacı
TELEFON : 05545856475	TELEFON : 0533 2517133

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gazi Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bölümlerindeki takibim sırasında, Gazi Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Sakine GÜZEL ESEN'e 05545856475, Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü veya Dr. Abdurrahman TUFAN'a 0533 2517133, Gazi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalından ulaşabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

10.3. Ek-3 Çalışma Formları

TAKAYASU ARTERİTİ-İNFLAMATUAR SPONDİLOARTRİT DEĞERLENDİRME FORMU

BEL AĞRISI-

Adı

Soyad:

Telefon:

Dosya

no:

Doğum tarihi (yıl):

Form Tarihi:

Takayasu Arteriti Öyküsü:

Semptomların başlangıç tarihi (ay/yıl veya sadece yıl):

Tanı Tarihi (ay/yıl veya sadece yıl) :

Takayasu'ya ait tanı anında veya takipte ortaya çıkan semptomlar (var olanları işaretleyiniz)

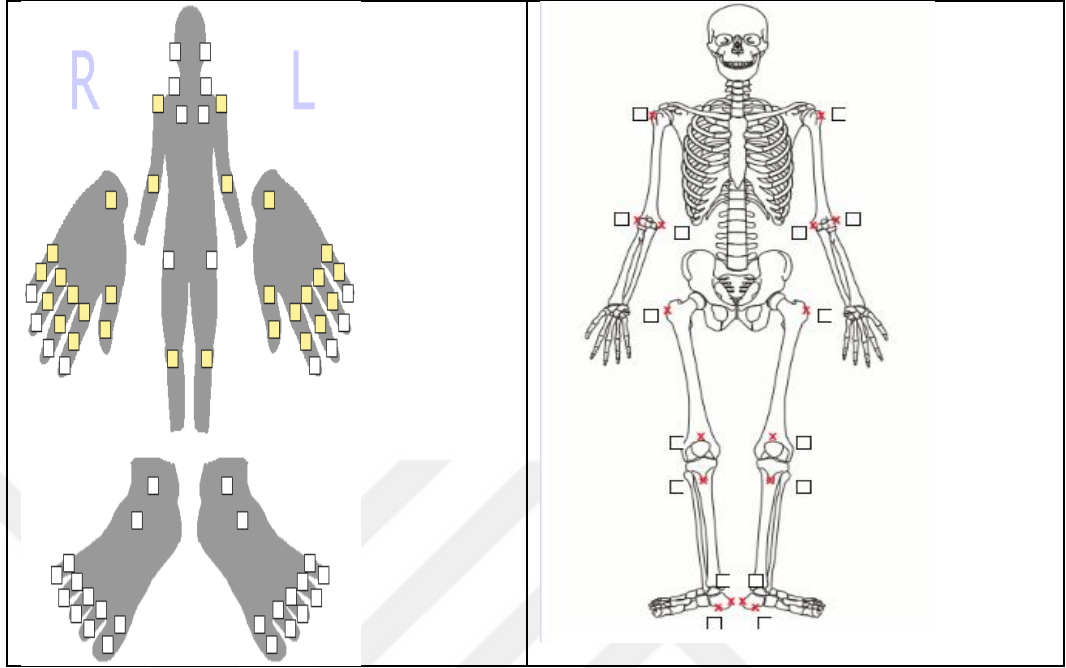
- Ateş Kilo kaybı Halsizlik İştahsızlık
- Karotodini (karotis ağrısı) Sırt ağrısı (çıkan ve inen aorta ağrısı)
- Klodikasyo Raynoud Ekstremitte ağrısı Ekstremitede uyuşma
- Senkop bozukluğu Baş ağrısı Serebrovasküler olay Görme
- Dispne yetmezlik Anjina Çarpıntı Konjestif
- Perikardit Döküntü Eritema nodosum / pannikülit:
- Myalji Artralji Üveit

Lökomotor

- Kifoz Skolyoz varsa lokalizasyon (servikal-torasik-lumbal)
- Omurga hareketlerinde kısıtlanma, varsa (lateral, ant, posterior)
- Kalça hareketlerinde kısıtlanma
- Artrit (Poliartrit Oligoartrit Monoartrit) Entesit
- (topuk, tibia) yerlerini işaretleyiniz. Yerlerini aşağıya işaretleyiniz

Artrit yerleri

Entesit yerleri



İNFLAMATUAR BEL AĞRISI SORULARI

1. Bel-kalça ağrısı şikayetiniz var mı?
 Evet Hayır
2. Bel-kalça ağrısı şikayeti 3 aydan daha uzun süredir mi var?
 Evet Hayır
3. Bel-kalça ağrınız kaç yaşında başladı:
4. Bel-kalça ağrınız zaman içinde arttı mı?
 Evet Hayır
5. İstirahat etmekle bel-kalça ağrınızda düzelme oluyor mu?
 Evet Hayır
6. Hareket ettikçe bel-kalça ağrınızda rahatlama hissediyor musunuz?
 Evet Hayır
7. Sabah yataktan kalktığınızda bel, kalça, basen bölgelerinde yarım saati geçen tutukluk oluyor mu?
 Evet Hayır
8. Bel-kalça ağrınızın sizi uykudan uyandırır mı?
 Evet Hayır
9. Bel-kalça ağrısı için ağrı kesici alma ihtiyacı duyuyor musunuz?
 Evet Hayır
10. Bel-kalça ağrısı için ağrı kesici aldığınızda belirgin rahatlama hissediyor musunuz?
 Evet Hayır
11. Ayak topuklarında ağrınız oluyor mu?
 Evet Hayır
12. Hayatınızın herhangi bir döneminde uzun süren ve tekrarlayan kanlı ishal şeklinde şikayetiniz oldu mu?

Evet Hayır

13. Hayatınızın herhangi bir döneminde birkaç gün süren, gözlerinizde kanlanma ve buna eşlik eden puslu görme şikâyetiniz oldu mu?

Evet Hayır

14. Sedef hastalığınız var mı? (sedef, dirsek, dizde, saçlı bölgede daha fazla görülen pullanma şeklinde gümüş-kırmızı cilt hastalığıdır)

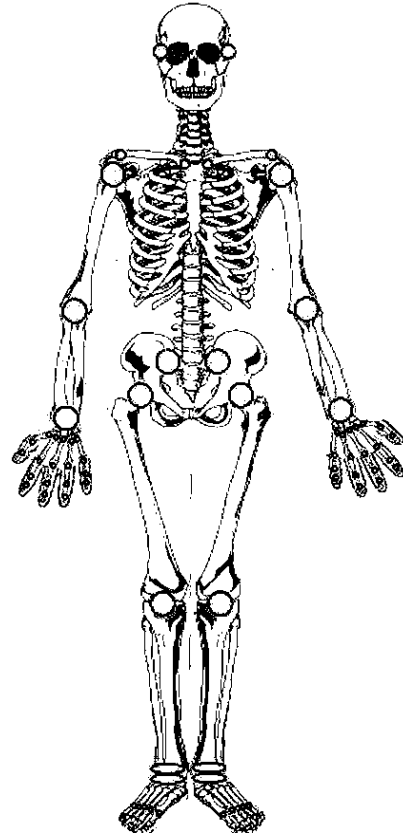
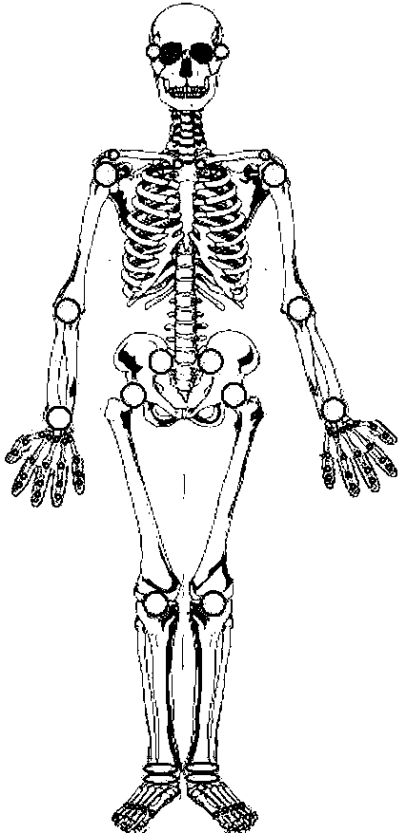
Evet Hayır

15. Ailenizde iltihaplı omurga romatizması veya sedef olan var mı? Varsa kimde hangisi.

Evet Hayır

16. Şimdiye kadar eklemlerinizde **kesintisiz 6 haftadan uzun süreli** ağrı, şişlik üzerine basamama veya eklemi ilgilendiren hareketleri yapmada zorluk şeklinde şikayetiniz oldu mu? Eğer cevabınız evet ise hangi eklemlerde olduğunu aşağıdaki şekil üzerine işaretleyiniz.

17.Şimdiye kadar eklemlerinizde **kesintisiz 3 günden uzun ancak 6 haftadan kısa süreli** ağrı, şişlik üzerine basamama veya eklemi ilgilendiren hareketleri yapmada zorluk şeklinde şikayetiniz oldu mu? Eğer cevabınız evet ise hangi eklemlerde olduğunu aşağıdaki şekil üzerine işaretleyiniz.



BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK: eklem ağrılarınız ne şiddettedir?

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

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

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

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

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

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

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

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

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Dayanılmaz*

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 | Yarım saat | 1 saat | 1.5 saat | 2 |
YOK 0 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≥2 *2 saat veya daha fazla saat*

BASFI

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

** Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.
ÖRNEK:

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MÜMKÜN DEĞİL

Geçen hafta genel olarak kendinizi nasıl hissetiniz? Lütfen puan verin. (PtGA)

ÇOK ÇOK İYİ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ÇOK ÇOK KÖTÜ

Geçen hafta genel olarak GECE YAŞADIĞINIZ AĞRININ şiddetine lütfen puan verin.

YOK 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 DAYANILMAZ

ANKİLOZAN SPONDİLİT YAŞAM KALİTESİ İNDEKSİ (ASQoL)

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

1.Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor	Evet	Hayır
2.Bazen içimden ağlamak geliyor	Evet	Hayır
3.Giyinmekte zorluk çekiyorum	Evet	Hayır
4.Evdeki işlerimi yapmakta zorlanıyorum	Evet	Hayır
5.Hastalığımın dolaylı uyumam imkânsız	Evet	Hayır
6.Ailem ve arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor	Evet	Hayır
7.Her zaman yorgunum	Evet	Hayır
8.Bir işi yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum	Evet	Hayır
9.Dayanılmaz ağrılarım var	Evet	Hayır
10.Sabahları kendimi toparlayıp işe başlamam uzun süre alıyor	Evet	Hayır
11.Evdeki işlerimi yapmam imkansız	Evet	Hayır
12. Kolayca yoruluyorum	Evet	Hayır
13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum	Evet	Hayır
14. Her zaman ağrım var	Evet	Hayır
15. Hastalığımın dolaylı çok şeyi kaçırdığımı düşünüyorum	Evet	Hayır
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum	Evet	Hayır
17. Hastalığım moralimi bozuyor	Evet	Hayır
18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum	Evet	Hayır
TOPLAM		

Duruöz MT et al. Rheumatol Int 2013;33:2717-22

ESR: **CRP:**

HLA B27:

BASMI: BASMI doğrusal tanımlama üzerinden tanımlanacak

Göğüs ekspansiyonu (cm):

Oksiput duvar mesafesi (cm):

Tragus duvar (cm):

Servikal rotasyon:

Lateral spinal fleksiyon (cm):

Modifiye Schober (cm):

Intermalleolar aralık (cm)

PELVİS GRAFİSİ:

- Sakroileit Evresi:
- Entezit: O) Tuber iskium O) Trokanter O) İliak kanat
- Sağ koksofemoral eklem: O) Normal O) Sklerotik O) Destrutif
O)ankiloz
- Sol koksofemoral eklem: O) Normal O) Sklerotik O) Destrutif
O)ankiloz
- Lumbalizasyon/ sakralizasyon: O) Normal O)lumbalizasyon
O) Sakralizasyon

2 YÖNLÜ LUMBOSAKRAL GRAFİ: <ul style="list-style-type: none">- Romanus- Sindesmofit- Anderson lezyonu:- Kareleşme- Erozyon	SERVİKAL GRAFİ: <ul style="list-style-type: none">- Romanus- Sindesmofit- Anderson lezyonu:- Kareleşme- Erozyon
TORAKAL GRAFİ: <ul style="list-style-type: none">- Romanus- Sindesmofit- Anderson lezyonu:- Kareleşme- Erozyon	AYAK GRAFİSİ: <p>Aşil entesiti: Plantar tendon entesiti:</p>

SAKROİLİAK EKLEM MRG BULGULARI

Bulgu	Sağ	Sol
Kemik iliği ödemi		
Effuzyon		
Sinovit		
Kapsulit		
Entesit		
Yağlı değişim		
Erozyon		
Skleroz		
Eklem aralığında daralma, kemik köprü, Ankiloz		
Sonuç-> A: aktif, A/K: aktif/kronik, K: kronik		

SPİNAL MRG BULGULARI

	yok	Lokalizasyon
Romanus lezyonu		
Spinal lig. Entesiti		
Sindesmofit		
Faset artriti		
Ankiloz		
Spondilodiskit		
Anderson		
Yetmezlik kırığı		