

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANA BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA APELİN
SEVİYESİ; KLİNİK BULGULAR, HASTALIK AKTİVİTESİ
VE RADYOLOJİK PROGRESYON İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet HARTAVİ

SAMSUN-2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANA BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA APELİN
SEVİYESİ; KLİNİK BULGULAR, HASTALIK AKTİVİTESİ
VE RADYOLOJİK PROGRESYON İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet HARTAVİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gamze ALAYLI

SAMSUN-2013

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitimim boyunca maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışkanlığı, bitmek bilmeyen enerjisi, bilime olan aşkı, son derece etik ve sabırlı hasta yaklaşımı, ılımlı ancak otoriter idareciliği ile kendime her zaman örnek aldığım ve özellikle bir buçuk yıl kendisiyle bilfiil beraber çalışmamıza olanak sunarak engin bilgi ve tecrübesinden istifade etmemi sağlayan anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ömer KURU'ya,

Beş yıl boyunca o sabırlı ve son derece insancıl karakterinden asla ödün vermeyen, insana ve bilime olan aşkına hayran olduğum, gerek mesleki gerekse meslek dışı her türlü problemimi rahatça paylaşabildiğim ve bu tezin radyografik değerlendirme aşamasında son derece özveri sarfeden değerli hocam Prof. Dr. Ayhan BİLGİCİ'ye,

Bu tezin tüm aşamalarında her türlü kolaylığı sağlayarak benden çok daha özverili çalışan, bir hocadan ziyade abla gibi hissettiğim, çalışkanlığı, titizliği, bilimselliği ve şefkati ile hep hatırlayacağım değerli tez hocam Doç. Dr. Gamze ALAYLI'ya,

Eğitim süresi içerisinde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, kendileriyle çalışma şansını yakaladığım için kendimi bahtiyar saydığım bölümümüzün değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Berna TANDER, Doç. Dr. Dilek DURMUŞ, Yrd. Doç. Dr. Yeşim AKYOL ve Yrd. Doç. Dr. Yasemin ULUS'a,

En az benim kadar emek harcayarak bu tezin çatısında büyük rolü olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan ALAÇAM'a,

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansını yakaladığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Mesai saatlerini paylaşmaktan mutluluk duyduğum fizyoterapistlere, hemşirelere ve hasta bakıcılara,

Beni her aşamada destekleyen, cesaretlendiren, maddi manevi yardımını hep bir adım ötemde hissettiğim sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet HARTAVI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.1.1.Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.1.2.Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.3.Biyokimyasal Veriler	8
2.1.4.Histopatoloji	9
2.1.5.Klinik Özellikler	11
2.1.6. Tanı ve Sınıflama Kriterleri	16
2.1.7.Laboratuvar Bulguları	23
2.1.8.Fizik Muayene Bulguları	23
2.1.9.Radyolojik Bulgular	25
2.1.10.Ayırıcı Tanı	30
2.1.11.Prognoz	31
2.1.12.Değerlendirme ve Gözlem	32

2.1.13.Hastalığın Seyri-Komplikasyonlar	35
2.1.14.Tedavi	36
2.1.15.Mortalite Nedenleri	43
2.2.Apelin	43
2.3.Tümör Nekrozis Faktör-alfa	45
3.GEREÇ VE YÖNTEM	45
4.BULGULAR	50
5.TARTIŞMA	56
6.KAYNAKLAR	63
7.EKLER	80

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri	11
Tablo 2.2. AS'de Sık Kullanılan Testler	12
Tablo 2.3. AS'de Görülebilen Eklem Dışı Tutulumlar	15
Tablo 2.4. Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri	17
Tablo 2.5. Ankilozan Spondilit New York Tanı Kriterleri	18
Tablo 2.6. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri	19
Tablo 2.7. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri	20
Tablo 2.8. ASÇG Sınıflama Kriterleri	21
Tablo 2.9. SİE'in direkt grafisinde sakroiliit evrelemesi	26
Tablo 2.10. BASRI skora sistemi	28
Tablo 2.11. Ankilozan spondilitte klinik pratikte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler	34
Tablo 2.12. ASAS düzelme ölçütleri (ASAS 20) ve ASAS kısmi remisyon ölçütleri	34
Tablo 4.1. AS, RA ve Sağlıklı Kontrollerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı	52
Tablo 4.2. AS hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları	53

Tablo 4.3. AS, RA ve sağlıklı kontrollerin apelin ve TNF- α sonuçları	54
Tablo 4.4. AS, RA ve sağlıklı kontrollerin yorgunluk ve yaşam kalitesi sonuçları	54
Tablo 4.5. AS hastalarında apelin ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon	55
Tablo 4.6. AS hastalarında Apelin ve TNF- α ile yorgunluk ve yaşam kalitesi arasındaki korelasyon	56

KISALTMALAR

AS	Ankilozan spondilit
SpA	Spondiloartropati
SİE	Sakroiliak eklem
ASÇG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESSG	The European Spondyloarthritis Study Group
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society (Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu)
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
Msasss	Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Skor Sistemi
BASRI	Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
KF-36	Kısa Form-36
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C reaktif protein
ANA	Anti nükleer antijen
RF	Romatoid faktör
MHC	Major Histocompatibility Complex
DNA	Deoksiribonükleik asid
RA	Romatoid artrit
TNF-alfa	Tumor necrozing factor alfa
TGF	Transforming growth factor
DMARD	Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
NSAİİ	Non steroid anti inflamatuvar ilaç
SLZ	Sülfasalazin
MTX	Metotrexate
VAS	Vizüel Ağrı Skalası
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
SG	Sağlıklı Gönüllü

ÖZET

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS) omurga ve sakroiliak eklemlerin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Klinik olarak aksiyal ve periferik eklem tutulumu yanında ekstraartiküler tutulum ve entezitlerle karşımıza çıkar. Son yıllarda adipoz dokudan salgılanan bir takım adipositokinlerin inflamasyon modülasyonunda rol aldıkları gösterilmiştir. Apelin değişik dokularca sentez edilen, adipositlerden salgılanan ve plazmada bulunan bir adipositokindir. AS'li hastalarda serum adipositokin düzeyleri ile hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir dizi çalışma bulunmasına rağmen bu ilişkiyi apelin açısından değerlendiren çalışma yok denecek kadar azdır. Çalışmamızda AS hastalarında apelin seviyesini, klinik, laboratuvar ve yeni kemik formasyonu arasında ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Romatoloji) Kliniğinde takip edilen 85 AS hastası (E/K=63/22) (36.70±10.99 yıl), 79 Romatoid Artrit (RA) hastası (E/K=11/68) (47.97± 13.69 yıl) ve 76 sağlıklı kontrol (SK) (E/K=41/35) (37.40± 13.40 yıl) alındı. Klinik değerlendirmede hastalık aktivitesi için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), fonksiyonellik için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), spinal hareket için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) ve radyolojik hasar için Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Skorlama Sistemi (mSASSS), yorgunluk değerlendirmesi için Yorgunluğu Çok Yönlü Değerlendirme Anketi (MAF), yaşam kalitesi değerlendirmesi için Kısa Form 36 (KF-36) kullanıldı. Apelin ve TNF- α seviyesi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Ankilozan Spondilit (2.94± 0.81) ve RA (3.25± 0.90) hastalarının apelin değerleri sağlıklı kontrollerden (2.38± 0.77) istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p<0.05) ve AS hastalarının apelin düzeyleri RA hastalarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olarak tespit edildi (p=0.049). TNF- α seviyesinde de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. TNF- α AS ve RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek tespit edilirken (p<0.05), AS ve RA hastalarında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05). MAF ve SF-36 skorlarında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. AS hastalarının yorgunluk skoru RA hastalarından istatistiksel olarak daha düşük saptanırken, kontrol grubundan farklı

değildi. AS hastalarının yaşam kalitesi skorları sosyal fonksiyon dışında tüm alt gruplarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olarak tespit edildi ($p<0.05$). Apelin seviyesi ve TNF- α arasında pozitif korelasyon tespit edildi. ($p=0.002$, $r=0.33$). Apelin ile BASDAI, BASFI, ESH ve CRP ile negatif korelasyon varken, m-SASSS ve BASMI ile ilişki tespit edilmedi. Apelin yorgunluk ile negatif korelasyon gösterirken, yaşam kalitesi fiziksel fonksiyon, fiziksel rol ve ağrı parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Sonuç olarak, serum apelin seviyesini AS ve RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak tespit ettik. AS hastalarında apelin ile radyolojik progresyon arasında korelasyon bulamadık. Bununla beraber apelin ile hastalık aktivitesini gösteren klinik ve laboratuvar ölçümleri arasında negatif korelasyon vardı. Bu sonuçlarla apelin'in AS'de hastalık seyrinde yükseldiğini, yeni kemik oluşumundan ziyade, klinik aktivitenin bir göstergesi olabileceği sonucuna vardık.

ABSTRACT

Objective: Ankylosing spondylitis (AS) is chronic inflammatory disease of spine and sacroiliac joints. It clinically presents with extraarticular involvement and entesitis along with axial and peripheral involvement. Several recent studies demonstrated that adipocytokines released from white adipose tissue contribute to inflammation and tissue damage. Apelin is produced in a variety of tissues, and is also shown to be a new adipokine secreted from the adipocytes and is present in plasma. Although there are studies that assess the relation between AS and serum adipocytokines, there is almost no study that assess this relation in terms of apelin. Thus, in our study we aimed to investigate serum apelin level, association with several clinical and laboratory parameters and radiographical damage in AS patients.

Material and Method Eighty-five AS patients (M/F=63/22) (36.70 ± 10.99 years) followed up in Ondokuz Mayıs University Medicine Faculty Physical Medicine and Rehabilitation (Rheumatology) Department, 79 RA patients (M/F =11/68) (47.97 ± 13.69 years) and 76 healthy controls (M/F =41/35) (37.40 ± 13.40 years) were enrolled in the study. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) was used for disease activity, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) for functionality, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) for spinal movement, mSASSS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Score System) for radiological damage, MAF (Multidimensionally Assessment of Fatigue) for fatigue, and SF-36 (Short Form-36) for quality of life assessment. Apelin and TNF- α levels were determined by ELISA method.

Results: Apelin levels of AS (2.94 ± 0.81) and RA (3.25 ± 0.90) patients were statistically higher than healthy controls (2.38 ± 0.77) ($p<0.05$) and apelin levels of AS patients were statistically lower than RA patients ($p=0.049$). Statistically significant difference was found between three groups in terms of TNF- α level. While TNF- α levels of RA and AS patients were significantly higher than healthy controls ($p<0.05$), there was no statistically difference between AS ve RA patients ($p>0.05$). While there was no significant difference between AS and RA patients, fatigue score of AS patients was statistically lower than RA patients. Quality of life scores of AS patients except social function were lower than healthy controls. A positive correlation was found between apelin and TNF- α levels ($p=0.002$, $r=0.33$). While there was a negative

correlation between apelin and BASDAI, BASFI, ESR and CRP, there was no correlation with m-SASSS and BASMI. While apelin showed negative correlation with fatigue, positive correlation was found with physical function, physical role and pain parameters of quality of life.

Conclusion: In conclusion, we found serum apelin levels higher in AS and RA patients comparing to healthy controls. We couldn't find any correlation between apelin and radiological progression in AS patients. Nevertheless, there was a negative correlation between apelin and clinical and laboratory measurements that show disease activity. By these findings, we concluded that serum apelin level increases at disease course of AS, it may be a marker of clinical activity rather than new bone formation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Ankilozan Spondilit (AS) omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit ve sınıflandırılmayan spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) hastalık grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyesidir. SpA alt tipine bakılmaksızın bu grubun temel klinik özellikleri, sakroiliit ve aksiyel iskelette inflamatuvar tipte bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveit (1). AS temelde vertebraları tutmakla beraber, diğer eklemleri de etkileyebilmektedir. İnsan lenfosit antijeni-B27 (HLA-B27) (+) olan kişilerde hastalık daha sık olarak görülmektedir. İngiltere’de erkeklerde görülme sıklığı % 0.5, kadınlarda ise % 0.2’dir. Amerika’da ise bu oran % 0.1’dir. Genellikle 20’li yaşlarda başlar, ancak belirtiler daha geç ortaya çıkabilmektedir. Hastalık erkeklerde 3/1 oranında daha sık olarak görülmektedir (2).

Apelin birçok dokuda üretilen, adipositlerden salgılanan ve plazmada varlığı gösterilen yeni bir adipokindir (3-10). Obezite durumunda salgılanması artmaktadır (11). Bu peptid 1998’de Human orphan G protein bağlı APJ reseptörünün ligandı olarak bulunmuştur (7,12). Apelin ve APJ vücutta yaygın olarak üretilmektedir (5,10,13,14). Bu peptid 77 aminoasit kalıntısını içeren bir pre-proproteinin C-terminal bölgesinin işlenmesiyle oluşmakta ve birçok moleküler formda bulunabilmektedir (7). Bugüne kadar klonlanmış tüm türlerde C-terminal bölgedeki 23 aminoasitlik bir sekans korunmuştur, bu da C-terminal bölgenin biyolojik aktivite açısından kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (6). APJ apelinin biyolojik aktivitesine aracılık etmektedir (15). Apelin peptidinin APJ reseptörüne bağlandığı, reseptör internalizasyonunu sağladığı, cAMP oluşumunu inhibe ettiği ve MAP kinaz ile fosfatidilinozitol 3 (PI3) kinaz yollarını aktive ettiği bildirilmiştir (16-20).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) AS etiopatogenezinde önemli bir role sahip olan pro-inflamatuvar bir sitokindir. AS’li hastaların serum, sinoviyum ve sakroiliak eklemlerinde TNF- α ’nın eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca transgenik farelerde artmış TNF- α üretimi ile insanlardaki AS’ye benzer bir aksiyel ankiloz ve entezopati geliştiği gösterilmiştir (21).

Adipoz doku gerek lokal gerekse sistemik etkileri olan bir dizi ürün salgılamaktadır. Bunlar arasında TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinler de bulunmaktadır. Bir çalışmada TNF- α 'nın hem insan hem de fare adipositlerinde apelin üretiminin direk regülatörü olabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada farelere intraperitoneal TNF- α enjeksiyonunun hem adipoz dokuda apelin üretimini hem de kandaki apelin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (22).

Bilindiği üzere AS patofizyolojisinin en önemli komponentlerinden biri yeni kemik oluşumudur. Apelinin osteoblast aktivitesini arttırdığı bir takım çalışmalarda gösterilmiştir (23). Biz çalışmamızda AS'li hastalarda serum apelin düzeyini, hastaların klinik bulguları, hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonu ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit, primer olarak aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize olan ancak periferik eklem tutulumu da gösterebilen SpA grubu hastalıkların prototipidir. HLA-B27 antijeni ile ilişkili, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, ilerleyici ve sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. Spondiloartritler içerisinde yer alan hastalıklar; AS, reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve undiferansiye spondiloartrittir (1). AS’de sakroiliit en erken saptanan bulgu olmakla birlikte periferik eklem tutulumu ve ekstra-artiküler bulgular da gözlenebilmektedir (24). AS’de ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik en önemli yakınmalarıdır. “Ankylosing Spondylitis” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “ankylos” (eğilmiş) ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden türemiştir. AS tanısı için diğer seronegatif SpA’ların ekarte edilmesi gereklidir (25).

2.1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Ankilozan spondilitin prehistorik dönemden beri hayvan ve insanlarda görülen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. AS ilk kez 1691’de İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Connor tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankiloze bir iskelette tanımlanmıştır. 1850’de Brodie ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hasta tanımlamıştır. Bunu 1893 yılında Von Bechterev’in, 1897 yılında Struempell’in, 1898 yılında Marie’nin olguları izlemiştir. Bu nedenden dolayı AS’nin Fransız literatüründeki eski bir ismi Marie-Struempell hastalığıdır. Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır. 1931’de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir (1,25). 1960 ve 1970’li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, reiter, psöriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek “seronegatif SpA” kavramı ortaya atılmıştır. 1961’de Roma AS kriterleri, 1966’da New York kriterleri ve 1984’de modifiye

New York kriterleri yayınlanmıştır (26). 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişler ve böylece hastalığın ailesel karakterli olduğuna dair düşünce güçlenmiştir (27).

Tüm SpA'ların toplumdaki prevalansı % 1.9'a kadar ulaşmaktadır (28). AS en sık hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte pediatrik ve geriatric yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir dağılım özelliği gösterir (29). Erkekler hastalıktan yaklaşık 2-3'e 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir. Fransızlarda yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken İzmir'de yapılan çalışmada oran E/K=1.2 bulunmuştur (30,31). Erkek hastaların tüm AS'li hastalara oranı, coğrafi yerleşime bağlı olarak % 65-84 arasında değişmektedir (32). Cinsiyete göre klinik değişkenlik gözlenmiştir (33). Örneğin erkeklerde spinal ve pelvik tutulum ön plandadır; azalan oranda göğüs duvarı, kalça, omuz ve ayak eklemlerinde tutulum gözlenir. Kadınlarda ise spinal tutulum daha hafif iken dirsek, el ve ayak bilekleri, kalça ve pelvik tutulum ön plandadır. Erkeklerde genel hastalık seyrinin daha ciddi olduğu bilinmektedir. AS prevalansı en iyi beyaz ırkta çalışılmıştır. Amerikalı beyazlarda % 0.2, Alman beyazlarda % 0.9, kuzey Norveç popülasyonunda % 1.4'e kadar değişmektedir (34). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Minnesota, Olmstead County'de 50 yıllık (1935-1989) hastane kayıtlarına dayanılarak yapılan bir çalışmada AS yıllık insidansının erkeklerde 1/10.000, kadınlarda ise üçte biri kadar olduğu gösterilmiştir (35). Türkiye'deki AS sıklığı ile ilgili ilk araştırma, 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans % 0.14 olarak saptanmıştır (36). Seçilmiş özel bir grup olduğundan prevalans gerçek değerinin altındadır. İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA % 1.09 iken AS prevalansı % 0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği izlenmiştir (SpA için % 1.05 ve AS için % 0.49) (37). AS dünyanın tüm bölgelerinde görülür. Ancak prevalansında ırk ile ilişkili değişiklikler vardır. Ancak AS ve HLA-B27 siyah Afrikalılar'da neredeyse yoktur (38).

Ankilozan Spondilit HLA-B27 histokompatibilite antijeni ile çarpıcı bir korelasyon gösterir. Kuzey Amerika'da HLA-B27 prevalansı % 7'dir. HLA-B27,

AS'li hastaların % 90'ında pozitif bulunmaktadır. HLA-B27 birlikteliği ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon gözlenmemiştir. HLA-B27 pozitif kişilerin % 1-2'sinde AS bulunabilir. AS hastalarının birinci derece akrabalarında HLA-B27 prevalansı % 10-20 olarak bulunmuştur. Bu bulgular göstermektedir ki; hastalığın patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin her ikisi de rol oynamaktadır. AS inflamatuvar barsak hastalıkları Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı ile güçlü bir birliktelik gösterir. AS ve inflamatuvar barsak hastalıklarının her ikisi de bulunan hastaların % 50-75'inde HLA-B27 pozitifdir (39). Amerika, Avrupa ve Çin'deki AS hastalarında HLA-B27 yaklaşık % 95 oranında bulunur. Sağlıklı bireylerde ise HLA-B27 prevalansı Amerika'da % 3-8 arasında, Avrupa'da % 9 ve Çin'de % 8 olarak bulunmuştur (40).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Ankilozan spondilitin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (41). Bu hastalıkla ilgili genetik dağılımın oranı değişkendir. AS ile ilgili ikiz çalışmaları hastalığın patogenezinde geniş bir genetik dağılımı öngörür. İngiltere'de yapılan bir çalışma, genetik faktörlerin hastalığın oluşumundaki rolünün % 97 olduğunu düşündürmüştür (42). Bir başka çalışmada hastalığın monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre 5 kat daha fazla birliktelik gösterdiği saptanmıştır (43). Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önde geldiğini göstermektedir.

Bakterilerin spesifik bir rolü olduğu düşünülmemekle birlikte, insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Salmonella ve Campylobacter gibi mikroorganizmaların genetik yatkınlığı olan bireylerde eklem semptomları ve entezite yol açabildiği gösterilmiştir. AS'li monozigot ikizler, sağlıklı ikizlerle karşılaştırıldığında; Klebsiella Pneumoniae, Streptococcus Pyogenes ve Candida Albicans'a karşı hücrel hiperaktivite saptanmıştır (1, 27). Klebsiella pneumoniae patojeni, anti-Klebsiella antikoları kullanılarak araştırılmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında AS hastalarında daha yüksek titrede bulunmuştur (44). Klebsiellaya karşı anormal bir T lenfosit yanıtı da bildirilmiştir (45). AS'li hastaların çoğunda barsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfasalazinden yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici bir unsur olabileceğini düşündürmektedir. AS'li hastaların

sakroiliak eklem (SİE) biyopsilerinde; T hücreleri, makrofajlar, transforming growth factor beta (TGF- β) ve yüksek düzeyde TNF- α bulunması bir mikroorganizmanın hastalığı tetikleme ihtimalini desteklemektedir (27, 34).

HLA'daki allelik varyasyonların (yani farklı MHC genotiplerinin) gerek daha henüz timusta T hücre reseptör repertuarı oluşurken gerekse otoreaktif T hücrelerine otoantijenik molekülleri sunarak otoimmüniteye zemin hazırladığı düşünülmekle beraber, MHC dışı genetik faktörlerin de otoimmün hastalık gelişiminde rolü olduğuna işaret eden çalışmalar da mevcuttur. Bunlar arasında bazı komplemanlar, Fas (CD95) ve Fas ligandı gibi apoptozda rol oynayan proteinleri ve bazı sitokinleri (TNF- α ve IL-10 gibi) kodlayan genlerdeki kalıtsal varyasyonlar ile henüz hangi genleri içerdiği bilinmeyen fakat "linkage" çalışmaları ile belirli otoimmünin hastalıklarla beraber kalıtım (kosegregasyon) gösterdiği saptanmış gen lokusları sayılabilir (46,47).

Ankilozan spondilit ve HLA-B27 arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Birçok toplumsal çalışmada AS prevalansı ile HLA-B27 sıklığı paralel bulunmuştur (48). HLA-B27'nin hastalığıdaki rolünü açıklamak için farklı çalışmalar yapılmıştır. HLA-B27, MHC sınıf 1 molekülünün HLA-B allelidir. MHC sınıf 1 molekülünün görevi CD8+ T lenfositlerdeki T hücre reseptörlerine antijenik peptitleri sunmaktır. HLA-B27'nin de en az 31 alleli saptanmıştır (49). Bunlardan B27*09, AS ile daha az ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle AS için zemin hazırlayıcı olmayan allel olarak adlandırılmıştır. B27*05'in ise AS ile ilişkisi oldukça fazladır ve AS için zemin hazırlayıcı allel olarak adlandırılmaktadır. Bu alleller arasındaki fark araştırıldığında AS için zemin hazırlayıcı allel olarak adlandırılan olan B27*05'in 116. aminoasidinde aspartik asit, AS için zemin hazırlayıcı olmayan allel olarak adlandırılan B27*09'un 116. aminoasidinde histidin saptanmıştır (50,51). P6alfa adı verilen bu yapı değişikliği, peptidin yapısını da dramatik olarak değiştirir. Bu alışılmamış konfirmasyon sayesinde T lenfosit klonu peptidi sadece B27*05'e bağlı iken tanıyabilir. B27*09'a bağlı iken tanıyamaz. Benzer moneküler değişiklik farklı HLA-B27 subtiplerinde görülmektedir. Örneğin, hastalığa zemin hazırlayıcı B27*04'te 114 ve 116. aminoasitleri yönüyle hastalığa zemin hazırlayıcı olmayan B27*06'dan farklıdır. Bu tespit "HLA-B27 Peptit Bağlayıcı Çukuru" olarak adlandırılmaktadır.

HLA-B27 homozigot taşıyan kişiler, heterozigot olanlara göre daha çok AS geliştirme riskine sahiptirler (53,54,55,56). IL1 gen dizisi de AS'ye yatkınlıkta önemlidir.

Ankilozan Spondilit patogeneğinde HLA-B27' nin varsayılan rolü;

a) Artritogenik peptid hipotezi: Bu hipotez AS'nin bakteri aracılığıyla veya kendine tek veya bir grup antijenik peptide bağlanma yeteneği temeline dayanmaktadır. Hastalık bir HLA-B27-sınırlı sitotoksik T hücrelerinin sadece eklemlerde ve diğer etkilenmiş dokularda bulunan peptid veya peptidlere yanıtından kaynaklanmaktadır.

b) HLA-B27 homodimer formasyonu: HLA-B27 ağır zincirleri in vitro olarak ekstrasellüler α 1-domainlerinde sistein-67 rezidülerinden bağlanan disülfid bağımlı homodimerler oluşturabilirler. Bu homodimerler peptid bağlayabilir (56).

c) İntrasellüler invazyon/öldürme farklılıkları: Artritogenik organizmaların intrasellüler varlığı ReA'nın hücresel temeline esas oluşturabilir. Ancak sinovisitlerde bakterisidal yolların moleküler esası henüz tam olarak çözülememiştir. HLA-B27 ilişkili sitokin cevap profilinin düzenlenmesi ReA patogeneğinde önemli olabilir (57,58).

d) Otoantijen olarak HLA-B27: HLA-B27, CD4+ T hücrelerinde tespit edilebilir ve HLA sınıf 2 heterodimerlerince CD4+ T lenfositlere sunulabilir. HLA-B27 transgenik farelerde B27+ splenosit veya plazmid DNA kullanılarak B27'nin immünizasyonu sağlanabilir ve bu fareler anti B-27 sitotoksik T lenfosit oluşturmazlar. Eğer böyle immünize edilmiş hayvanların splenositleri invitro olarak Clamidy'a maruz bırakılırsa HLA-B27+ hedefleri parçalayan sitotoksik T lenfositler üretilir; fakat kontrol HLA-B7, B-14, B-40, B-44 transfekte hedeflere karşı reaksiyon oluşmaz. Bu da HLA-B27'nin tek başına veya değişik bir formunun hastalık gelişimini yönlendirebileceğini düşündürmektedir (59).

Ankilozan Spondilit ve HLA-B27 Dışındaki Genler: Genetik yatkınlığı araştıran çalışmalar HLA-B27 dışında AS gelişiminde rol oynayan genlerin de bulunduğunu düşündürmektedir (60,61). Bu genlerden tespit edilebilenlerin bir kısmı; TNF-alfa (62,63), heat shock protein-70, transporter associated with antigen processing-1 (64) ve low-molecular-mass polypeptide-2 gibi genlerdirler (65).

2.1.3. Biyokimyasal Veriler

a) İmmünglobülinler ve Sitokinler: AS'de serum IgA düzeylerinin artmış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (66). Ancak IgA düzeyleri düşük saptanan kişilerde de AS gelişebildiğinin gösterilmesi hastalığın patogenezinde IgA'nın anahtar rolü olmadığını düşündürmektedir (67). Diğer yandan serum IgA düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (68). IgA sentezi için en önemli sitokinin 'transforming growth factor- β (TGF- β) olduğu düşünülmektedir (69). TGF- β 'nın kırık ve kemik doku tamiri sırasında dokulardaki konsantrasyonunun 100 misline kadar çıkabildiği bilinmektedir (70). Bu nedenle TGF- β 'nin ankilozla giden AS hastalığı patogenezinde önemli olabileceği düşünülmektedir.

Ankilozan spondilit ve sağlıklı HLA-B27 gruplarında TNF- α ve interferon- γ (INF- γ) salgılayan T hücre yüzdesi HLA-B27 negatif kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (71). AS grubunda CD8(+) T hücrelerinden İnterlökin-10 (IL-10) salgılanması ise kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır. Benzer sitokin yanıtı reaktif artrit de gösterilmiştir (72,73). TNF- α 'nın azalmış olmasının tetikleyici bakteriyel antijenlerin dokularda daha uzun süre kalmasına (persiste etmesine), bu durumun da kronik bir immün yanıtın tetiklenmesine yol açabileceği öne sürülmüştür.

b) Nitrik oksit: Enflamatuvar hastalıklarda sitokinler nitrik oksit sentezini arttırmaktadırlar (74). SpA grubunda yapılan bir araştırmada serum nitrat düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ile de korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Romatoid artrit (RA) ve osteoartritte yapılan başka bir çalışmada ise nitrit düzeyinin RA grubunda, özellikle de sinovial sıvıda yüksek bulunması nitrik oksitin SpA'lara spesifik olmadığını, romatolojik hastalıklarda genelde yükselme eğilimi olduğunu düşündürmektedir (75).

Sonuçta nitrik oksit tanıdan çok SpA hastalık aktivitesi açısından anlamlı bir laboratuvar parametresi olabilir.

2.1.4. Histopatoloji

Ankilozan spondilit, histopatolojik olarak SİE ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Ayrıca gözler başta olmak üzere, gastrointestinal kanalda ve eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir. Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemik içine girdiği, tutunduğu bölge anlamına gelir. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (aşıl tendonu) AS'de daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. İnflamatuar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozusu tümüyle etkileyecek biçimdedir. SİE'lerin histopatolojik olarak incelemesinde, erken dönemde hafif ancak destrüktif, proliferatif, villöz sinovite miksoid subkondral kemik iliği değişiklikleri eşlik eder ve eklemi oluşturan dokuların yıkımına neden olur. Bu yapının yerini zamanla değişik derecelerde fibröz disk, yeni kemik ve kartilaj dokusu alır. Son aşama ise kondral füzyon ve ankilozdur (1,25).

Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik veriler pek fazla yoktur, ancak ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. İleri dönemlerde inflamasyon bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüller kemikleşme görülebilir. Normal kişilerde de 40 yaşından sonra SİE ankilozu olabilir. Altmış yaşındaki erkeklerin % 80'inde, kadınların % 30'unda kısmi veya tam ankiloz görülebilir. Ancak yaşla ilişkili ankiloz, SiE'nin ligamentöz (üst) bölümünde görülürken sinovyal bölümün ankilozu sadece AS'de görülür (27). Erken lezyonlarda T hücrelerinin, makrofajların ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi söz konusudur. Dokularda CD4 hücreler daha başta olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- α ile daha az

oranda da olsa TGF- β ekspresyonu görülür (76). İnflamasyon dokusunda doğal katil hücreler (natural killer-NK), B lenfositleri, uyarılmış T hücreleri ve CD68+ makrofajlar dışında artmış oranda CD163 eksprese eden makrofajlar bulunur. CD 163+ makrofajlar, sinovyal doku dışında, inflamasyonlu kolon mukozasında da artmıştır. TNF- α ekspresyonu ile inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaları yanında, ortama saldıkları CD 163 molekülleri ile T hücre fonksiyonlarını da etkileyebilirler (77).

Ankilozan spondilitte etkilenen yapılar eklem kapsülleri, ligamentöz yapılar, özellikle intervertebral diskler, manubriosternal eklemler ve simfizis pubis olmak üzere kartilajinöz yapılar, omurlar, iliak kanatlar, trokanterler, patella ve kalkaneus öncelikli olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entesis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyasıdır. Ligamentöz yapılarda ve entesis noktalarından başlayan inflamasyonu (entesitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler. Bu kemikleşme kırıldak oluşmadan gerçekleşir (78). Spinal ligamanların herhangi bir bölgesinde ve annulus fibrozusta da benzer patolojik bulgular izlenir. Mikroskopik olarak erozif lezyonlarda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür. Annulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile *sindesmofitler* oluşur. Kemikten kırıldak dokuya geçişin olduğu diskle omur cismi arasındaki “end-plate”de kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğu görülür. Hastalığın geç dönemlerinde disk aralığında görülen AS’ye özgü bir bulgu, omur cisimleri arasında diski geçen yeni kemik köprüleridir. Daha ileri evrelerde disk aralığı tümüyle kemik doku ile dolabilir. Kalça, omuz gibi etkilenen diartrodial eklemlerde de kemik köprüler oluşabilir. Bu kemik köprülerin periferal ankiloz nedeni ile hareket kısıtlılığı sonucu, end-plate ve subkondral kemikteki inflamasyonun sonucu veya her iki sebepten de olabileceği düşünülmektedir (78). Diartrodial eklemlerdeki sinoviyal değişiklikler genelde RA’daki değişikliklere benzer. Sinoviyal proliferasyon, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür, ancak nodüler lenfoid birikimler RA’ya göre daha azdır. Sinoviyal dokuda Ig A, G, M salgılayan plazma hücreleri de yer alır. Pannus oluşumu kırıldak ve subkondral kemik doku içine doğru ilerleyebilir. Hastalık ilerledikçe ve eklem kırıkdağı pannus nedeni ile harap oldukça, eklem aralığı fibröz ve kemik doku ile dolar, bazen tümüyle kemik ankiloz gelişir. Sinovyal sıvıda RA’ya göre daha az polimorf hücreler ve daha fazla lenfosit bulunur. Apofizer eklemlerde de

sinovyal inflamasyon ve erozyon görülebileceği gibi, eroziv sinovit olmaksızın sadece kapsülo-ligamentöz inflamasyon ve kemikleşme olabilir (78).

2.1.5. Klinik Özellikler

2.1.5.a. Kas iskelet sistemi tutulumu:

Ankilozan spondilit öncelikle sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve yer değiştiren gluteal ağrı olarak kendini gösterir (79,80). Hastalarda bel ağrısı ve yer değiştiren gluteal ağrı en erken belirtilerdir. Zaman içerisinde bu ağrı yerleşir, çift taraflı ve sürekli bir karakter alır (79,81). Vertebraların etkilenmesine bağlı olarak sabah tutukluğu ve inflamatuvar karakterde bel ağrısı (Tablo 2.1) görülmeye başlar (79,81).

İnflamatuvar bel ağrısı	5 parametreden 4'ü mevcut ise:
	1. Başlangıç yaşı < 40 yaş
	2. Sinsi başlangıç
	3. Egzersizle düzelme
	4. İstirahat ile düzelme olmaması
	5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelme)

Tablo 2.1. İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri (79,81)

Entezit AS'ye özgü bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların inseriyon bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyonu ile karakterizedir (60). Entezit omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemlerin yanısıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezit sorumludur ve bu durum sakroiliak eklemlerin füzyonuyla sonuçlanabilir (82). Entezitin omurga dışı en çok etkilediği bölgeler kalkaneusta plantar fasiyanın ve asil tendonunun bağlantı yerleri olup anlamlı topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini gösterir (83).

Göğüs kafesindeki entezit nedeni ile anjina benzeri yakınmalar gelişebilir (79,81). Torasik vertebraların tutulumu, kostovertebral eklemlerle birlikte kostosternal ve manubriosternal eklemleri de kapsar. Bu bölgelerdeki inflamatuvar süreç özellikle öksürükle artan sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir ve göğüs ekspansiyonu kısıtlanır. AS'nin erken dönemlerinde bile göğüs ekspansiyonunda hafif-orta düzeyde bir azalma saptanabilir (84). Aksiyel vertebra tutulumu ile her yöne doğru hareket kısıtlılıkları gelişebilir. Son dönemlere doğru, eklemlerdeki ankiloz ve/veya ligamanlardaki kalsifikasyon sonucu tüm omurga hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz azalır, dorsal

kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir, karın öne doğru çıkar, karın solunumu baslar. En son olarak boyun omurları tutulur ve servikal hareketler de kısıtlanır. Ortaya çıkan bu hareket kısıtlılıkları hastalığın tanısında ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemlidir (79,81).

Sakroiliitin semptomları tipik olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekadına kadar gelişme gösterir. Omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu (kök eklemleri) hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Hastalığın ilerlemesi ile ciddi postural değişiklikler sonucu kalça fleksiyon kontraktürü gelişebilir ve ilerlemiş kalça tutulumu sıklıkla total kalça artroplastisi ile sonuçlanır (1,27). Hastalığın çocukluk döneminde ortaya çıkan formu (juvenil ankilozan spondilit) erişkin formu ile karşılaştırıldığında juvenil hastalıkta daha fazla kalça tutulumu görülür ve bu hastalar total kalça artroplastisine daha fazla ihtiyaç duyarlar (85).

Schober testi: Hasta dik olarak dururken, krsta iliaka posterior superiorları birleştiren çizgi orta hatta işaretlenir ve yukarısındaki 10. santimetre de işaretlenerek hastaya dizlerini bükmeden ayak parmak uçlarına değmesi istenir. İki nokta arasındaki mesafenin ölçümü ile test tamamlanır (79).

Göğüs ekspansiyonu: Hasta ayaktayken 4. interkostal aralık üzerinden mezura ile derin ekspiryum ve inspiiryum esnasında göğüs çevresi ölçülür. Aradaki fark bize sonucu verir (79).

Oksiput-duvar mesafesi: Sırt ve topuklar duvara dayalı, ayakta dik durulur. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe ölçülür (79).

Test	Patolojik değerler
Alt Schober testi	<5 cm
Göğüs ekspansiyonu	<2,5 cm
Oksiput-duvar mesafesi	>0.1cm

Tablo2.2. AS'de Sık Kullanılan Testler (79,81) (62,121)

Periferik artrit te AS kliniğinin bir parçası olabilir (79,81). Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşir. Özellikle alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artrit, erozyon izlenmemesi ve romatoid faktör negatifliği ile RA'dan ayrılır. Tipik olarak kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu, psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Periferik artritın olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür (79,81). Temporomandibüler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çığneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Birçok çalışmada, periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz (OP) AS'nin önemli bir bulgusu olabilir (1). Hastaların 1/3'ünde görülür. AS'li hastalarda ossifikasyonlar nedeniyle osteoporozu tanımlamak zordur. Kemik mineral kaybı AS'nin iyi bilinen bir komplikasyonu olmasına rağmen, patolojisi ve başlangıç zamanı hakkında tam bir fikir birliğine varılamamıştır. AS'de osteoporozun nedeni olarak hastalığın ileri dönemlerinde lomber vertebra tutulumuna bağlı immobilizasyon sorumlu tutulmuş olsa da, çalışmalarda erken evre ve mobil olan hastalarda dahi lomber vertebra ve femurda osteopeni-osteoporoz geliştiği gösterilmiştir. AS'te kemik mineral kaybının immobilizasyon, inflamatuvar sitokinler, genetik faktörler ve kullanılan ilaçlar gibi multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu kabul edilmektedir (86).

2.1.5.b. Sistemik bulgular

Ankilozan spondilitli birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir. Bunun yanı sıra hastalık birçok farklı organ ve sistemi etkileyebilen bir özelliğe sahiptir (Tablo 2.3) (79-81).

Akut anterior üveit: Üveit %25-40 ile AS'nin en sık rastlanan eklem dışı komplikasyonudur. Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur. Periferik artrit geliştiren hastaların üveit geliştirme ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir (87). Üveit; akut, tek taraflı ağrı, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme ile kendini gösterir. Lokal steroid ve atropinle uygun şekilde tedavi edildiğinde akut

epizot 2-3 ayda yatıştır. Sıklıkla tekrarlar; fakat nadiren görmede kalıcı azalma görülür. Katarakt ve glokom da görülebilir. Sıklıkla posterior sineşi ve artmış intraoküler basınç ile birlikte.

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

Atlantoaksiyal ve aksiyal subluksasyon: En önemli spontan subluksasyon C 1-2 arasında meydana gelir ve hızla tanı koyulup stabilize edilmezse spinal kord kompresyonuna sebep olabilir.

Kauda ekuina sendromu: Şiddetli ankilozu olan ve uzun yıllardır hastalığı devam eden hastalarda ortaya çıkar. Lumbosakral sinir köklerinin muhtemelen araknoiditinden kaynaklanan hasarına bağlıdır. Hastalar cilt duyusunda anormallikler ile dışkı ve idrar inkontinansından şikayet ederler. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konur (88).

Kardiyovasküler hastalık: AS'ye bağlı kardiyak komplikasyonlar hastalarda genellikle uzun yıllar sonra meydana gelir. Kardiyak tutulumun en sık bulguları: valvüler disfonksiyon (aort ve mitral kapak yetmezliği), çeşitli derecelerde ileti sistemi düzensizlikleri ve sol ventrikül disfonksiyonudur (89,90).

Pulmoner hastalık: Birçok AS hastasında göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır (91). Uzun süreli hastalığı olanlarda % 1.3-15 arasında değişen oranda asemptomatik apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Ayrıca spontan pnömotoraks nadir bir komplikasyon olarak görülebilir. Fibrotik hastalık ve sigara içimi de spontan pnömotoraks için risk faktörüdür. Pulmoner fonksiyon testlerinde ventilasyon kapasitesi korunduğu halde diffüzyon kapasitesinde ve total akciğer kapasitesinde azalma görülebilir (92).

Renal hastalık: AS'de analjezik nefropatisinden başka iki farklı renal hastalık görülür. Bunlar Immüno globulin A (IgA) nefropatisi ve amiloidozdur. IgA nefropatisi nadir olup hematüri ve proteinüri saptandığında akla gelmelidir. Sekonder amiloidoz da nadirdir ve

uzun süreli aktif hastalığı olanlarda görülür. Hastalar tipik olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilen nefrotik sendrom kliniği gösterirler. Tanı renal, rektal ve cilt altı yağ dokusu biyopsisi ile konur. Böbrek yetmezliği olanlarda prognoz kötüdür (93).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Daima asemptomatik olan ileal ve kolonik mukozal ülserasyonlar AS hastalarının çoğunda endoskopide saptanabilir. Hastaların yaklaşık % 44'ünde mukozal ülserasyonlar görülür. Bu lezyonları NSAID'lere bağlı ülserlerden ayırmak zor olabilir (94).

Osteopeni: Kemik mineral dansitesi uzamış aktif hastalıkta azalır (95). Osteopeni veya aşikar osteoporoz vertebra fraktürüne yol açabilir. Kemik mineral dansitesinin dual foton absorpsiyometri ölçümleri sindesmofitlerden dolayı yanlış olarak yüksek saptanabilir. Sindesmofitlerin varlığında kemik dansitesi dual enerji kantitatif BT ile tahmin edilebilir (96).

Tutulan Organ	Tutulum Şekli
Göz	Anterior üveit, episklerit
Kalp	Aort yetmezliği, ileti bozuklukları, mitral yetmezlik, diyastolik disfonksiyon, kardiyomiyopati
Akciğer	Vital kapasitede azalma, restriktif değişiklikler, apikal fibrozis
Böbrek	Amiloidoz, IgA nefropatisi, analjezik nefropatisi
Nörolojik	Vertebra kırıklarına ikincil bası, atlanto-aksiyel sublüksasyon, kauda equina sendromu

Tablo 2.3. AS'de Görülebilen Eklem Dışı Tutulumlar (79-81) (62,100,121)

2.1.6. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

1950’li yıllarda AS’yi tüm romatizmal hastalıklardan özellikle RA’dan ayırmak güçtü. RA’dan farklı olarak aksiyal bulguları olan inflamatuvar ve seronegatif artrit olarak tanımlandı. 1960’larda aksiyal tutulumun öncelikli bulgu olduğu ön plana çıkarıldı. Sınıflama kriterleri ilk defa 1963 yılında Roma’da belirtildi ve daha sonra bu kriterler Blackford ve Pima yerlilerinde test edildi (97). Bu araştırmadan sonra 1966’da modifikasyon yapılarak New York Tanı Kriterleri geliştirildi (98). 1977’de AS’li hastaları belirlemek için kullanılacak inflamatuvar bel ağrısı kriterleri tanımlandı (99). 1984 yılında ise daha duyarlı olduğuna inanılan Modifiye New York Kriterleri yayınlandı (100).

Spondiloartropatiler aksiyal ve periferik eklem tutulumu, entezit, eklem dışı bulgular ve HLA B27 ile yakın ilişki ile karakterizedir; bu nedenle bu hastalıkları birbirinden ayırmak bazen zor olabilir. Spondiloartritler için geliştirilen sınıflama kriterleri, aksiyal tutulumlu SpA olarak düşünüldüğünde AS için de uygulanabilir (101).

Ankilozan Spondilit tanısı klinik özelliklere dayalıdır. Hastalık başka ilişkili bir hastalık yoksa “birincil” veya “idiopatik” , psöriazis veya kronik inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili ise “ikincil”dir. Günlük uygulamada AS klinik tanı şüphesi genellikle sakroiliitin radyolojik kanıtı ile desteklenir. Ancak sakroiliit varlığı her zaman AS varlığı anlamına gelmez. Bunun ötesinde AS’de radyografik sakroiliit çok sık olsa da hiçbir biçimde hastalığın erken veya zorunlu bir bulgusu değildir. Daha önceki sınıflamaların duyarlılık ve özgüllüğünün yeterli olmaması AS için New York ölçütlerinde bazı değişikliklerin yapılmasına yol açmıştır. “Lomber omurgada hareket kısıtlılığı” ve “göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma” ölçütleri hastalık süresini yansıtır gibi gözükmemektedir; hastalığın erken döneminde genellikle saptanmazlar. Gerçekten de sınıflama ölçütlerinin hastalığın tanısı için çok uygun olmadığı vurgulanmalıdır (102).

2.1.6.1. Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri

Ankilozan Spondilit için ilk tanımlanan sınıflama kriterleridir (Tablo2.4). (1963 yılında Roma Konferansı sırasında önerilmiş ve radyolojik kriterle beraber beş klinik kriterden birisinin varlığı ya da klinik kriterlerden dördünün varlığı AS tanısı için yeterli olarak değerlendirilmiştir (98). Bu kriterlerin değerlendirildiği iki önemli çalışmada

klirik kriterlerden bazılarının değerlendirmelerde yetersiz kaldığı düşünölmüştür (100,103). Radyolojik kriterin duyarlılığının % 93, özgülüğünün % 91 olması ile radyolojik kriterin önemi ön plana çıkarılmıştır. Radyolojik sakroiliit AS'nin ileri evrelerinde ortaya çıktığından erken evre ve hafif formlar gözden kaçabilmektedir (103).

<p>Klinik kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Üç aydan daha uzun süre var olan ve istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık5. İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu <p>Radyolojik kriterler</p> <ol style="list-style-type: none">6. Bilateral AS'ye özgü sakroiliak eklem değişiklikleri <p>Kesin AS tanısı eğer;</p> <ol style="list-style-type: none">1.En az bir klinik ölçüt ile birlikte iki taraflı 3. veya 4. derece sakroiliit2.En az dört klinik ölçüt varsa konur.

Tablo 2.4. Ankilozan Spondilit Roma kriterleri (1963)

2.1.6.2. Ankilozan Spondilit New York Kriterleri

Bu kriterler 1966 yılında oluşturulmuştur (104). Klinik ve radyolojik kriterler önerilmiştir (Tablo2.5). Bu kriterlerden eğer evre 3 ya da 4 bilateral sakroiliit ile beraber bir klinik belirti taşıyorsa veya evre 2 bilateral ya da evre 3 veya 4 unilateral sakroiliit ile birlikte 1 klinik kriter ya da 2. ve 3. klinik kriterleri taşıyor ise kesin AS olarak sınıflandırılmıştır. Yine bu kriterlerin üzerinde duran üç çalışmada klinik ve radyolojik kriterlerin performansı gözden geçirilmiştir. Klinik kriterlerin her birinin farklı

duyarlılık ve özgünlüğe sahip olduğu ama tamamının düşük duyarlılık, yüksek özgünlüğe sahip olduğu, radyolojik kriterin duyarlılığının % 73, özgüllüğünün % 98 olduğu ve yine erken evre ve hafif form AS için bu kriterlerin yetersiz olduğu görülmüştür (105,106,107).

<p>TANI</p> <p>1.Lomber omurganın her üç düzlemde anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon hareket kısıtlılığı</p> <p>2.Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı</p> <p>3.Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha az olması</p> <p>Radyograflerin Derecelendirilmesi</p> <p>Normal:0, şüpheli:1, minimal sakroiliit:2, orta derecede sakroiliit:3, ankiloz:4</p> <p>Kesin Ankilozan Spondilit</p> <p>1.En az bir klinik kriterle birlikte evre 3-4 bilateral sakroiliit</p> <p>2.Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroiliitle birlikte 1 klinik kriter veya 2. ve 3. klinik kriterler</p> <p>Olası Ankilozan Spondilit</p> <p>Hiçbir klinik kriter aranmaksızın evre 3-4 bilateral sakroiliit</p>

Tablo 2.5. Ankilozan Spondilit Newyork Tanı Kriterleri (1966)

2.1.6.3. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri

Daha önceki tanı kriterlerinin yeniden değerlendirilerek ağrı kriterinin 1966 Roma kriterlerinde tariflendiği şekliyle olması gerektiği üzerinde görüş birliğine varılmış ve 1984 yılında Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir (105) (Tablo 2.6). Bu kriterlere göre radyolojik kriterle birlikte en az bir klinik kriterin varlığı “kesin AS”,

üç klinik kriterin varlığı yada klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterin tek başına varlığı “olası AS” olarak tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 2 yıllık hastalık süresinde duyarlılık % 0, 10 yıldan sonra % 60.2 bulunmuştur. Radyografik olarak belirgin sakroiliitin görülmesi bunun nedeni olabilir (106, 108).

<p>TANI</p> <ol style="list-style-type: none">1. En az üç aydır var olan egzersiz ile düzelen, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması <p>Radyolojik Kriter: Bilateral evre 2, 3, 4 veya unilateral evre 3,4 sakroiliit</p> <p>Evrelendirme;</p> <p>Kesin AS: Radyolojik kriter ve en az bir klinik kriter</p> <p>Olası AS: Üç klinik kriterin varlığı veya radyolojik kriterin klinik kriterleri karşılayan hiçbir semptom veya bulgu olmaksızın varlığı</p>

Tablo 2.6 : Ankilozan Spondilit Modifiye New York kriterleri (1984)

Erken, sınıflandırılmayan ve hafif formları bu kriterler yeterince karşılamayabilir. Bu kriterler daha ziyade AS'nin sınıflama kriterleri olarak kullanılmaktadırlar. Bu kriterlere ek olarak spondiloartritler için geliştirilen ve daha genel olarak düşünülebilecek iki önemli sınıflama kriteri vardır:

2.1.6.4. Amor Sınıflama Kriterleri:

Amor sınıflama kriterleri, 1990 yılında Amor tarafından kendi kişisel deneyimlerine dayanarak ortaya konulmuş, 11 klinik ve 1 radyolojik kriterin bulunduğu puanlama esasına dayanan kriter setidir (109) (Tablo 2.7). Bu kriterlerin başlıca amacı sınıflandırılmayan SpA'ları saptamaktır. Bir hasta toplamda en az 6 puan aldığında SpA olarak düşünülür.

PARAMETRE	PUAN
Klinik Semptomlar veya Öykü	
Bel veya sırtta gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Yer değiştiren gluteal ağrı	2
Sosis parmak (el veya ayak parmağı)	2
Topuk ağrısı veya başka iyi tanımlanmış entezopatik ağrı	2
İritis	2
Artrit başlangıcından önceki 1 ay öncesinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
Artrit başlangıcından önceki 1 ay öncesinde akut diare	1
Psöriyazis, balanit veya İBH (Ülseratif kolit veya Crohn)	2
Radyolojik Bulgu	
Sakroiliit (Bilateral evre 2 veya unilateral evre 3)	2
Genetik Altyapı	
HLA-B27 pozitifliği ve/veya AS, ReA, üveit, psöriyazis veya İBH aile öyküsü	2
Tedaviye Yanıt	
NSAİİ'ler ile 48 saat içinde belirgin düzelme veya ilaç kesilince ağrının tekrarı	2

Tablo 2.7. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu-ASÇG (The European Spondyloarthropathy Study Group-ESSG)'nin mevcut sınıflama kriterlerinin uygun olmaması nedeniyle sınıflandırılmayan veya epidemiyolojik çalışmalarda atlanan hastaları saptamak amacıyla 1991 yılında önerdiği kriterlerdir (Tablo 2.8). Önerilen sınıflama kriterlerinde, “İnflamatuvar spinal ağrı veya sinovite (asimetrik veya alt ekstremitte ağırlıklı) ek olarak şu kriterlerden en az birinin eşlik etmesi; pozitif aile öyküsü, psöriyasis, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), üretrit, servisit veya akut diyare, yer değiştiren gluteal ağrı, entezit ve pelvis radyografisinde saptanan sakroiliit” bulunmaktadır (110,111).

İnflamatuvar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik veya alt ekstremitte ağırlıklı)

ve aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlası:

-Pozitif aile öyküsü

-Psöriyasis

-İnflamatuvar barsak hastalığı

-Artritin başlangıcından 1 ay önce üretrit servisit veya akut diare

-Sağ ve sol taraf arasında yer değiştiren gluteal ağrı

-Entezit

-Sakroiliit

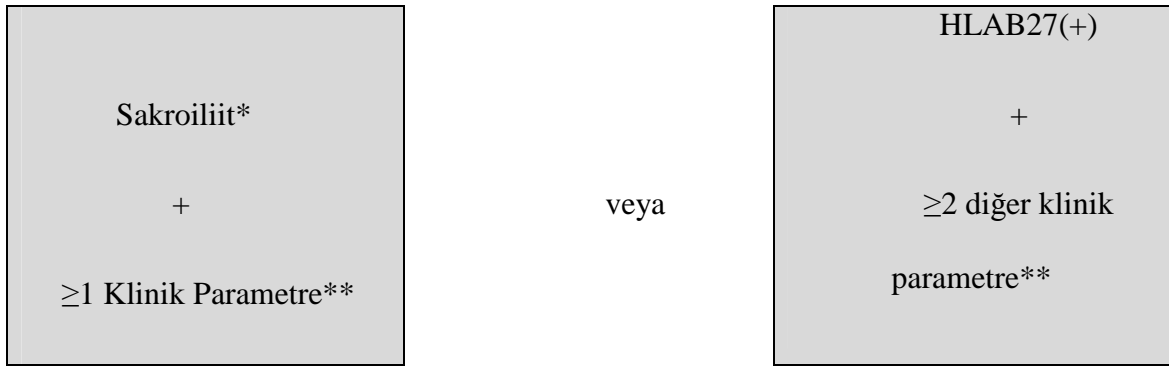
Tablo 2.8. ASÇG Sınıflama Kriterleri

2.1.6.5. Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu (Assessment of Spondyloarthritis International Society-ASAS) Sınıflama Kriterleri

Spondiloartropati özelliği taşıyan hastalar SpA subtiplerinin herhangi birini tam olarak karşılamamakta ve Undiferansiye Spondiloartropati olarak değerlendirilmekteydi. Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu (Assessment of Spondyloarthritis International Society-ASAS) 2004’de ASÇG Sınıflama Kriterleri ve Amor Kriterleri’ne dayanarak geçerli ve özellikle erken

dönemde uygulanabilir kriterler geliştirmeye karar vermiştir. Bu amaçla radyolojik sakroiliiti olsun veya olmasın Aksiyel SpA'si olan hastaları belirlemek için çalışma yapılmıştır. Aksiyel SpA'yı belirlemek için kullanılacak aday kriterler geliştirilmiş ve bağımsız bir prospektif uluslararası çalışma ile bu kriterler doğrulanmıştır. Doğrulan kriterler tekrar değerlendirilmiş ve ASAS üyeleri tarafından içlerinden en doğru olanları seçilmiştir (112,113). (Şekil 2.1).

(kronik bel ağrısı > 3ay, başlangıç yaş<45yaş)



*Sakroiliit (X-ray veya MRG):

- Evre 2 bilateral/ Evre 3-4 Unilateral radyografik sakroiliit veya
- Sakroiliak eklemlerde aktif (akut) enflamasyon MRG

**Klinik Parametreler

- İBA,
- Artrit,
- Entezit(topuk),
- Üveit,
- Daktilit,
- Psöriazis,
- Crohn Hastalığı/Ülseratif Kolit
- NSAİİ'lere iyi yanıt,
- SpA aile öyküsü,
- CRP yüksekliği,
- HLA B27

Şekil 2.1: Aksiyel Spondiloartropati için ASAS tanı kriterleri

MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme, İBA:İnflamatuvar bel ağrısı, NSAİİ:Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç, SpA: Spondiloartropati, CRP:C-Reaktif Protein

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilite tanımı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. En karakteristik laboratuvar anormallik ESH ve diğer akut faz reaktanlarındaki, özellikle de CRP'deki yükselmedir. Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için daha iyi bir göstergedir. ESH ve CRP aksiyel tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstra-artiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesidir (114,115). Diğer akut faz cevapları, ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albüminidir. Romatoid faktör (RF) ya da antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, sinoviyal sıvı analizleri ve sinoviyal biyopsi spesifik değildir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir. AS ve diğer SpA'ler HLAB27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir. Çoğu hastada serum IgA seviyeleri artar ancak patojen bakterilere karşı antikorları temsil edip etmediği halen araştırılmaktadır. Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatin kinaz düzeylerinde bir miktar artış olabilir fakat önemleri belli değildir (114). Solunum testlerinde total akciğer kapasitesi ve vital kapasite orta derecede azalmış ve genellikle rezidüel akciğer hacmi ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır. Hava akımı ölçümleri normaldir (115).

2.1.8. Fizik Muayene Bulguları

Ankilozan spondilitin erken tanısı için özellikle omurga ve SiE'leri kapsayan ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Hastalığın erken evrelerinde bazen klinik bulgular minimaldir. Erken tanıda SiE ve omurganın muayenesi, göğüs ekspansiyonunun ölçülmesi, kalça ve omuz eklemlerinin eklem hareket açıklıklarının ölçümü ve entezitise ait bulguların araştırılması önemlidir. Sıklıkla gözden kaçan entezitis değişik bölgelerdeki hassasiyet şeklinde saptanabilir. Erken dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olsa da lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroiliiti belirlemek mümkündür. İncelemeyle normal lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon yer-parmak uzaklığı ölçülerek değerlendirilebilir, ancak kalça ekleminde kısıtlılık yoksa yer-parmak uzaklığı normal bulunabilir. Öne fleksiyonun değerlendirmesinde kullanılan bir diğer test Dr. Von P. Schober tarafından (1937) tanımlanan *Schober testi*'dir. Hasta ayakta dik dururken 5.

lomber spinöz çıkıntı ve 10 cm yukarısı işaretlenir, hastadan dizleri ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek parmaklarını zemine değdirmesi istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafede 14 cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan, Macrea ve Wright'ın tanımladığı (1969) Modifiye Schober testinde ise lumbosakral bileşke hizasındaki Venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir (25,116).

SİE üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürülebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'ye germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krsta iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine doğru bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmakla sakroiliak ağrı ortaya çıkar. Hasta yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direk basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir. Lomber vertebraların ve kalçanın hiperekstansiyonu da ağrılıdır. *Gaenslen testinde* hasta sırt üstü yatarken bir kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir, hekimin her iki dize zıt yönde direnç uygulaması ile test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır. Hasta yan yatarken, pelvis ve kalça eklemi fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyonda iken, dize aşağı doğru veya hasta sırt üstü yatarken iliak kanatlara önden dışa doğru basınç uygulanması ile ağrı tetiklenebilir. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyonun yerini fibrozis anki-loza bıraktığı durumlarda bu testlerle sakroiliak ağrı oluşmayabilir (25,117).

Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma hastalığın erken dönemlerinden itibaren saptanabilir. Birkaç zorlu inspiriyum ve ekspiriyum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden veya kadınlarda meme altı hizasından göğüs çevresi ölçülerek derin inspiriyum ve ekspiriyum arasındaki fark belirlenebilir. Yaş ve cins faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır (25).

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize olur, torakal omurganın da katılımı ile antero-fleksiyon postürü gelişir. Bu

durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir ve her iki ölçüm AS'li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir. Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar.

Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemlerde hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir (27,118).

2.1.9. Radyolojik Bulgular

Ankilozan spondilit tipik bulgusu sakroiliak eklemlerde inflamasyon, sakroiliit, sindesmofit ve ankilozaya yol açan, vertebralarda yeni kemik oluşumdur. Direkt grafilerin hastalığın erken döneminde duyarlılığı düşüktür. Radyografik görüntüleme yöntemlerinin doğru kullanımı tanının daha hızlı konmasını ve uygun tedaviye erken başlanmasını sağlayacaktır. Tipik SİE tutulumu % 5'den az hasta grubunda olmaz. İleri dönemde hastaların % 80'inde spinal tutulum gözlenir. Aksiyal iskelet tutulumunun farklı şekilleri vardır. Spondilit vertebra korpuslarını, spondilodiskit vertebra korpuslarıyla birlikte intervertebral diskleri, spinal entezit ligamanları ve entezis bölgelerini, spondiloartrit zigoapofizyal eklem, kostovertebral eklem ve kostosternal eklemi etkiler (119). Kas iskelet sisteminin periferik bulguları başlıca entezis bölgelerinde ve periferik eklemlerde görülür. AS tanısı ve sınıflamasında kronik yapısal değişikliklerin tanınması için konvansiyonel SİE radyografisi standart yaklaşım olmakla beraber MR'nin hem periferik eklemlerde hem de aksiyel iskelette inflamatuvar değişimleri saptamakta belirgin avantajı vardır. Periferik tutulumda US teknikleri kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yapısal değişiklikleri görüntülemeye konvansiyonel radyografi ve BT avantajlı iken MR ve daha az oranda sintigrafi aktif değişikliklerin görüntülenmesinde daha avantajlıdır. Değişikliklerin görüntüleme yöntemleri ile derecelendirilmesinin iki amacı vardır;

1. Hastanın hastalık evresini tanımlamak

2. Değişimi ölçmek

2.1.9.1. Konvansiyonel Radyografi

Aksiyel iskeletin konvansiyonel radyografisi pelvisin anterior-posterior (AP) grafisi ve üç spinal segmentin AP ve lateral görüntülerini içerir. Kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve düşük maliyetli AP pelvis grafisinin tanıdaki yeri önemlidir. Direkt grafilerde belirgin sakroiliitin görünmesi zaman alabilir. Erken dönemdeki duyarlılığı düşük olmalarına karşın direkt grafiler her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır. Sakroiliak eklemin S şeklinde yapısı dıştan içeri doğru seyir gösterdiği için, sakrum ve ilium birbirinin üzerini örter. SİE'lerin özel çekimleri oblik, Ferguson ve Barsony yöntemleridir. Oblik grafiler daha iyi bir görüntü sağlar. Bunun için hasta supin pozisyonda ve kalça fleksiyonda iken röntgen tüpünün başa doğru 15° açı verilerek çekilen grafiler ile eklem en iyi şekilde görüntülenebilir. Direkt grafilerde subkondral erozyonlar saptanır. Başlangıçta tipik olarak iliak yüzde ortaya çıkar. Yalancı bir genişleme olur. Daha sonra SİE açıklığında silinme ve kenarlarda bant tarzında skleroz görülür. Eklem aralığı ortadan kalkar, parsiyel sinositoz ve gerçek ankiloz oluşur. SİE direkt radyografideki görünümüne göre 5 grup olarak derecelendirilir (Tablo 2.9).

Evre	Değerlendirme
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Eklem yüzeylerinde skleroz, minimal erozyon
3	Ağır skleroz, yaygın erozyonlar, eklem aralığının genişlemesi, sınırlı ankiloz
4	Tam ankiloz

Tablo 2.9. SİE'in direkt grafisinde sakroiliit evrelemesi

AS' de hastalık süresi uzadıkça hastaların % 80' den fazlasında omurga tutulumuna bağlı radyografik değişiklikler saptanır. Spinal konvansiyonel radyografiler vertebra cisimlerindeki osteodistrofik ve osteoproliferatif lezyonların topluca görüntüsünü çizerken hastalığın gidişi konusunda da bilgi verebilir. AS ile ilişkili spinal değişiklikler aktif (spondilit ve spondilodiskit), yapısal osteodestruktif (erozyonlar) ve yapısal hiperproliferatif (entesopati, vertebralarda kareleşme, disk kalsifikasyonu,

sindesmofitler, kemik köprüleşmeleri ve vertebral ankiloz) olarak sınıflanabilir. Vertebral kolonu stabilize eden anterior ve posterior ligamanların inflamasyonu sonucu ankiloz gelişir. Erken dönemde vertebra korpuslarının köşelerinde düzensizlik ve erozyon görülür ve bu köşelerin parlak görünmesine yol açar (Romanus belirtisi). Bu erozyon kısa süre içinde yeni kemik yapıları ile kapatılır. Buna bağlı korpusta “kare vertebra” denilen görünüm oluşur. Vertebralardaki diğer önemli değişiklik sindesmofitlerdir. İntersomatik ossifikasyon olan sindesmofitler anulus fibrozusun çeper kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur. Zamanla vertebra korpuslarının birinden diğerine köprü oluşturacak tarzda uzanır. Vertebra köşelerindeki erozyon sonucu anulus ayrılır ve erozyon yerinde sindesmofit gelişir. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması ve kıvrımlı bir görünüm alması sonucu “bambu kamışı” görünümü ortaya çıkar. Bazen lateral radyografide ön longitudinal ligaman boyunca adeta ince bir kemik akıntısı şeklinde ligaman ossifikasyonu görülür. Apofizer eklem değişiklikleri başlangıçta osteoporoz, daralma ve erozyonların varlığı tarzında iken daha sonra ankiloz gelişir, eklem açıklığı tümü ile kapanır (120).

2.1.9.2. Yapısal Değişikliklerin Radyografik Skorlanması (Hasarın Derecelendirilmesi)

SİE değişiklikleri AS tanısının temelini oluşturur. Ancak radyografik ilerleme genellikle yavaştır. Spinal bölge ise SİE’ den sonra en sık etkilenen bölgedir. Spinal değişikliklerin belirlenmesi ve izlemi için farklı skorlama yöntemleri geliştirilmiştir.

Temelde kullanılan 2 metod vardır:

1. Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI) (121,122).
2. Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS) (123).

Her ikisi de AS’ li hastaların günlük pratikte ve klinik çalışmalarda spinal yapısal değişikliklerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleridir.

2.1.9.3. Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI)

BASRI bileşik bir skorum sistemi olup BASRI-omurga (BASRI-S) ve BASRI-kalça (BASRI-k) skorlarının toplamından oluşur. BASRI için sakroiliak, kalça grafileri ile servikal ve lomber ön-arka ve lateral grafileri gereklidir. SİE' ler 0-4 puan üzerinden derecelendirilir (BASRI-Sİ). Servikal ve lomber grafiler de 0-4 puan üzerinden değerlendirilir. Her iki puan toplanarak BASRI-v elde edilir. Her vertebral segment için skor 0' dan 4' e kadar yapılır. Servikal omurga için C1' in üst sınırından C7' nin altına kadar, lomber omurga için T12' den S1' in üstüne kadar skorum yapılır. Servikal omurga lateral grafiden lomber omurga ise hem lateral hem AP' den incelenir. BASRI-spine (BASRI-S) SİE, servikal ve lomber skorum ortalamasının toplanmasından elde edilir. Bu skor 2-12 arasında değişir. BASRI-k ise 0-4 puan üzerinden değerlendirilir, sağ ve sol kalçanın ortalaması alınarak kalça skorum bulunur. Sonuç olarak total BASRI skorum (BASRI-T) BASRI-S ve kalça skorumun toplamından oluşur. Kalçanın ağır etkilendiği durumlarda skor maksimum 16' ya ulaşır (121) (Tablo 2.10).

<p>BASRI-Sİ: (Toplam skor: 2-12)</p> <p>1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:</p> <ol style="list-style-type: none">0. Normal1. Şüpheli değişiklikler2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp4. Tam ankiloz <p>2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme (BASRI-v):</p> <ol style="list-style-type: none">0. Normal1. Şüpheli2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon) <p>(BASRI-Sİ+BASRI-v=BASRI-S)</p> <p>BASRI-k: (Toplam skor: 0-4)</p> <p>4- Kalça eklemleri</p> <ol style="list-style-type: none">0: Normal1: Şüpheli2: Hafif3: Orta4: Şiddetli <p>BASRI-T =4 skor toplamı (2-16)</p>
--

Tablo 2.10. BASRI skorum sistemi

2.1.9.4. Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS)

Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi=SASSS yönteminde lomber vertebral kolon lateral planda çekilen grafi ile ayrıntılı değerlendirilir. Vertebra korpuslarının anterior posterior köşeleri değerlendirilerek yapılır. mSASSS SASSS' in modifiye edilmiş şeklidir. Servikal ve lomber lateral grafileri gereklidir. Vertebraların ön bölgeleri incelenerek 0' dan 3' e kadar skorlanır. Servikal vertebra C2 vertebranın alt kenarından başlanıp T1' in üst kenarına kadar skorlanır. Lomber vertebra ise T12' nin alt köşesinden S1' in üst köşesine kadar skorlanır. mSASSS toplamda 24 vertebra incelenir ve skorlanır ve toplam skor 0 ile 72 arasında değişir (123). Radyografik ilerleme mSASSS ile 12 ayda saptanabilirken BASRI ile en erken 24. ayda belirlenebilmektedir (124).

2.1.9.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Manyetik Rezonans görüntülemenin avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olmasıdır. MR ile kemik iliği, kıkırdak, entezis bölgeleri, bağlar ve sinoviya ayrıntılı olarak görüntülenebilmektedir. Kemik dokuda inflamasyona bağlı ödem, yağlanma ve skleroz görülür. Bu süreç yeni kemik oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MR AS' de erken tanı ve aktivasyon derecesini saptamak için kullanılabilir.

Sakroiliak MR Görüntüleme: SİE' deki patolojik değişiklikleri saptayabilmek için sakrumun uzun aksına paralel paraaksiyel görüntüleme seçilmelidir. T1 ağırlıklı turbo-spin-echo (TSE) sekansı ve sagittal short-tau-inversion-recovery (STIR) sekansı uygulanmalıdır. MR ile SİE' deki akut (sinovit, entezit, osteit) ve kronik değişiklikler (erozyon, skleroz, eklem aralığında yalancı genişleme ya da daralma) belirlenebilir.

Omurga MR Görüntüleme: Kontrast madde ve STIR sekansının uygulanması ile kemik iliği ödemi, erken dönem bulgusu olan Romanus lezyonlarında gösterilebilmektedir.

2.1.9.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı Tomografi ile erozyonlar gibi özellikle kronik değişiklikler saptanmaktadır. Sklerotik alanların saptanmasında BT MR' a üstün değilken sindezmofit ve ankilozun saptanmasında MR' dan anlamlı olarak daha üstündür. Dejeneratif değişikliklerin ve DISH (Diffüz İdyopatik Skeletal Hiperostozis)' in veya çökme kırıklarının ayırıcı tanısında BT kullanımı yararlıdır ve direkt radyografilere üstündür.

2.1.9.7. Sintigrafi

Morfolojik değişikliklerin bulunmadığı durumlarda bile Teknesyum-99m sintigrafisi ile inflamasyon saptanabilir.

2.1.9.8. Ultrasonografi (US)

Ankilozan Spondilit'te özellikle periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (120).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ankilozan spondilit ayırıcı tanısında, toplumda oldukça yaygın olan bel ağrısı ve nedenlerinin gözden geçirilmesi gerekir. İnflamatuvar olmayan bel ağrıları hareketle artar, dinlenince rahatlar; göğüs ekspansiyonu, lomber omurganın yanlara fleksiyonu bozulmamıştır ve ESH genellikle normaldir. Travmatik, yapısal (dejeneratif ve diskopatik), yangısal, metabolik, enfektif, neoplazik patolojiler ve diğer kemik lezyonları gibi omurgayla ilişkili durumlarda ortaya çıkabileceği gibi omurgayla ilişkili olmayan; nörolojik, damarsal, iç organlar veya psikolojik kökenlerden de kaynaklanabilir (115).

Radyolojik sakroiliitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar vardır. Keza entesitis de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Omurga ağrısı ve tutukluğu yapan diğer nedenler genellikle radyolojik tetkiklerle ayırt edilebilirken, DISH AS ile karışabilir. Ancak daha ileri yaşta ortaya çıkması, daha büyük ve asimetrik olabilen sindesmofitlerin varlığı ve sakroiliitin olmaması ile ayırt edilebilir. Primer AS'ye benzer radyografik bulgular ülseratif kolit ve crohn hastalığına bağlı sekonder AS'de de gözlenebilir. Psöriazis ve Reiter sendromuna eşlik eden spondilit de benzer

radyografik bulgular verebilir. SAPHO sendromunda da (sinovit - akne - püstülozis - hiperostozis - osteitis) asimetrik oligoartrit, sakroiliit, sindesmofit, entesopati ve göğüs ön duvarı tutulumu gibi spondiloartropatik değişiklikler gözlenebilir. Osteitis kondensans ilei özellikle genç multipar kadınlarda görülen HLA-B27 ile ilişkili olmayan sakroiliit ile karışabilen bir durumdur. SİE'lerin alt yarısına bitişik iliak kemiklerde üçgen şeklinde sklerotik bir kemik alanı olup eklemler normaldir (27,118).

2.1.11. Prognoz

AS' nin seyri çok değişkendir. Spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile karakterize olan prognozun genel olarak oldukça iyi olduğu kabul edilmektedir. Hastalık göreceli olarak hafif veya kendini sınırlayan bir seyir gösterebilir. Buna karşın hastalık yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir. Finlandiya' da yapılan bir çalışmada AS' li hastalar için ölme riskinin yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırıldığında %50 arttığı saptanmıştır. Ölüm nedenleri amiloidozis ve spinal kırıklar gibi hastalık komplikasyonlarından başka kardiovasküler, gastrointestinal ve renal hastalıktır (125).

Hastalık süresi arttıkça işlevsel kısıtlılıklar artar. Radyografilerde görülen yapısal değişiklikler fiziksel fonksiyon ve spinal mobilite ile doğrudan ilişkili değildir. Hastalığın ilk 10 yılı özellikle önemlidir. AS' li hastaların fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde oluşur. Hastalık süreleri en az 10 yıl olan AS de dahil olmak üzere spondiloartropatileri olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada yedi değişkenin hastalığın ilk 2 yıllık izlem döneminde oluşmuşlar ise hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlar; ESH' nin 30 mm/saatın üzerinde olması, kalça eklem tutulumu, NSAID' ların etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlanma, daktilitis, oligoartrit, 16 yaşından önce başlangıç (126). Ekstraartiküler bulgular yine kötü prognozla ilişkilidir. Hem psöriazis hem de inflamatuvar barsak hastalığı varlığı ve başka bir çalışmada iritis varlığında prognoz daha kötü saptanmıştır (127). Sosyoekonomik durum da hastalık prognozu üzerinde etkilidir. Sigara içilmesi kötü klinik, fonksiyonel ve radyolojik durum ile sonuçlanmıştır. Yine düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve yetersiz egzersiz de kötü prognozla ilişkilidir (128). Son dönemde yapılan bir çalışmada ise uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet, iritis, kalça tutulumu, sigara içilmesi ve sedef varlığı kötü prognostik belirteçler olarak saptanmıştır

(129). Gebelikte hastalık seyri değişkendir. Gebelikte hastalıkta kötüleşme yaklaşık %31-55 oranındadır. Postpartum dönemde (6 hafta-6 ay) kötüleşme ise %45-92 oranındadır (130).

2.1.12. Değerlendirme ve Gözlem

Hastalığın aktivitesini ve fonksiyonel durumunu belirlemede ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılmak üzere çeşitli hastalık değerlendirme indeksleri geliştirilmiştir. Aktivite değerlendirmede yaygın olarak kullanılan indeks Bath AS Hastalık Aktivite İndeksidir (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index: BASDAI) (131). Tüm artritli hastalarda fonksiyonel dizabilitenin ölçümü hastalık seyrinin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. RA'da sık olarak kullanılan genel sağlık durumu soru formu (Health assessment questionnaire-HAQ) daha çok periferik eklem tutulumuna yönelik fonksiyonel durumu gözden geçirmektedir. Aksiyel tutulumla bağlı değişiklikler ise göz ardı edilmektedir. Bu nedenle spondilartropatiler için modifiye edilen formuna (HAQ-S) boyun ve bel fonksiyonlarına ait 5 soru ilave edilmiştir. Hastaların fonksiyonel durumunu belirlemede kullanılan indeksler de geliştirilmiştir. Bunlar arasında Bath AS Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI), Bath AS Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index: BASMI), Dougados Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Dougados Spondylitis Functional Index: SFI:DFI) sayılabilir (121,132,133). Ayrıca hastalığın hastanın iyilik haline genel etkisini değerlendirmek üzere Bath AS Hasta Global Skoru (Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score: BAS-G) geliştirilmiştir. Bu indekslerin çeşitli dillere çevirisi yapılmıştır ve geçerliliği de sağlanmıştır (134, 135).

AS' nin izlem ve tedavisi sırasında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastalığın aktivitesini belirlemede klinik bulgular ya da CRP ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri yeterli değildir. Gözlemciler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak ve standart bir değerlendirme sağlayabilmek için BASDAI geliştirilmiştir. BASDAI hastalara kolaylıkla uygulanabilen, hastanın son bir haftalık genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini ölçmeye yönelik 6 sorudan oluşan bir değerlendirme aracıdır. Yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilir ve duyarlı bir ölçümdür.

AS' li hastaların fonksiyonel durumunu belirlemek güçtür. Gözlemciler arası farklılıklar olabilir. Bu nedenle BASFI geliştirilmiştir. Son bir haftalık günlük yaşamdaki fonksiyonlarını belirlemek üzere yapılır. Günlük aktiviteler ile ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamındaki becerileri ile ilgili 2 soru içerir. Her madde 10 cm görsel analog skala üzerinden değerlendirilir. Hastalık aktivitesi ve hasarı ile ilişkilidir. DFI ise günlük aktiviteler ile ilgili 20 soru içerir. Spinal mobilite için BASMI, vertebra ve kalçanın radyolojik bulgularının değerlendirilmesinde BASRI kullanılabilir (121,136).

Klinik pratikte bu ölçümlerin doğru ve uygun bir biçimde yapılması gerekir. AS' de 3 farklı kategoride ölçüm yapılması önerilmektedir:

1. Semptomlar ve hastalık aktivitesi (hastalığın hasta üzerinde o andaki etkileri)
2. Yapısal hasar (hastalığın hasta üzerindeki geri dönüşümü olmayan etkileri)
3. Hastalık aktivitesi ve/veya hasar sonucu fiziksel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (137).

Hastalık izleminde birçok yöntem kullanılmakta ancak hangilerinin daha güvenilir olduğu halen tartışmalıdır. ASAS çalışma grubunun klinikte hasta izleminde kullanılmasını önerdiği parametreler tablo 2.11' de özetlenmiştir (137). Fonksiyonel indeks olarak BASFI veya DFI seçilmelidir. Ağrı için vizüel analog skala ile geçen hafta içerisindeki bel ağrısı ve geçen hafta içindeki gece ağrısı değerlendirilmelidir. Spinal mobilite için göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober ve oksiput-duvar mesafesi ölçülmelidir. Geçen hafta içindeki sabah tutukluğu süresi belirlenmeli, periferik eklem tutulumu için şiş eklem sayısı (44 eklem üzerinden) bakılmalı, hastanın global değerlendirilmesinde de vizüel analog skala kullanılmalıdır. Akut faz reaktanlarından ESH, radyolojik olarak ön-arka ve yan lomber, yan servikal, ön-arka pelvis grafisi incelenmelidir.

1.Fiziksel İşlev	BASFI veya DFI
2.Spinal Ağrı	VAS: omurgada geçen hafta gece ağrısı, VAS: omurgada son bir haftada AS'ye bağlı spinal ağrı
3.Spinal Mobilite	Göğüs ekspansiyonu ve modifiye Schober ve oksiput-duvar uzaklığı ve (lateral spinal fleksiyon veya BASMI)
4.Hastanın global değerlendirmesi	VAS:geçen hafta
5.Tutukluk	Sabah tutukluğu süresi, omurga, geçen hafta
6.Periferik eklemler ve entezitler	Şiş eklem sayısı (44 eklem göre);geçerliliği gösterilmiş entezis indeksi
7.Akut faz reaktanları	ESH
8.Omurga radyografileri	Lomber ön-arka ve yan, servikal yan ve SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
9.Kalça radyografileri	SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
10.Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk VAS'ı

Tablo 2.11. Ankilozan spondilitte klinik pratikte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler.

ASAS çalışma grubu tarafından kısmi remisyonu tanımlamak için ölçütler tanımlanmıştır. Düzleme ve kısmi remisyon ölçütleri tablo 2.12'de sunulmuştur.

ASAS-20 Düzleme Ölçütleri
En az %20 düzleme ve 4 bölümden 3'ünde, kalan bölümlerde %20 ya da daha fazla ve 10 birim kötüleşme olmaksızın 10 birim düzleme -BASFI -Sabah tutukluğu -Hastanın global değerlendirmesi -Ağrı
ASAS Kısmi Remisyon Ölçütleri
Her 4 bölümde 20 birimin altında bir değer olması

Tablo 2.12. ASAS düzleme ölçütleri (ASAS 20) ve ASAS kısmi remisyon ölçütleri.

2.1.12.1. BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi):

AS'li hasta izleminde alanlara spesifik değerlendirme yöntemleri yanında, bu alanları kombine değerlendiren bir indeks de geliştirilmiştir. Bu indeks BASDAİ'dir. Hastalık aktivitesini değerlendirmede geçerli bir komposit indeks olduğu bildirilmiştir. Hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (138).

Bu indeks 10 cm'lik yatay VAS üzerinden yanıtlanan altı soru içerir. Bu sorular, bitkinlik, sırt ve bel ağrısı, periferik eklemlerde ağrı ve/veya şişme, lokalize hassasiyet ve sabah katılığının süresi ve şiddetiyle ilgilidir. Son soruda sabah katılığı süresi için "0 saat"(0) ve "2 saat veya daha uzun süre" (10) seçenekleri sunulmuştur. Sabah katılığıyla ilgili son iki sorunun ortalaması tek bir değişken olarak sayılır. Toplam puan 0 (en iyi) ila 10 (en kötü) arasındaki 5 değişkenin ortalamasının alınmasıyla hesaplanır (138).

2.1.13. Hastalığın Seyri- Komplikasyonlar

Ankilozan spondilit seyri tahmin edilmesi zor bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada ilk 10 yılda hafif seyreden hastalıkların daha sonra da genellikle ağır seyretmediği, ağır spinal kısıtlılık gelişen hastaların % 81'nin ilk 10 yılda kendini gösterdiği saptanmıştır (139). Amor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SpA gelişiminin ilk 2 yılı içinde kalça tutulumu ya da aşağıdaki risk faktörlerinin üçünün mevcudiyeti ciddi hastalık için yol gösterici olarak saptanmıştır (spesifite % 97.5, sensitivite % 50) (140).

- ESR > 30 mm/st,
- NSAID tedavisine yanıtızsızlık,
- Lomber hareketlerde kısıtlılık,
- Sosis parmak,
- Oligoartrit,
- 16 yaşından erken başlangıç.

Yine aynı çalışmada kalça eklemine tutulumunun ciddi hastalık açısından 23 kat artmış risk taşıdığı belirlenmiştir. Hastalığın ilk 2 yılında bu faktörlerin hiçbiri mevcut değilse daha hafif bir seyir gözleneceği tahmin edilebilir (sensitivite: % 92.5, spesifite: % 78) (140). Cinsiyetin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair veriler mevcuttur. Kadınlarda AS'nin daha geç başladığını, daha hafif seyrettiğini ve ekstraspinal

tutulunun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (141). Sakroiliit kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanmasına rağmen (% 68 vs % 44; $p<0.05$) bambu kamışı görüntüsü insidansı daha düşük kalmıştır (% 12 vs % 34 erkeklerde; $p<0.008$) (33).

Ankilozan spondilit seyirinde gözlenen en önemli komplikasyon spinal fraktürlerdir (142,143). Rijit spinal kolona gelen en ufak travmalar bile ciddi hasara yol açabilir. Servikal travmalar kuadripleji ile sonuçlanabilir. Erkeklerde prostatit sık rastlanır (144). Uzun dönemde aort yetmezliği ve kalp iletisi sisteminde defektler gözlenebilir (145). Amiloidoz, kauda ekina sendromu ve pulmoner fibrozis nadir komplikasyonlardır.

2.1.14. Tedavi

Kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olan AS'nin henüz kesin bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanmakta olan tedavilerin amacı eklem ağrısının ve katılığına giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutar ve ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

AS tedavisi çeşitli faktörlere göre belirlenmelidir:

1. Hastalığın mevcut belirtileri (aksiyel, periferik, entezal, ekstra-artiküler semptomlar ve belirtiler)
2. Mevcut semptomların seviyesi, klinik bulguları ve prognoz göstergeleri
 - a) Hastalık aktivitesi/inflamasyon
 - b) Ağrı
 - c) Fonksiyon, disabilite, engellilik
 - d) Yapısal hasar, kalça tutulumu, omurga deformiteleri
3. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, birlikte bulunan hastalık, birlikte kullanılan ilaçlar)
4. Hastanın istekleri ve beklentileri (146)

2.1.14.1. Nonfarmakolojik tedavi

Fiziksel tedavi ve egzersiz programları halen tedavi planının temel parçalarından birisi olmaya devam etmektedir. Egzersiz programı postural eğitimi

içercek şekilde düzenlenmelidir. Spinal ekstansiyon ve derin solunum egzersizleri, spinal mobilite, dik postür ve göğüs ekspansiyonunu artırmaya yönelik yapılmalıdır. Sert yatak ve ince yastıkta yatmak torasik kifoz gelişimini azaltmaya yönelik önerilmelidir. Su tedavisi ve yüzme, mobilite ve kondisyon için en iyi aktivitelerdendir.

2.1.14.2. Farmakolojik tedavi

Geleneksel terapötik rejimler hastalığın belirti ve bulgularını kontrol altına almakta genellikle yetersiz kalmış ve hastalığın progresyonunu durdurmakta başarısız olmuştur. Bununla birlikte TNF- α gibi merkezi inflamatuvar sitokinleri bloke eden biyolojik ajanların gelişi ile AS tedavisine bakış değişmiştir.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ): Genel olarak NSAİİ AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Hastalık semptomlarını iyileştirirler. İndometazin diğer NSAİİ'lardan daha etkili olabilir, fakat bu tam olarak kanıtlanmamıştır. Hastalık progresyonunu etkilemezler. Sadece DMARD'lar hastalık progresyonunu azaltabilir (147). NSAİİ tam antiinflamatuvar dozda verilmelidir. Devamlı tedavi sonucunda AS'de radyolojik progresyonda azalma saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda çelişkili görüşler mevcuttur.

Kortikosteroidler (KS): Hastalık sürecini etkilememekle birlikte sistemik KS'ler kısa süreli semptom kontrolünde kullanılabilirler. Lokal steroid enjeksiyonu sakroiliit, periferik entezit ve artritte kullanılabilir. Sistemik steroidler RA'dakinden daha az işe yarar.

Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD):

1. Sentetik DMARD'lar

Sülfasalazin (SSZ): AS'nin tedavisinde kullanılan DMARD'lara yönelik üç derleme, bir uzlaşma raporu ve iki sistematik derleme yayınlanmış ve bunların tedavi etkinlikleri incelenmiştir. Tüm bu yayınlarda AS üzerinde en çok çalışılan DMARD olan SSZ'in sınırlı bir tedavi etkinliği olduğu vurgulanmıştır. SSZ tedavisinin AS'deki etkinliği

ayrıca iki metaanalizde değerlendirilmiştir. Metaanalizi yayınlayan araştırmacılar erken dönemde ve başlangıç ESH yüksek olan periferik artritli hastalarda SSZ tedavisinin etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (148). 2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ' in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artriti olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (146).

Mesalazin: SSZ, kolonik bakteriler tarafından yapıtaşlarına ayrılan, sulfapiridin (SP) ve mesalazin (MES) dimeridir. SP sistemik dolaşıma geçer, RA'da etkin olduğu gösterilmiştir (149). MES ise kalın bağırsakta aktivite gösterir, İBH'da etkilidir (150). İntestinal bulguların SpA'lar ile sık birlikteliğinden yola çıkarak MES, AS tedavisinde denenmiştir. SSZ'in (2 gr/gün) yapıtaşları ile (SP 1.25 gr/gün ve 5-ASA 800 mg/gün-MES'in uzun etkili formu) karşılaştırıldığı bir çalışmada 5-ASA grubu etkin bulunmamış, SSZ ile SP ise 5-ASA'ya göre daha üstün, birbiri ile eş etkinlikte saptanmıştır (151). Yalnızca MES formülasyonunun etkinliğini araştıran başka bir çalışmada ise 1.5 g/gün uygulamasını takiben klinik ve laboratuvar değerlendirmelerde AS'de faydalı olduğu görülmüştür (152). MES dozunun artırılması ile (3-4 gr/gün) yanıt farklılığı sağlanmazken yan etkide artış saptanmıştır (153).

Metotreksat (MTX): Ankilozan spondilitte MTX kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda aksiyel iskelete etkisinin olmadığı; periferik eklem hastalığında ise etkisi konusunda yeterli delil olmadığı gösterilmiştir. (154).

Leflunomid (LFN): AS'de LFN aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artritli hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir (155).

Altın Tuzları, Antimalaryal İlaçlar, Azatiyopirin: Olumlu gözükken vaka sunumlarına karşın altın tuzları ve antimalaryal ilaçların etkinliği ispatlanamamıştır. Azatiyopürin tedavisi ile kısıtlı etkinlik gösterilmiş, ancak yan etkilerin, özellikle myelosupresyonun sık olması nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır (156).

Pamidronat: Sadece hastalık esnasında görülen osteoporozda değil, AS'de hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkinliğinin olduğu ifade edilmektedir. Hastalık aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme izlenmiştir. Ayrıca hastaların eklem bulgularındaki düzelmeler MR ile de gösterilmiştir (157).

Talidomid: Çin'de AS'li küçük bir grupta uygulanmış olup fayda sağlanmıştır. Yan etkilerinden dolayı yakın takip gerektirmektedir (sedasyon, nöropati ve teratojenik etki). Ekonomik problemler nedeniyle TNF blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmektedir (158).

TNF-alfa blokerleri

TNF-alfa, SpA'lardaki inflamatuvar olayların gelişmesinde önemli bir sitokindir. Birçok açık ve kontrollü çalışmada, çoğu AS'li yaklaşık 300 kadar SpA'lı hastaya etanercept ve infliksimab verilmiştir. Çoğu infliksimab ile yapılan bu çalışmalarda her iki ajan da hastalık aktivitesi, fonksiyon ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etki göstermiştir (Kanat seviyesi A). TNF tedavisiyle sağlanan yararın ancak tedavinin devamıyla mümkün olduğu açık çalışmaların uzatmalarından anlaşılmıştır (159). Ciddi yan etkiler nadir olup en önemli problem tüberkülozdur. AS tedavisinde kullanılan ilk ilaç kimerik monoklonal IgG1 antikör olan infliksimab'dır. Bunu takiben kısa bir süre içerisinde, ikinci bir ilaç olan etanercept'in faydalı olduğu bildirilmiştir. Bu bir rekombinan 75-kDa TNF reseptör IgG1 füzyon proteindir. Üçüncü ilaç, adalimumab ise TNF-alfaya karşı bir humanize monoklonal antikördür.

İnfliksimab

AS'de infliksimab'ın klinik olarak ve akut faz yanıtı üzerine etkili olduğunu bildiren öncü nitelikte ve az sayıda olguya dayanan açık çalışmalardan sonra infliksimab ile 3 ay süreli randomize ve plasebo kontrollü iki çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda 0. 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliksimab kullanılmıştır. ESSG kriterlerine göre SpA tanısı konan 40 hastanın alındığı bu çalışmada, hastalık aktivitesinin ölçüldüğü bütün parametrelerde ve akut faz reaktanlarında anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Yetmiş AS'li hastanın alındığı diğer bir çalışmada plasebo alan hastaların ise % 9'unda, infliksimab alan hastaların ise %53'ünde 12. haftada BASDAI skorunda

%50 azalma elde edilmiştir. Bu çalışma açık olarak 54 haftaya tamamlanmıştır. Açık çalışma boyunca bütün hastalara 6 haftada bir infliksimab verilmiş ve etkinliğin devam ettiği görülmüştür (160).

Etanercept

Açık ve kontrolsüz çalışmalarda, AS'de etanercept'in hastalık aktivitesini gösteren klinik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir. AS'de etanercept ile ilgili kontrollü çift kör iki çalışma vardır. Bunlardan ilkinde, çalışmanın 4 aylık çift kör dönemi boyunca etanercept grubunda % 80, plasebo grubunda % 30 klinik yanıt elde edilmiştir. Diğer çalışmada hastalar 6 hafta boyunca plasebo veya etanercept almışlar; çalışmanın açık olan ikinci bölümünde her iki grupta da etanercept kullanımı 12 haftaya tamamlanmış ve hastalar 24 hafta boyunca izlenmiştir. Gerek çift kör, gerekse açık bölümde hastaların yaklaşık % 55'inde klinik aktivitelerde % 50'den fazla azalma gözlenmiştir (161). AS'de biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili yakın zamanda yayınlanmış bir uluslararası uzlaşma metni ve bir de lokal uzlaşma metni mevcuttur. Bu metinlerde yeterli standart tedaviye karşın aktif olan AS'li hastalarda biyolojik ajanların kullanılması önerilmektedir. Uluslararası uzlaşma metninde aktif AS tanımı New York kriterlerine göre AS tanısı konulmuş, 4 hafta arayla BASDAI skoru 4 olan hastalar şeklinde tanımlanmıştır. Yeterli standart tedavi, periferik eklem hastalığı olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı belirtilmiştir. Periferik eklem hastalığı olmayan hastalarda iki NSAID'in maksimal önerilen veya tolere edilebilen dozda en az 3 ay boyunca kullanımı standart yeterli tedavi olarak kabul edilmiştir. Toksikite, intolerans ve kontrendikasyon varsa 3 aylık süre kısıtlaması yoktur. Periferik artritli olan hastalarda ise en az iki intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonuna yanıtızlık ve tolere edilebildiği takdirde 4 ay boyunca maksimal dozda NSAID ve SZP (3 gr/gün) tedavisine karşın devam eden aktif hastalık biyolojik ajan başlamak için yeterli endikasyon olarak belirtilmiştir. Kanada Uzlaşma Metni'nde, periferik artritli olan hastalarda SZP yerine MTX'a yanıtızlık da yeterli endikasyon olarak önerilmektedir (159,157).

Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur. AS'de adalimumab ile ilgili yapılan bir çalışmada NSAID'e refrakter AS'li 14 hastaya 12 hafta

süresince, 2 haftada bir 40 mg adalimumab verilmiştir. Bu çalışmada hastaların %70'inde ASAS20 yanıtının elde edildiği bildirilmiştir. Bunun yanında MR ile gözlenen sakroiliak eklem ve spinal inflamasyonda azalma saptandığı da rapor edilmiştir (52). Heijde ve ark. 11 total spinal ankilozlu hasta ile yaptığı bir çalışmada ise adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür (162).

Yapılan çalışmaların sonucunda TNF-alfaya karşı oluşturulan antikorların ilk kullanımdan sonra hastaların yakınmalarında büyük oranda düzelme sağladığı belirtilmiş ve MR bulgularının da bu düzelmeyi desteklediği kaydedilmiştir (160). Pahalı ve yan etkileri olan bir tedavidir. En korkulan yan etkileri *M. Tuberculosis* enfeksiyonunu kolaylaştırmaları ve diğer enfeksiyonlara da yatkınlık oluşturmalarıdır. İleri dönemde malignite gelişme riski açısından da yeterli veri yoktur (79).

Sonuç olarak; TNF blokerleri kullanıldıkları zaman zarfında etkinlikleri devam etmekte ve hastaların 1/3'ünden fazlası remisyonda kalmaktadır. İyileşme genel olarak tedavinin ilk 2 haftasında başlamakta ve CRP düzeyleri ise hızla gerilemektedir. Tedavinin uzun sürmesi durumunda bile ilacın kesilmesi ile hastalık aktive olur. İlacın tekrar başlanması halinde yeniden etki elde edilir (163). Anti TNF tedavisi ile spinal mobilité, periferel sinovit, fonksiyon, entezit skoru ve hayat kalitesinde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir. Akut faz reaktanları, spinal ve SİE MR incelemeleri, sinovyal histopatoloji hastalık iyileşmelerini gösteren objektif parametrelerdir, oysa henüz düz radyografide yapısal hasarı engellediğinin kanıtı yoktur (164). Hastalar dikkatle izlenmeli ve şu konularda dikkatli olunmalıdır; hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), konjestif kalp hastalığının alevlenmesi, enfeksiyonlar (sepsis ve tüberküloz), maligniteler (lenfoma gibi), demiyelinizan hastalıklar, otoantikor ve otoimmün yanıtın gelişmesi ve hipersensitivite reaksiyonları gibi durumlar (1).

2.1.14.3. Cerrahi Tedavi

Vertebrada füzyon gelişmesi hareket kabiliyetini ve elastisitesini kısıtlar. Omurganın esnekliğindeki azalma fraktür, dislokasyon, atlantoaksiyal ve atlantookspital subluksasyon, spinal deformite, spinal stenoz ve kalça patolojilerini

arttırır (165). Bu komplikasyonların geliştiği ileri AS grubunda cerrahi tedavi gereksinimi olabilir.

Spinal fraktür

AS hastaları, artmış vertebra kırığı riski ile karşı karşıyadır. Yapılan bir çalışmada travma öyküsü olmayan hastalarda rastlantısal vertebral fraktür oranı %16,7 saptanırken kontrol grubunda bu oran % 2,6 olarak tespit edilmiştir (166). Bu kırıklar nörolojik bulgulara neden olabilir. Nörolojik bulgu olmadığında genellikle korse ile immobilizasyon önerilir (80).

Spinal deformitelerin düzeltilmesi

İlerlemiş olgularda sıklıkla torako-lomber kifoz görülür. Bunun düzeltilmesi için en sık kullanılan cerrahi yöntem wedge osteotomidir. Yapılan bir meta-analizde ortalama 37-40° civarında düzelme sağlanmış, işlem dolayısıyla oluşan mortalite riski de % 4 olarak bulunmuştur (167).

Sonuç olarak AS' de tedavi ilkeleri şöyle özetlenebilir:

1. Tam iyileşme yoktur, ancak çoğu hasta iyi tedavi edilebilir
2. Erken tanı çok önemli
3. Uyumu artırmak için hasta eğitimi
4. Başta NSAID' ler olmak üzere antiromatizmal ilaçların doğru kullanımı
5. Bakımın sürekliliği
6. Günlük egzersizler
7. Sert bir zeminde uyunması
8. Uygun sporlar ve uğraşlar
9. Destek önlemler ve danışmanlık

10. Sigaradan uzak durulması
11. Travmadan uzak durulması (omurga osteoporozu)
12. Hasta destek grupları
13. Aile danışmanlığı

2.1.15. Ankilozan Spondilitte Mortalite Nedenleri

AS'li hastalarda mortalite genel popülasyona göre 1.5 kat artmıştır. Mortalite büyük oranda dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı olup yaş, yüksek ESH ve periferik eklem tutulum sayısı ile ilişkili bulunmuştur (168,125). Lehtinen'in yaptığı bir analizde en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup bu oran % 35.4 olarak saptanmıştır. Diğer mortalite nedenlerinin % 29.1'ini AS'ye ikincil durumlar (vertebra kırığı, amiloidoz, vs), %10.1'ini travma, % 8.9'unu malignite ve % 6.3'nü gastrointestinal hastalıklar oluşturmaktadır (169).

2.2. Apelin

Apelin, yeni keşfedilmiş bir adipokin olup, obezite ile ilişkili adipokin olarak ta bilinmektedir. Apelin, beyaz adipoz dokudan daha fazla üretilmekle birlikte, böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokulardan da üretilmektedir. Apelin, 77 aminoasit içeren bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. Değişik segmentlerinden parçalanarak apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi, aminoasit sayıları farklı, apelin fragmanlarına dönüşmektedir. İlk 13 aminoasitin tüm apelin formlarında aynı olması nedeniyle, temel apelin yapısı apelin 13 olarak bilinmektedir. Birçok yerde, 36 aminoasitli, apelin-36 formunda bulunmaktadır. Apelinin biyolojik açıdan aktif kısmı, N-terminal piroglutamat parçasıdır. Apelin-13, N-terminal piroglutamat ünitesi bulundurmaktadır. Bu nedenle, biyolojik aktivitesi diğer varyantlara göre daha yüksektir. Apelin-36, bu parçayı bulundurmadığından, kısmi biyolojik aktivite göstermektedir (170, 171).

Bu peptid 1998'de Human orphan G protein bağlı APJ reseptörünün ligandı olarak bulunmuştur (7,12). Apelin ve APJ vücutta yaygın olarak üretilmektedir (5,10,13,14). Apelin reseptörü (APJ), 7 transmembran reseptörlü G proteinine bağlı endojen bir ligand şeklinde tanımlanmaktadır. APJ geni, anjiotensin 1 geni ile benzer aminoasit dizilimlerine sahiptir. APJ apelinin biyolojik aktivitesine aracılık etmektedir

(15). Apelin, APJ ve bunları kodlayan mesajcı 28 ribonükleik asit (mRNA) beyin, hipotalamus, vasküler endotel, kalp, akciğer ve böbrekte fazla miktarda bulunmaktadır (171). Apelin peptidinin APJ reseptörüne bağlandığı, reseptör internalizasyonunu sağladığı, cAMP oluşumunu inhibe ettiği ve MAP kinaz ile fosfatidilinozitol 3 (PI3) kinaz yollarını aktive ettiği bildirilmiştir (16-20).

Apelin en önemli etkilerini, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden göstermektedir. Düz kas hücrelerinde, direkt etki ile vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etki oluşturmaktadır. Diğer taraftan, endotel hücrelerinden nitrik oksit üretimini artırarak oluşturduğu vazodilatasyon sonucu kan basıncını düşürmektedir (170).

Apelin obezitede ve hiperinsülinemik durumlarda daha fazla salınmaktadır. Apelin ile insülin sekresyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (172). Bucher ve ark. (173), yağ dokusundaki apelin sentez ve sekresyonunun insülin tarafından düzenlenmesini araştırmışlardır. Obezlerde, artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemi ile paralel şekilde, plazma apelin düzeylerinde ve adipositlerdeki apelin mRNA düzeylerinde artış belirlenmiştir. Bu durum, apelinin obezite ve insülin tarafından uyarılıyor olduğuna işaret etmektedir. Yine, adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (IL'ler, TNF- α , interferon-gama gibi) de sistemik inflamasyona ve inflamasyon nedeni ile de insülin direnci gelişimine neden olmaktadır (171).

Apelinin ve APJ'nin insan osteoblastlarındaki üretiminin nasıl olduğu ve apelin/APJ etkileşiminin osteoblastlardaki etkileri halen tam olarak aydınlanmamıştır. Bir çalışmada apelin ve APJ'nin insan primer osteoblastlarında in vitro şartlarda transkripsiyon ve translasyonunu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda apelinin osteoblast proliferasyonunu uyardığı fakat osteoblast farklılaşması üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.

Adipoz doku gerek lokal gerekse sistemik etkileri olan bir dizi ürün salgılamaktadır. Bunlar arasında tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuar sitokinler de bulunmaktadır. Bir çalışmada TNF- α 'nın hem insan hem de fare adipositlerinde apelin üretiminin direk regülatörü olabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada farelere intraperitoneal TNF- α enjeksiyonunun hem adipoz dokuda apelin üretimini hem de kandaki apelin düzeyini arttırdığını göstermiştir (22).

2.3. Tümör Nekrozis Faktör- α

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) temel olarak makrofajlardan salgılanır ve gram negatif bakteriler ile oluşan septik şoka yanıt olarak salınan ana sitokindir (174,175). TNF- α 'nın virüs replikasyonunun baskılanması, anti-tümör aktivite, endotoksik şok gelişimi, infeksiyon seyrindeki kaşeksi ve patojenlerin makrofajlar tarafından tahribi gibi görevleri bilinmektedir. Özellikle anti-TNF- α başta olmak üzere son zamanlarda keşfedilen biyolojik ajanlar sayesinde Ankilozan Spondilitli hastaların semptomlarında ve fonksiyonel durumlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (176,177).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Romatoloji) Kliniğinde takip edilen 85 AS hastası, 79 Romatoid Artrit (RA) hastası (hasta kontrol) ve 76 sağlıklı kontrol dahil edildi. Metabolik hastalığı, kardiyovasküler hastalığı, değerlendirme esnasında enfeksiyonu olan hastalar çalışmada hariç tutuldu. Hastaların sosyodemografik özellikleri; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durumu, eşlik eden diğer hastalıkları, sigara-alkol kullanımı, hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, kullandıkları ilaçları, ağrının ve diğer şikayetlerin başlangıç zamanı, hastalık tanı zamanı, aile öyküsü, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, anti-TNF kullanım öyküsü, istirahat ve aktivite VAS değerleri, entezit, üveit, artrit varlığı sorgulandı ve kaydedildi. Mevcut tedavileri sorgulandı. Hastaların klinik muayeneleri yapıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onamları alındı. Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu tarafından onaylandı.

Klinik değerlendirmede hastalık aktivitesi için BASDAI, fonksiyonellik için BASFI, spinal hareket için BASMI ve radyolojik hasar için mSASSS indeksleri, yorgunluk değerlendirmesi için Yorgunluğu Çok Yönlü Değerlendirme Anketi (MAF), yaşam kalitesi değerlendirmesi için Kısa Form 36 (KF-36) kullanıldı. Rutinde bakılan tam kan, biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, C-Reaktif Protein ve tam idrar incelemeleri yapıldı.

Hasta serumlarında Apelin, TNF- α seviyeleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. Bu markırların RA ve sağlıklı kontrollerle mukayesesi yapıldı. AS hastalarında klinik bulgular, hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonla ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi.

3.1. Nümunelerin alınması ve saklanması

Hastalardan ve kontrol grubundan antikoagülan içermeyen tüplere 5 ml kan alındı. Alınan bu kanlar en az 30 dk en fazla 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000 g'de 5 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine pipetlenerek belirtilen testler çalışılncaya kadar -80 °C'de saklandı.

Üretici firmanın direktifleri doğrultusunda elde edilen serum örneklerinden ELISA yöntemiyle Apelin-36 ve TNF- α çalışıldı. Serum örnekleri Apelin-36 ve TNF- α 'ya karşı oluşmuş primer antikorların bağlı olduğu kuyucuklara pipetlendi, inkübe edildi ve yıkandı. Sonrasında biotin bağlı sekonder antikorlar pipetlendi, inkübe edildi ve yıkandı. Yıkama sonrasında streptavidin-horseradish peroxidase konjugatı eklendi, belli bir süre inkübe edilerek yıkandı. Yıkama sonrasında, ortama tetramethylbenzidine substratı eklendi ve en son basamakta asit eklenerek reaksiyon durduruldu ve mikroplate reader'da okuma yapıldı. Standart grafikler kullanılarak sonuçlar hesaplandı. İstatistiksel olarak kontrol grubuyla hasta grubu karşılaştırıldı.

3.2. Ağrı Şiddeti

Ankilozan Spondilit hastalarında ağrının değerlendirilme yöntemlerinden biri de vizüel analog skala (VAS)'dır. VAS, 10 cm uzunluğunda horizontal hat üzerinde iki ucu farklı olarak isimlendirilmiş bir skaladır (0=ağrı yok, 10=en şiddetli ağrı). Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı istirahat ve aktivite için ayrı ayrı düşünülerek işaretlemesi istendi.

3.3. Hastalık Aktivitesi

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen BASDAI yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu

olmak üzere AS'in 5 major semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Hastalardan son 1 haftadaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer soruların skorları ile toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akkoç ve ark. tarafından yapılmıştır (178).

3.4. Fonksiyonel Kapasite

Hastaların fonksiyonel kapasiteleri Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI) ile değerlendirildi. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar son 1 haftadaki belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm'lik VAS üzerinde işaretler. 10 sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yanık ve ark tarafından yapılmıştır (179).

3.5. Spinal Mobilite:

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) ile değerlendirildi. Metrolojik indeksin bileşenleri ;

1-Tragus duvar mesafesi, çene normal postürdeyken ayakta düz bir duvara arka üstü yaslanınca kulaktaki tragus ile duvar arasında kalan mesafe cm olarak ölçülür.

2- Lomber fleksiyon (modifiye schober), spina iliaca posterior süperiordan (venüs çukuru) 10 cm yukarısı, 5 cm aşağısı işaretlenip hasta öne eğildikten sonra ölçüm tekrarlanarak yapılır. İki ölçüm arası fark modifiye schoberi gösterir.

3-Lateral lomber fleksiyon için önce "Hazır ol" vaziyetinde dururken parmak ucu yer mesafesi ölçülür. Ölçüm hasta mümkün olduğunca sağ yana doğru eğildikten sonra tekrarlanır. İki ölçüm arasındaki fark kaydedilir. Sol yana doğru aynı ölçüm yapıldıktan sonra ortalaması alınır.

4. Servikal rotasyon için hasta sırtüstü başı yukarıya bakacak şekilde yatırılır. Baş sağa ve sola çevrilerek rotasyon açıları goniometre ile derece olarak ölçülerek yazıldıktan sonra iki değer in ortalaması alınır.

5. İntermalleoler mesafe için hasta sırtüstü yatırıldıktan sonra her iki bacağı nın mümkün olduğunca yana açması istenir. Her iki ayak bileği iç malleol arası mesafe cm olarak ölçülür.

BASMI ölçeğinde lateral spinal fleksiyon, tragus duvar mesafesi, modifiye shober testi, intermalleolar mesafenin cm karşılığı 0-10 arası değerlendirilen ve servikal rotasyonun derece olarak karşılığı 0-10 değerlendirilen ve bu 5 parametrenin ortalamasının alınarak bulunan BASMI skoru hesaplanır.

3.6. Yorgunluk

AS'li hastalarda yorgunluğu değerlendirmek amacıyla Yorgunluğu Çok Yönlü Değerlendirme Skalasını (Multidimensional Assosication of Fatigue-MAF) kullandık. Bu anket beş sorudan ibaret olup yorgunluğun sıklığı, şiddeti, psikolojik yönü, günlük işleri ne ölçüde etkilediği ve son bir hafta içerisindeki yorgunluk sıklığını değerlendirmektedir. Toplam skor 0 ile 50 arasında değişmekte olup puan arttıkça yorgunluğun şiddeti artmaktadır (180).

3.7. Yaşam Kalitesi

Kısa form-36 (KF-36) jenerik ölçütler içerisinde yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada toplam 36 soru içermektedir. KF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (181).

3.8. Radyolojik Progresyonun Değerlendirilmesi

AS'li hastalarda radyolojik progresyonun değerlendirilmesi amacıyla Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skorlaması (mSASSS) kullanıldı. Bunun için tüm AS hastalarına lateral servikal ve lomber direk grafiler çektirildi. Bu grafilerde omurların ön köşeleri değerlendirildi. Değerlendirme 2. servikal vertebranın alt köşesi ile 1. torasik vertebranın üst köşesi arası ve 12. torasik vertebranın alt köşesi ile 1. sakral vertebranın üst köşesi arası dahil edilecek şekilde yapıldı. Puanlama normal ise 0, skleroz veya kareleşme var ise 1, sindesmofit var ise 2 ve köprüleşme var ise 3 olacak şekilde yapıldı. Herbir vertebra köşesi 0 ile 3 arası bir puan alacak ve toplam skor 24 köşe için 72 olacak şekilde skorlama yapıldı.

3.9. Laboratuvar parametreleri

İnflamasyonun laboratuvar göstergeleri olarak Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerlendirildi. Bunun yanında tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, Ca, P, tam idrar tetkiki değerleri bakıldı ve kaydedildi.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edeceğimiz hasta sayısını belirlemede daha önce yapılmış benzer literatürlerin değerlendirilmesi sonucunda power analizi ile 90 birimlik standart sapma, %95 güven aralığı, %80 test gücü olacak şekilde örnek büyüklüğü 80 olarak bulunmuştur. Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma (SS), ortanca, minimum, maksimum ve sayı-yüzde n(%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. AS, RA ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve One Way Anova testleri kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U ve Post Hoc Tukey testleri kullanıldı. Sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Pearson veya Spearman korelasyon analizi değişkenler arasındaki korelasyonlar için yapıldı. 0,05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan AS'li hastaların (n=85) yaş ortalaması 36.70 ± 10.99 yıl iken RA (n=79) ve sağlıklı kontrollerin (n=76) yaş ortalaması sırasıyla 47.97 ± 13.69 yıl ve 37.40 ± 13.40 yıl idi. AS'li hastaların 63'ü (% 74.1) erkek, 22'si (% 25.9) kadındı. RA'lı hastaların 11'i (% 13.9) erkek, 68'i (% 86.1) kadın iken, sağlıklı kontrollerin 41'i (% 53.9) erkek, 35'i (% 46.1) kadındı. AS hastaları ve RA ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve diğer sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Ankilozan Spondilit hastalarında, semptomların başlangıç yaşı 24.81 ± 8.77 yıl iken, tanı yaşı 29.91 ± 9.91 yıl idi. AS'li hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları Tablo 4.2'de yer almaktadır.

Ankilozan Spondilit (2.94 ± 0.81), RA (3.25 ± 0.90) ve sağlıklı kontrol (2.39 ± 0.77) grupları arasında apelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.000$). AS hastalarında apelin değeri RA hastalarına göre daha düşük olarak tespit edildi ($p=0.049$). AS ve RA hastalarında apelin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak tespit edildi ($p<0.05$). TNF- α seviyesinde de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. TNF- α , AS ve RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek tespit edilirken ($p<0.05$), AS ve RA hastalarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.3). MAF ve SF-36 skorlarında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. AS hastalarının yorgunluk skoru RA hastalarından istatistiksel olarak daha düşük saptanırken, kontrol grubundan farklı değildi. AS hastalarının yaşam kalitesi skorları sosyal fonksiyon dışında tüm alt gruplarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 4.4).

Erkek (n=63) ve kadın (n=22) AS hastalarında apelin, TNF- α ve diğer laboratuvar parametreleri yönünden fark yoktu. ($p>0.05$). Radyolojik değerlendirme dışında diğer klinik parametreler açısından da fark tespit edilmedi ($p>0.05$). mSASSS değeri erkek hastalarda kadın hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak tespit edildi (28.01 ± 21.46 , 14.36 ± 14.66 , sırasıyla) ($p=0.003$). Bununla beraber erkek ve kadın hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde, her iki cinsiyette de apelin ve TNF- α ile mSASSS arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$)

Ankilozan Spondilit hastalarını hastalık aktivitesi yönünden iki gruba ayırdığımızda, (BASDAI \geq 4, n=27 ve BASDAI<4 (n=58) apelin değeri hastalık aktivitesi daha yüksek olan grupta istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi (2.52 \pm 0.66 vs 3.14 \pm 0.81) (p=0.001). TNF- α ve mSASSS değeri açısından istatistiksel fark saptanmazken (p>0.05), diğer klinik ve laboratuvar değerleri iki grup arasında farklı tespit edildi. Sabah tutukluğu süresi, VAS, BASFI, BASDAI, BASMI, ESH ve CRP değerleri BASDAI değeri yüksek olan hastalarda daha yüksek olarak tespit edildi (p<0.05). MAF skoru aktivitesi yüksek olan grupta daha yüksek iken, yaşam kalitesinin tüm parametreleri daha düşük olarak tespit edildi (p<0.05).

Ankilozan Spondilit hastalarını periferik artrit olan (n=40) ve olmayan (n=45) olarak iki gruba ayırdığımızda apelin, TNF- α ve diğer laboratuvar ve klinik değerlendirmeler açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

Ankilozan Spondilit hastalarında apelin seviyesi ve TNF- α arasında pozitif korelasyon tespit edildi. (p=0.002, r=0.33). Apelin seviyesi ve klinik parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, BASDAI ve BASFI ile negatif korelasyon varken, BASMI ile ilişki tespit edilmedi. Yine apelin ve radyolojik ölçüm ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki analiz edildiğinde, mSASSS ile ilişki yokken, ESH ve CRP ile negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 4.5). Apelin yorgunluk ile negatif korelasyon gösterirken, yaşam kalitesi fiziksel fonksiyon, fiziksel rol ve ağrı parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4.6).

mSASSS ile yaş (r=0.54), hastalık süresi (r=0.59), BASFI (r=0.30), BASMI (r=0.67) (hepsi için p=0.000) ile anlamlı korelasyon tespit edilirken, apelin, TNF- α , VKİ, şikayet başlangıç yaşı, VAS, BASDAI ile korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.1 AS, RA ve Sağlıklı Kontrollerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

	AS (n=85)	RA (n=79)	Kontrol (n=76)	P
Cinsiyet n (%)				
Kadın	22 (25.9)	68 (86.1)	35 (46.1)	0,000 ^{a,b,c}
Erkek	63 (74.1)	11 (13.9)	41 (53.9)	
Yaş (Yıl) (Ort ± SS)	36.70± 10.99	47.97± 13.69	37.40± 13.40	0,000 ^{a,c}
VKI (kg/m²) (Ort ± SS)	26.75± 6.86	29.12± 6.44	26.13± 4.73	0,003 ^{a,c}
Eğitim n (%)				
Eğitimsiz	2 (2.4)	16 (20.3)	4 (5.3)	0,000 ^{a,b,c}
Ortaokul-Lise	57 (67.1)	52 (65.8)	35 (46.1)	
Yüksekokul	26 (30.6)	11 (13.9)	37 (48.7)	
Medeni Durum n (%)				
Evli	61 (71.8)	65 (82.3)	54 (71.1)	0,004 ^{a,c}
Bekar	22 (25.9)	7 (8.9)	21 (27.6)	
Diğer	2 (2.4)	7 (8.9)	1 (1.3)	
Sigara n (%)				
Evet	20 (23.5)	10 (12.7)	22 (28.9)	0,000 ^{a,b}
Hayır	41 (48.2)	63 (79.7)	44 (57.9)	
Bırakmış	24 (28.2)	6 (7.6)	10 (13.2)	
Alkol n (%)				
Evet	9 (10.6)	2 (2.5)	17 (22.4)	0,000 ^{a,b,c}
Hayır	69 (81.2)	76 (96.2)	59 (77.6)	
Bırakmış	7 (8.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	

AS: Ankilozan Spondilit, RA: Romatoid Artrit, SG: Sağlıklı Gönüllü, VKİ: Vücut kitle indeksi, *p<0.05 anlamlı

a; AS ve RA grupları arasında anlamlı fark

b; AS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark

c ; RA ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark

Tablo 4.2 AS hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları

	Ortalama±SS	Ortanca	Min-Max
Semptom başlangıç yaşı (yıl)	24.81±8.77	24.00	4-51
Hastalık süresi (yıl)	11.89±10.22	10	1-53
Tanı yaşı (yıl)	29.91±9.91	29.00	10-64
Semptom-tanı arası süre (yıl)	5.10±7.23	3	0-51
Aile öyküsü	n(%)		
Üveit	28 (31.8)		
Periferik artrit	20 (23.5)		
Entezit	40 (47.1)		
Tedavi	32 (37.6)		
NSAİİ	46 (54.1)		
DMARD	39 (45.9)		
Steroid	6 (7.1)		
Biyolojik ajan	49 (57.6)		
VAS istirahat ağrısı	2.15 ± 2.46	1.00	0-9
VAS aktivite ağrısı	3.09±3.22	2.00	0-10
BASDAI	2.87±2.08	2.50	0-9.20
BASFI	2.21±2.56	1.50	0-9.10
BASMI	3.63±4.11	2.40	0.60-35
MSASSS	24.48±2.07	17.00	1-72
HLA-B27 n(%)	65 (76.5)		
ESH (mm/saat)	17.97± 1.88	13.00	1-88
CRP (mg/L)	11.67±1.80	2.90	2.90-101

ort ± SS: ortalama ± standart sapma, ortn (min-maks): ortanca (minimum-maksimum) VAS: vizüel analog skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASMİ: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, mSASSS: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skor, NSAİİ: Non-Steroidal Anti İnflamatuar İlaç, DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatismal Drug, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein

Tablo 4.3 AS, RA ve sağlıklı kontrollerin apelin ve TNF- α sonuçları

	AS(n=85)	RA (n=79)	Kontrol (n=76)	P
Apelin	2.94 \pm 0.81	3.25 \pm 0.90	2.39 \pm 0.77	0.000 ^{a,b,c}
TNF- α	25.53 \pm 44.81	16.72 \pm 18.87	3.22 \pm 4.34	0.000 ^{b,c}

AS: Ankilozan Spondilit, RA: Romatoid Artrit, TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α *p<0.05 anlamlı

a; AS ve RA grupları arasında anlamlı fark

b; AS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark

c; RA ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark

Tablo 4.4 AS, RA ve sağlıklı kontrollerin yorgunluk ve yaşam kalitesi sonuçları

	AS (n= 85) Ort \pm SS	RA (n=79) Ort \pm SS	Kontrol (n=76) Ort \pm SS	
MAF	20.46 \pm 11.56	27.93 \pm 11.97	19.41 \pm 14.03	0.000 ^{a,c}
SF 36				
Fiziksel Fonksiyon	0.70 \pm 0.25	0.55 \pm 0.26	0.85 \pm 0.18	0.000 ^{a,b,c}
Sosyal fonksiyon	0.72 \pm 0.25	0.64 \pm 0.25	0.77 \pm 0.19	0.006 ^c
Fiziksel Rol	0.56 \pm 0.43	0.36 \pm 0.42	0.76 \pm 0.40	0.000 ^{a,b,c}
Emosyonel Rol	0.55 \pm 0.43	0.42 \pm 0.45	0.67 \pm 0.44	0.002 ^{a,c}
Mental sağlık	0.62 \pm 0.16	0.54 \pm 0.15	0.66 \pm 0.16	0.000 ^{a,c}
Zindelik	0.55 \pm 0.18	0.47 \pm 0.18	0.63 \pm 0.19	0.000 ^{a,b,c}
Ağrı	0.58 \pm 0.21	0.50 \pm 0.22	0.72 \pm 0.23	0.000 ^{a,b,c}
Genel Sağlık	0.49 \pm 0.20	0.41 \pm 0.19	0.66 \pm 0.19	0.000 ^{a,b,c}

AS: Ankilozan Spondilit, RA: Romatoid Artrit, MAF: Multidimensionally Assessment of Fatigue, SF-36: Short Form 36 *p<0.05 anlamlı

a; AS ve RA grupları arasında anlamlı fark

b; AS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark

c; RA ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark

Tablo 4.5 AS hastalarında apelin ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon

	r	p
Klinik		
Yaş	0.027	0.808
Ağrı baş yaşı	-0.108	0.327
Hastalık süresi	0.050	0.630
BMI	0.036	0.741
Sabah tutukluğu süresi	-0.352	0.001*
İst VAS ağrı	-0.264	0.030*
Akt VAS ağrı	-0.288	0.007*
BASDAI	-0.310	0.002*
BASFI	-0.243	0.025*
BASMI	-0.032	0.769
MSASSS	0.101	0.358
Laboratuvar		
TNF- α	0.331	0.002*
ESH	-0.279	0.010*
CRP	-0.264	0.015*

BMI: Body Mass Index, İst VAS: İstirahatteki vizüel analog skala, Akt VAS: Aktivite esnasında vizüel analog skala BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, mSASSS: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skor, TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α , ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein

*p<0.05 Anlamlı

Tablo 4.6 AS hastalarında Apelin ve TNF- α ile yorgunluk ve yaşam kalitesi arasındaki korelasyon

r	MAF	FF	SF	FR	ER	MS	Zindelik	Ağrı	GS
p									
Apelin	-0.39*	0.30*	0.20	0.23*	0.07	0.16	0.19	0.32*	0.17
	0.000	0.005	0.06	0.03	0.48	0.13	0.07	0.002	0.10
TNF- α	-0.18	0.23*	0.15	0.25*	0.09	0.05	0.08	0.14	0.14
	0.09	0.03	0.15	0.02	0.37	0.59	0.43	0.18	0.19

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α , MAF: Multi Dimensional Assosiation of Fatigue, FF: Fiziksel Fonksiyon, SF: Sosyal Fonksiyon, Fiziksel Rol, ER: Emosyonel Rol, MS: Mental Sağlık, GS: Genel Sağlık *p<0.05 Anlamlı

5. TARTIŞMA

Ankilozan Spondilit omurga ve sakroiliak eklemlerin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Klinik olarak aksiyal ve periferik eklem tutulumu yanında ekstraartiküler tutulum ve entezitlerle karşımıza çıkar. Entezis bölgelerinde yeni kemik formasyonu SpA'lerin ana patofizyolojik ve klinik özelliğidir. Bu yeni kemik oluşumu sonucunda spinal segmentlerin hareket yeteneği sınırlanmakta ve AS'nin bilinen deformiteleri gelişmektedir (182). AS'li hastalarda serum adipositokin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir dizi çalışma bulunmasına rağmen bu ilişkiyi apelin açısından değerlendiren çalışma yok denecek kadar azdır. Bu nedenlerden dolayı, biz de çalışmamızda apelin ile AS patofizyolojisinde çok önemli süreç olan enflamasyon ve yeni kemik formasyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Ankilozan Spondilit en sık hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte pediatrik ve geriatric yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir dağılım özelliği göstermektedir (29). Feldtkeller ve ark.'nın (183) çalışmasında başlangıç yaşı 25.1 ± 8.5 yıl olarak belirtilmekte olup Türk popülasyonunda bu değer 23.5 ± 8.9 yıl (184) olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24.81 ± 8.77 yıl olup bu değerler literatürle uyumludur. Biz AS'li hastaların tanı yaşı ortalamasını 29.9 ± 9.91 yıl, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süreyi ise 5.10 ± 7.23 yıl olarak bulduk. Dinçer ve ark. (185) 111 (103 erkek, 8 kadın) AS hastasıyla yaptıkları çalışmada semptomların başlangıcı ile doğru tanı konulma zamanı arasında geçen ortalama gecikme süresini 6.05 ± 5.08 yıl olarak buldular. Aynı araştırmacılar

çalışmalarında hastaların ortalama semptom başlama yaşını 23.18 ± 9.59 yıl, ortalama hastalık süresini 10.44 ± 8.11 yıl ve ortalama tanı yaşını 27.88 ± 11.63 yıl olarak bildirdiler. Çalışmamızdaki AS hastalarının semptomların başlangıç zamanı ile tanı zamanı arasındaki süre Dinçer ve ark.'nın Türkiye verileri ile uyumludur.

Ankilozan Spondilit'li hastalarda yapılan birçok çalışmada hastalık insidansının erkeklerde 2-5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (183). Bizim çalışmamızda AS'li hastalarda erkek/kadın oranı 2.86 olup bu sonuç diğer çalışmalarla benzerdir. Çalışmamızdaki AS'li erkek hastalar ile kadın hastalar arasında ESH, CRP, BASDAI ve BASFI açısından anlamlı bir fark yokken mSASSS skoru erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksekti. AS'de klinik erkek ve kadın hastalarda değişkenlik göstermektedir (33). Erkeklerde spinal ve pelvik tutulum ön planda iken kadınlarda spinal tutulum daha hafif olup dirsek, el ve ayak bilekleri, kalça ve pelvik tutulum ön plandadır.

HLA-B27 AS tanısında sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşük olan bir biomarkırdır. Görülme sıklığı farklı ırk ve etnik gruplarda değişiklik gösterir. Bu sıklık Kuzey Avrupa ülkelerindeki AS'li hastalarda %95, Japonya'daki AS popülasyonunda %83, Türkiye'deki AS'li hastalarda da ortalama %70 olarak bildirilmiştir (184). Biz de çalışmamızda AS grubunda HLA-B27 görülme sıklığını %77 olarak saptadık. Bu oran Avrupa ve Japonya'daki oranlardan düşük olmakla birlikte Günel ve ark.'nın Türk popülasyonunda yaptığı çalışmayla uyumluydu (184).

Ankilozan Spondilit öncelikle sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve yer değiştiren gluteal ağrı olarak kendini gösterir (79,80). Hastalarda bel ağrısı ve yer değiştiren gluteal ağrı en erken belirtilerdir. Zaman içerisinde bu ağrı yerleşir, çift taraflı ve sürekli bir karakter alır (79,81). Vertebraların etkilenmesine bağlı olarak sabah tutukluğu ve inflamatuvar karakterde bel ağrısı görülmeye başlar (79,81). Klinik olarak periferik artrit aksiyel tutulumla oranla daha nadirdir. Periferik artrit klasik tutulumu alt ekstremitede asimetrik mono-oligoartrit şeklindedir. Yapılan çalışmalarda periferik artrit sıklığının %23-%75 arasında değiştiği gösterilmiştir (186). Biz de çalışmamızda AS grubunda periferik artrit görülme sıklığını %47 olarak saptadık.

Ankilozan Spondilit'in etyopatogenezinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve pro-inflamatuvar hücrelerden salgılanan TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ ve TGF- β gibi birtakım sitokinler vardır. Yapılan çalışmalarda AS patogenezinde bu sitokinlerin rolünün olabileceği ve bu parametrelerin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde

kullanılabileceği gösterilmiştir (187). Son yıllarda adipoz dokudan salgılanan bir takım adipositokinlerin (adiponektin, apelin, leptin, resitin, omentin, visfatin gibi) inflamasyon modülasyonunda rol aldıkları gösterilmiş ve bunların inflamatuvar hastalıklarla olan ilişkilerini değerlendiren bir dizi çalışma yapılmıştır. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede bir adipositokin olan leptinin adaptif olarak Th1'i aktive ettiği, Th2'i inhibe ettiği, B hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek periferal B hücre havuzunu arttırdığı, kemik iliğindeki hematopoetik kök hücre proliferasyonunu indüklediği, doğal yollardan ise monosit ve makrofaj aktivasyonu yaptığı, fagositozu, IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerini arttırdığı, dentritik hücrelerin apoptozisini inhibe ettiği, nötrofil kemotaksisini arttırdığı belirtilmiştir (188). Yapılan çalışmaların çoğu leptin ve adiponektin üzerinde yoğunlaşmış olup yeni bir adipositokin olan apelin ile AS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı literatürde çok sınırlıdır. Bundan dolayı, biz de çalışmamızda apelin ile AS arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Apelin değişik dokularca sentez edilen, adipositlerden salgılanan ve plazmada bulunan bir adipositokindir (3-10). Han ve ark. (189) deneysel kolit oluşturulmuş kemirgenlerde ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan insanlarda artmış intestinal apelin düzeyi olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda AS hastalarında serum apelin düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk. Obezlerde, artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemi ile paralel şekilde, plazma apelin düzeylerinde ve adipositlerdeki apelin mRNA düzeylerinde artış belirlenmiştir. Bu durum, apelinin obezite ve insülin tarafından uyarılıyor olduğuna işaret etmektedir (171). Hulejova ve ark. (190) gerçekleştirdikleri bir çalışmada serum adipokin düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Biz de çalışmamızda benzer şekilde AS'li hastalarda, apelin ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Ayrıca kontrol grubuyla karşılaştırıldığında VKİ yönünden fark olmaması da apelindeki yüksek serum değeri için kilo faktörünü ortadan kaldırmaktadır. Çalışmamızda RA'lı hastaların serum apelin düzeyleri de kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edildi. Bu da apelinin AS ve RA'da enflamasyon sürecinde rol oynayabileceği konusunda fikir vermektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın inflamatuvar artritlerin patogenezinde rol oynadığı ve sinovial doku ve serum seviyelerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir (21). Biz de çalışmamızda serum TNF- α seviyesini kontrollere göre daha yüksek olarak tespit ettik. Lago ve ark. (22) bir çalışmada TNF- α 'nın hem insan hem de

fare adipositlerinde apelin üretiminin direk regülatörü olabileceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada farelere intraperitoneal TNF- α enjeksiyonunun hem adipoz dokuda apelin üretimini hem de kandaki apelin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Shan ve ark. (191) tip 2 diyabetli obez hastalarda yaptıkları çalışmada apelin ile TNF- α serum düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon buldular. Biz de benzer şekilde, serum TNF- α ve apelin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptadık. Bu bulgular da AS patogenezinde yer alan TNF- α 'nın serum apelin seviyesinde artışa neden olabileceğini göstermektedir.

Hastaların klinik aktivitesini takip için BASDAI ve BASFI indeksleri, spinal mobilite için BASMI indeksi kullanılmaktadır. BASDAI bugün için hastalık aktivitesini değerlendirmede altın standart ölçüm olarak kabul edilmektedir. Literatürde adipositokinler ve klinik ölçümler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmalarda bu sitokinlerin proenflamatuar özellikleri yanında, antienflamatuar etki gösterebileceği de belirtilmiştir. Park ve ark. (192) yeni tanı almış 42 AS'li hastada serum leptin düzeyi ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada serum leptin düzeyi ile BASDAI arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadılar ancak aynı anlamlı korelasyonu serum TNF- α düzeyi ile BASDAI arasında bulamadılar. Kim ve ark.'nın (193) çalışmalarında serum leptin düzeyleri ile BASDAI arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon vardı. Hulejova ve ark.'nın (190) çalışmalarında AS hastalarının serum adipokin (adiponektin, leptin, resistin, visfatin) düzeyleri ile BASDAI ve BASFI skorları arasında anlamlı korelasyon yoktu. Bizim çalışmamızda ise AS'de hastalık aktivitesinin göstergeleri olan BASDAI ve BASFI ile serum apelin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Tilg ve ark.'nın (194) gerçekleştirdikleri çalışmalarında leptinin antienflamatuar özelliklerinin olabildiğini göstermişlerdir. Fabtuzzi ve ark. (195) ve Fernandez ve ark. (196) adiponektinin de benzer olarak TNF- α gibi proinflamatuar sitokinlerin aktivitesini ve üretimini azaltarak antienflamatuar etki gösterdiğini bulmuşlardır. Leeper ve ark. (197) apelinin aort anevrizması gelişimini önleyici etkisini inceledikleri bir çalışmalarında deneysel olarak abdominal aort anevrizması oluşturdukları farelere dışarıdan apelin verdiklerinde makrofaj infiltrasyonunda salin verdikleri gruba kıyasla % 57 oranında bir azalma tespit ettiler. Bu çalışmada apelin infüzyonunun aynı zamanda makrofaj koloni sitümülan faktörü, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflammatuar

protein (MIP)-1 α ve IL-6 düzeylerinde de azalma ile sonuçlandığını gösterdiler ve sonuç olarak apelinin pro-inflamatuar sitokinleri azaltmak suretiyle damar duvarındaki enflamasyonu önleyebilir olabileceğini söylediler. Bir başka çalışmada IL-6 ve INF-gama verilen kemirgenlerde inflamasyona yanıt olarak apelin ekspresyonunun arttığını ve JAK/STAT sinyal yolunun ve IL-6'nın inhibe edilmesi ile apelin düzeylerinin de düştüğünü gösterdiler (189). Bu çalışmalardan yola çıkarak, bizim çalışmamızda da AS hastalarında artan apelin'in antiinflamatuar etki göstererek hastalık aktivitesinde azalmaya neden olduğu söylenebilir.

Ankilozan Spondilit'te hastalık aktivitesini belirten spesifik bir belirteç yoktur. En karakteristik laboratuvar anormallik ESH ve diğer akut faz reaktanlarındaki özellikle de CRP'deki yükselmedir. Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için daha iyi bir göstergedir. Bununla beraber ESH ve CRP BASDAI ile zayıf korelasyon gösterirler ve prediktif değerleri düşüktür (198). ESH ve CRP aksiyel tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstra-artiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesidir (114,115). Genre ve ark. (199) anti-TNF (infiximab) tedavisi almakta olan 30 non-diyabetik AS hastasında serum apelin düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada serum apelin düzeyleri ile demografik özellikler, inflamasyon, obezite ve metabolik sendrom arasında anlamlı bir korelasyon bulamadılar. Aynı çalışmada infiximab infüzyonundan sonra serum apelin düzeyinde düşme tespit ettiler. Fakat bu düşme anlamlı değildi. Kim ve ark. (193) AS'li 72 erkek hastada gerçekleştirdikleri çalışmada serum leptin düzeyleri ile ESH ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamı olmayan negatif korelasyon bulmuşlardır. Hulejova ve ark. (190) çalışmalarında AS hastalarının serum adipokin (adiponektin, leptin, resistin, visfatin) düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulamadılar. Park ve ark. (200) çalışmalarında AS'li hastaların serum leptin düzeyleri ile ESH ve CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon buldular. Fakat aynı çalışmacılar hastaların serum TNF- α düzeyleri ile ESH ve CRP değerleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon bulamadılar. Biz çalışmamızda serum apelin düzeyleri ile ESH ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulduk. Apelin değeri yüksek olan hastalarda aktivite belirteçlerini daha düşük olarak tespit ettik.

Ankilozan spondilit, yeni kemik oluşumu ve özellikle aksiyal iskelette ankiloza neden olan sindesmofit oluşumu ile seyredir. Yeni kemik oluşumunun mekanizması

henüz tam olarak anlaşılammıştır. Tedavide çok önemli yer tutan anti-TNF ajanlar inflamasyon üzerine etki gösterirken radyolojik progresyonu önleyememektedir. Bu nedenle inflamuar süreçten bağımsız farklı mekanizmaların ve moleküllerin yeni kemik oluşumundan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. mSASSS bugün için AS’de yapısal hasarı değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir (201). mSASSS’ta hastaların servikal ve lomber vertebralarındaki sindesmofitler puanlanmakta ve radyolojik progresyonun derecesi belirlenmektedir. Yapısal hasarı belirleyen biyomarkırlar hastalığın seyrinde erken tespit edilebilmeleri, tedavinin planlanabilmesi yönünden ilgi çekicidir. Bu markırlar preradyografik hastalığın tespiti ve hastalık progresyonu için riskli grupların tespitine yardım edebilirler (198). Apelinin osteoblast aktivitesini arttırdığı bir takım çalışmalarda gösterilmiştir. Xie ve ark.’nın (23) gerçekleştirdikleri çalışmada, insan osteoblastlarınca apelin ve APJ eksprese edildiği ve apelinin osteoblast proliferasyonunu indüklediği, böylece apelin’in osteoblastlar için mitojenik bir ajan olduğu belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar daha sonra gerçekleştirdikleri hayvan çalışmasında, apelin’in osteoblastlar için mitojenik ve anti-apoptotik ajan olduğunu belirtmişlerdir (23). Bu sonuçlardan yola çıkarak biz de çalışmamızda yeni kemik oluşumuyla seyreden AS’de apelin ile radyolojik progresyon arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Bizim çalışmamızda AS’li hastalarında mSASSS skoru erkek hastalarda daha yüksek tespit edildi. Ayrıca, yaş, hastalık süresi, BASFI ve BASMI ile korelasyon tespit edilirken, VKİ, apelin ve TNF- α ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Kim ve ark. (193) çalışmalarında serum leptin düzeylerinin sindesmofiti olan AS hastalarında sindesmofiti olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldular. Biz hastalarımızı değerlendirirken sindesmofit olan olmayan şekilde ayırmadığımız için böyle bir karşılaştırma yapamıyoruz.

Ankilozan Spondilit hastalarında günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde bozulma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yorgunluğun yaşam kalitesini etkileyen en önemli semptomlardan biri olduğu bilinmektedir. MAF RA’da ve daha sonra diğer kronik durumlarda yorgunluğu değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir (202). Bizim çalışmamızda yorgunluk ve yaşam kalitesi parametrelerinde en belirgin bozulma RA hastalarında tespit edildi. RA hastalarında yorgunluk ve yaşam kalitesinin tüm parametrelerinin hem sağlıklı kontroller, hem de AS hastalarından daha kötü olduğu tespit edildi. AS hastalarında yorgunluk yönünden sağlıklı kontrollerle fark

yokken, yaşam kalitesinde sosyal fonksiyon dışında tüm parametreler sağlıklı kontrollere göre daha düşük olarak saptandı. Apelin ile ilişkisi değerlendirildiğinde, yorgunluk ile negatif korelasyon tespit edildi. Diğer hastalık aktivite parametrelerine paralel şekilde, serum apelin değeri düşük olanlarda yorgunluk daha yüksek değerlerde saptandı. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrıyı değerlendirdiğimizde diğer sonuçlarla uyumlu olacak şekilde, apelin yüksek olanlarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Literatürde diğer adipositokinlerle yapılan çalışmalar olmadığı için bu konuda bir karşılaştırma yapamamakla beraber, hastalık aktivitesinin azalmasıyla paralellik gösteren yorgunluk ve yaşam kalitesi parametreleri, apelinle benzer bir korelasyon gösterebilir.

Sonuç olarak, serum apelin seviyesini AS ve RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak tespit ettik. AS hastalarında apelin ile radyolojik progresyon arasında korelasyon bulamadık. Bununla beraber apelin ile hastalık aktivitesini gösteren klinik ve laboratuvar ölçümleri arasında negatif korelasyon vardı. Bu sonuçlarla apelin'in AS'de hastalık seyrinde yükseldiğini, yeni kemik oluşumundan ziyade, hastalık aktivitesine yanıtın bir göstergesi olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmamız (PYO.Tıp.1904.12.003 numaralı proje) OMÜ Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir.

7.KAYNAKLAR

- 1.Özgöçmen S. Tanı ve Sınıflama Kriterleri. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler (çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. Birinci baskı. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008;1:24-26.
- 2.Taurog, JD, Lipsky, PE. Ankylosing Spondylitis , Harrison's Principles of Internal Medicine, (Eds) Fauci AS, Braunward E, Isselbacher KJ, et al. 14th edition, 1998; 2:1904-1906.
- 3.De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:10464–9.
- 4.Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardialendothelial cells. Regul Pept 2004;118:119–25.
- 5.Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. Biochim Biophys Acta 2001;1538:162–71.
- 6.Habata Y, Fujii R, Hosoya M et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. Biochim Biophys Acta 1999;1452:25–35.
- 7.Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun 1998;251:471–6.
- 8.Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regul Pept 2005;30.
- 9.Boucher J, Masri B, Daviaud D et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology 2005;146:1764–71.
- 10.Lee DK, Cheng R, Nguyen T. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. J Neurochem 2000;74:34–41.
- 11.Boucher J, Masri B, Daviaud D. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology 2005;146:1764–1771.
- 12.O'Dowd BF, Heiber M, Chan A et al. A human gene that shows identitywith the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. Gene 1993;136:355–60.

- 13.Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S. Molecular and functional characteristics of APJ: tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000;275:21061–7.
- 14.Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003;84:1162–72.
- 15.Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004;279:26274–9.
- 16.Masri B, Morin N, Cornu M et al. Apelin (65–77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *Faseb J* 2004;18:1909–11.
- 17.Llorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counteracts vasopressin secretion. *Med Sci* 2005;21:741–6.
- 18.El Messari S, Iturrioz X, Fassot C et al. Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J Neurochem* 2004;90:1290–301.
- 19.Reaux A, De Mota N, Skultetyova I et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem* 2001;77:1085–96.
- 20.Masri B, Lahlou H, Mazarguil H et al. Apelin (65–77) activates extracellular signal-regulated kinases via a PTX-sensitive Gprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:539–45.
- 21.Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
- 22.Boucher J, Masri B, Daviaud D et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146:1764–1771.
- 23.Xie H, Tang SY, Cui RR. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul Pept* 2006;134:118–125.
- 24.Sieper J, Braun J, Rudwaleit M et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:8-18.

25. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology çeviri: Sivrioglu K. çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2006;1154-57
26. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
27. Arasil T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1577-91
28. Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLAB27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
29. Sampaio-Barros, P.D, Bertolo M.B et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001;28:560-5.
30. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalance of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest . J Rheumatol* 1999;26:2622-7.
31. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalance of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
32. Zink A, Braun J, Listing J et al. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
33. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993;20:2069-72.
34. Davis JC, Koopman WJ, Moreland LW. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology Lippincott Williams and Wilkins 2005;1319-33.
35. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota. 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-82.
36. Yenal O, Usman ON, Yassa K et al. Epidemiyology of rheumatic syndromes in Turkey. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men 20-22 years. *Z Rheumatol* 1977;36:294-8.
37. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritits in an urban area of İzmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.

- 38.Akkoç N, Khan M. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Mosby 2005;117-131.
- 39.Taurog, JD, Lipsky, PE. Ankylosing Spondylitis , Harrison's Principles of Internal Medicine, (Eds) Fauci AS, Braunward E, Isselbacher KJ, et al. 14th edition, 1998; 2:1904-1906.
- 40.Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F et al. Spondyloarthropathies in eastern Asia. Curr Opin Rheumatol 2001;13:285.
- 41.Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Condition. Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1: 1311-1323.
- 42.Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum 1997;40:1823-8.
- 43.Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3:1-12.
- 44.Tani Y, Tiwana H, Hukuda S. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:109.
- 45.Hermann E, Sucke B, Droste U et al. Klebsiella pneumoniae-reactive T cells in blood and synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis. Comparison with HLA-B27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid T cell clones. Arthritis Rheum 1995; 38:1277.
- 46.Ridgway WM, Fathman CG. The association of MHC with autoimmune disease: understanding the pathogenesis of autoimmune diabetes. Clin Immunopathol 1998; 86:3-10.
- 47.Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. Cell 1996;85:311-318.
- 48.Lipsky PE. Ankylosing spondylitis: Etiology and Pathogenesis. Rheumatology, (Eds) Klippel JH, Dieppe PA. London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994;3:1-6.
- 49.Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2001;13:265.

- 50.D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995; 25:3199.
- 51.Ramos M, Lopez de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002;60:191.
- 52.Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23: 61–6.
- 53.Wordsworth P. Genes in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. Nov 1998; 24: 845–63.
- 54.Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. Jul 2008; 20: 384–91.
- 55.Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008; 47: 132–7.
- 56.Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Ankilozan spondilitin patogenezi. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık 2008; 21-37.
- 57.Ekman P, Saarinen M, He Q et al. HLA-B27 transfected and HLA-A2 transfected human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun* 2002;70:1609-1614.
- 58.Inman RD, Payne U. Determinants of synovioocyte clearance of arthritogenic bacteria. *J Rheumatol* 2003;30:1291-1297.
- 59.Popov I, Dela Cruz CS, Barber BH et al. Breakdown of CTL tolerance to self HLA B*2705 induced by exposure to *Chlamydia trachomatis*. *J Immunol* 2002; 169:4033-4038.
- 60.Allen RL, Raine T, Haude A et al. Leukocyte receptor complex encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J Immunol* 2001;167:5543–5547.
- 61.Brown MA, Laval SH, Brophy S et al. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:883–886.

62. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001;28:1288–1293.
63. Hohler T, Schaper T, Schneider PM et al. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1998;41:1489 –1492.
64. Fraile A, Collado MD, Mataran L et al. TAP1 and TAP2 polymorphism in Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Exp Clin Immunogene.* 2000;17:199 - 204.
65. Maksymowych WP, Tao S, Vaile J et al. LMP2 polymorphism is associated with extraspinal disease in HLA-B27 negative Caucasian and Mexican Mestizo patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27:183–189.
66. Archer JR. Ankylosing spondylitis, IgA, and transforming growth factors. *Ann Rheum Dis* 1995;54: 544-6.
67. Good AE, Hyla JF, Rapp R. Ankylosing spondylitis with rheumatoid arthritis and subcutaneous nodules. *Arthritis Rheum* 1977;20: 1434-7.
68. Franssen MJ, Van de Putte LB, Gribnau FW. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:766-71.
69. Van Vlasselaer P, Punnonen J, de Vries JE. Transforming growth factor-beta directs IgA switching in human B cells. *J Immunol* 1992; 148: 2062-7.
70. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Transforming growth factor-beta and remodeling of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73: 1418-28.
71. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 36-42.
72. Braun J, Yin Z, Spiller I et al. Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2039-44.
73. Simon AK, Seipelt E, Sieper J. Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91: 8562-6.

74. Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM et al. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1219-22.
75. Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D et al. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 616-9.
76. Bollow M, Fischer T, Reissauer H et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 135-40.
77. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, et al. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 1611-23.
78. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: Pathology. *Rheumatology*, (Eds) Klippel JH, Dieppe PA, London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:28.1-6.
79. Kabasakal Y. Spondylartritler. Doğanavsargil E, Gümüşdis G(ed). *Romatoloji Elkitabı*. İzmir. Güven Kitapevi, 2003;501-539.
80. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* 2005; 118:592–603.
81. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 –1053.
82. Altan L, Bingol U, Karakoc Y et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255–259.
83. Beuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; 51:154-159.
84. Linden S, Heijde VD. Ankylosing Spondylitis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, (Eds) Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Sixth Edition, Philadelphia, Saunders 2001;2:1039-1053.

85. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:233-7.
86. Özdolap G, Sarıkaya S, Beyza A. Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ve süresinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Romatizma* 2004;1:37-42.
87. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:128-152.
88. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *JCR* 1995;14:224-6.
89. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; 48:1014-1027.
90. O'Neill TW, King G, Graham IM et al. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:652-4.
91. Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992; 19:913-6.
92. Lee CC, Lee SH, Chang IJ et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1538-41.
93. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319-24.
94. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37: 23-31.
95. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319-24.
96. Karberg K, Zochling J, Sieper J et al. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; 32:1290-8.
97. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, et al. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 528-33.

98. Bennett PH, Burc TA. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica 1968; 456-57.
99. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977; 237: 2613-4.
100. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8.
101. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1995; 34: 301-03.
102. Sivrioglu K, Kısım 9 Spondiloartropatiler, Kelley Romatoloji (çeviri). çeviri ed: Arasil T. Güneş Kitabevi, Ankara 2006; 1125-41.
103. Rigby AS, Wood PH. Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 5-12.
104. Bennett PH, Burc TA. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica 1968; 456-57.
105. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8.
106. Rigby AS, Wood PH. Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 5-12.
107. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. Ann Rheum Dis 1973; 3: 354-63.
108. Özgöçmen S. Tanı ve Sınıflama Kriterleri. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler (çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. Birinci baskı. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008; 132-44.
109. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990; 57: 85-9.
110. Özgöçmen S. Tanı ve Sınıflama Kriterleri. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. Birinci baskı. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008;132-44.

111. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
112. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770-6.
113. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 777-83.
114. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-8.
115. Göksoy T. Ankilozan spondilit. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Yüce Dağıtım, İstanbul 2002; 622-36
116. Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006;62-63.
117. Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 20-9.
118. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2008; 1109-14.
119. Hermann KG, Bollow M. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:881-907.
120. Atagündüz P, Aydın SZ, Direskenli H. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:39-49.
121. MacKay K, Mack C, Brophy S, et al. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270.

- 122.Calin A, Mackay K, Santos H, et al. A new dimension to outcome: Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 1999;26:988-92.
- 123.Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
- 124.Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-2632
- 125.Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-176.
- 126.Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, et al. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-1887.
- 127.Brophy S, Pavy S, Lewis P, et al. Inflammatory eye, skin and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic and environmental factors. *J Rheumatol* 2001;28:2667-73.
- 128.Pradeep DJ, Keat A, Gaffney K. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:942-945.
- 129.Doran MF, Brophy S, MacKay K, et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316-20.
- 130.Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-454.
- 131.Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondyliti: Bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- 132.Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis:the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
- 133.Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:302-7.

134. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, et al. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24:41-7.
135. Yazgan P, Öztürk E, Alatag N, et al. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Dougados Fonksiyonel İndeks ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks Uygulamalarının Karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;2:10-16.
136. Jenkinson TR, Malloie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
137. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:699-712.
138. Heijde VD, Braun J, McGonagle D, et al. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 24-32.
139. Currence S, Graham D, Little H, et al. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 186-90.
140. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-7.
141. Lee JH, Jun JB, Jung S, et al. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. *J Korean Med Sci*, 2002; 17: 669-73.
142. Hitchon PW, From AM, Brenton MD, et al. Fractures of the thoracolumbar spine complicating ankylosing spondylitis. *J Neurosurg* 2002; 97(2 Suppl): 218-22.
143. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, et al. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 85-9.
144. Lange U. Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res* 1999; 4: 1-7.
145. Gould BA, Turner J, Keeling DH, et al. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 227-32.
146. Zochling J, Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.

147. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52: 1756–65.
148. Birlik AM, Akkoç N. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitin medikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:56-64.
149. Neumann VC, Taggart AJ, Le Gallez P, et al. A study to determine the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 285-7.
150. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892-5.
151. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, et al. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996;39: 1400-5.
152. Thomson GT, Thomson BR, Thomson KS, et al. Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2000;27: 714-8.
153. Van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma I, Bezemer PD, et al. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1558-60.
154. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39: 2004–12.
155. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Dec 2005; 64:1761–4.
156. Williamson L, Illingworth H, Smith D, et al. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 2054-5.
157. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1356-63.
158. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249 –254.

159. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817-24.
160. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 229-234.
161. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1667-75.
162. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1218-21.
163. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 439-44.
164. Braun J, Landewe R, Hermann KG et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1646-52.
165. Fox MW, Onofrio BM, Kilgore JE. Neurological complications of ankylosing spondylitis *J Neurosurg* 1993; 78: 871-8.
166. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, et al. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39:85–89.
167. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis: a structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:399–406.
168. Breban M. Animal models and in vitro models for the study of aetiopathogenesis of spondyloarthropathies. *Bailleres Clin rheumatol* 1998;12:611-26.
169. Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scan J Rheumatol* 1980; 9:145-7.

170. Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol* 2006; 26: 121-126.
171. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
172. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox et al. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368: 815-819.
173. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
174. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Amgen, Thousand Oaks, CA 1999; 24: 564-74.
175. Dinarello CA. Interleukin-1 and other growth factors. In: Kelly WN et al (eds) *Textbook of rheumatology*, 3rd edn. Saunders, Philadelphia 1989; 285-299.
176. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665-670.
177. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1128-1132.
178. Akkoç Y, Karatepe AG, Akar S, et al. Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 280-4.
179. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, et al. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 41-7.
180. Neuberger GB. Measures of fatigue. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 175-83.
181. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G et al. Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 102-6.
182. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature Reviews Rheumatology* 2010; 6: 399-405.
183. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-6.

184. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008; 75:299-302.
185. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, et al. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 457-462.
186. Gran JT, Ostensen M, Husby G. Acilincal comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1985;12:126-129.
187. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.
188. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:716-24
189. Han S, Wang G, Qi X, et al. Involvement of a Stat3 binding site in inflammation-induced enteric apelin expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:1068-1078.
190. Hulejova H, Levitova A, Kuklova M, et al. No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012;31:67–71.
191. Shan Y, Ying Z, Mei-zhen L, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients *Chin Med J* 2012;125:3440-3444.
192. Park MC, Lee SW, Choi ST, et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis *Scand J Rheumatol* 2007;36:101–106.
193. Kim KJ, Kim JY, Park SJ, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis *Clin Rheumatol* 2012; 31:1231–1238.
194. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
195. Fabtuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.

196. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, et al. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:2714-8.
197. Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y, et al. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2009; 296:1329-1335.
198. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 1999; 26:980-984.
199. Genre F, Miranda-Filloo JA, Lopez-Mejias R, et al. Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Rheumatology Division, IFIMAV, Santander, Spain *Clinical and Experimental Rheumatology* 2013; 31:532-537.
200. Park MC, Chung SJ, Park YB, et al. Pro-inflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009;76:170-175.
201. De Vlam K. Soluble and Tissue Biomarkers in Ankylosing Spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24: 671–682.
202. Berat M, Alkan F, Fidan Ş, et al. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2012;10:117-119.

EKLER

ANKILOZAN SPONDİLİT HASTA DEĞERLENDİRME FORMU (Ek-1)

1. Adı-Soyadı: Protokol No:
2. Adresi: Tarih:
3. Telefon: Yaş:
4. Cinsiyeti: K E 5. Kilosu: 6. Boyu: BMI:
7. Medeni durumu: a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul Çocuk Sayısı:
8. Eğitimi: a) Eğitimi olmayan b) Okur-Yazar d) İlkokul e) Ortaöğretim f) Yüksekokul
9. Mesleği: a) Ev hanımı b) Emekli c) İşçi d) Memur e) Profesyonel meslek f) Serbest g) Öğrenci h) Diğer
10. Sigara içimi: a) Evet yıl paket/gün b) Hayır c) Bırakmış yıl paket/gün
11. Alkol Kullanımı: a) Evet..... b) Hayır c) Bırakmışyıl.....
12. Ağrının ve diğer şikayetlerin başlangıç zamanı :.....
13. Ankilozan spondilit tanı zamanı :.....
14. Başka bilinen bir hastalık varmı: 15. Sabah tutukluğu süresi:
Hayır
Evet:

16. Daha önce görülen tedaviler:

a) Medikal; Tarih- süre

b) Egzersiz;

c) Fizik tedavi;

17. Ailede AS veya başka bir enflamatuar hastalığı olan var mı?

Hayır

Evet

18. İstirahat VAS:

19. Aktivite VAS:

20.HLA-B27:

BASFİ skoru:

21.Apelin Düzeyi:

BASDAİ skoru:

22.TNF-alfa Düzeyi:

BASMI skoru:

SF-36

Fiziksel fonksiyon :

Mental fonksiyon :

BAHT AS HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (BASDAİ)

Geçen hafta ile ilişkili olarak aşağıdaki cümleleri 0 ile 10 arasında puanlayınız

1. Yorgunluğunuzun derecesi sizce kaçtır?

()

2. Boyun, sırt ve kalça ağrınıza kaç puan verirsiniz?

()

3. Boyun, sırt ve kalça haricindeki eklem ağrılarınıza kaç puan verirsiniz?
()
4. Hassas noktalarınızda dokunmak ya da bastırmakla hissettiğiniz ağrının derecesi
()
5. Uyandıığınızda hissettiğiniz sabah sertliğinizin derecesi
()
6. Sabah sertliğiniz ne kadar sürüyor?
()
- 0= Yok 5= 1 saat 10= 2 saat ve üzeri

TOPLAM SKORU:

BATH AS FONKSİYONEL İNDEKSİ (BASFI)

Geçen hafta boyunca aşağıdaki aktiviteleri uygulamadaki güçlüğünüzü 0-10 arasında puanlayarak ifade ediniz:

1. Bir kişi yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çoraplarını giyme
()
2. Yardım almaksızın yerde duran kalemleri öne doğru eğilerek toplama
()
3. Yardım almaksızın yüksek bir rafa uzanma
()
4. Ellerle destek almadan ya da başka bir şekilde yardım almadan, kolluksuz normal bir sandalyeden kalkma
()
5. Yerde sırtüstü yatarken yardım almaksızın kalkma
()
6. Rahatsızlık hissetmeden desteksiz 10 dakika ayakta durma
()
7. Her bir basamağa bir ayak gelecek şekilde, yardımsız ve trabzanlara tutunmadan 12-15 basamak çıkmak
()
8. Gövde ile dönmeden omuzların üzerinden bakmak
()
9. Spor, egzersiz, bahçe işleri gibi fizik güç gerektiren işleri yapmak
()
10. Evde ve işteki günlük aktiviteleri yapmak
()

TOPLAM SKOR:

BASMI:

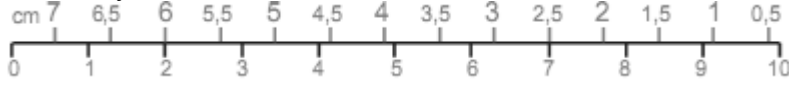
1.Lateral Spinal Fleksiyon:



2.Tragus Duvar Mesafesi:



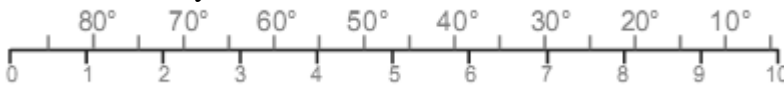
.....
3.Modifiye Shober :



.....
4.İntermalleolar Mesafe:



.....
5.Servikal Rotasyon:



.....
TOPLAM SKOR:.....

SF 36 YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME SKALASI

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel (5) b) çok iyi (4) c) İyi(3) d)Orta (2) e)Kötü (1)

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığımızda, şimdi sağlığımızı nasıl değerlendirirsiniz?

a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi (5)
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi (4)
c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı (3)
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü (2)
e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü (1)

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığımız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi etkinlikler	(1)	(2)	(3)
Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	(1)	(2)	(3)
Günlük alışverişte alınanları kaldırmak ve taşımak	(1)	(2)	(3)
Merdivenle çok sayıda kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
Merdivenle bir kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
Eğilmek ve diz çökmek	(1)	(2)	(3)
Bir-iki kilometre yürümek	(1)	(2)	(3)
Birkaç sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
Bir sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek	(1)	(2)	(3)

4.Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı?	(0)	(1)
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	(0)	(1)

İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu?	(0)	(1)
İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi? (daha fazla çaba gerektirdi mi?)	(0)	(1)

5. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı?	(0)	(1)
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	(0)	(1)
İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	(0)	(1)

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç (6)
- b) Çok hafif (5)
- c) Hafif (4)
- d) Orta (3)
- e) Şiddetli (2)
- f) Çok şiddetli (1)

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hem ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

9. Aşağıdaki sorunlar sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığınızı göz önünde bulundurarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiç bir zaman
a) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
b) Çok sınırlı bir insan oldunuz mu?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
c) Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar üzgün hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
d) Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
e) Kendinizi enerjik	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

hissettiniz mi?						
f)Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
g)Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
h)Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
İ)Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkla etkiledi?

a) Her zaman (1) b) Çoğu zaman (2) c) Bazen (3) d) Nadiren (4) e) Hiçbir zaman (5)

11.Aşağıdaki her ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır(En uygununu seçiniz)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Tandığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Sağlığım mükemmel	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

ROMATOİD ARTRİT HASTA DEĞERLENDİRME FORMU (Ek-2)

Adı-Soyadı:

Protokol No:

Adresi:

Tarih:

Telefon:

Yaş:

Cinsiyeti: K E

Kilosu: Boyu:

BMI:

Medeni durumu: a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul

Çocuk Sayısı:

Eğitimi: a) Eğitimi olmayan b) Okur-Yazar d) İlkokul e) Ortaöğretim f) Yüksekokul

Mesleği: a) Ev hanımı b) Emekli c) İşçi d) Memur e) Profesyonel meslek f) Serbest g) Öğrenci h) Diğer

Sigara içimi: a) Evet yıl paket/gün b)Hayır c)Bırakmış yıl paket/gün

Alkol Kullanımı: a) Evet..... b)Hayır c)Bırakmışyıl.....

Ağrının ve diğer şikayetlerin başlangıç zamanı :.....

Romatoid artrit tanı zamanı :.....

Başka bilinen bir hastalık var mı:

Sabah tutukluğu süresi:

Hastanın kullandığı ilaçlar- süresi:

NSAİD

Steroid

DMARD

Anti-TNF ajan

Diğer

FM

Lab

CBC:

Biyokimya

Glukoz: BUN: Kreatinin: Ca: P: ALP: AST:

ALT:

Sedim: CRP: RF: Anti-CCP:

İdrar:

DAS 28 skoru:**Direk grafi;****SF36****Fiziksel Fonksiyon:****Mental Fonksiyon:****SF 36 YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME SKALASI**

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel (5) b) çok iyi (4) c) İyi(3) d)Orta (2) e)Kötü (1)

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığınızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi (5)

b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi (4)

c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı (3)

d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü (2)

e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü (1)

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi etkinlikler	(1)	(2)	(3)

Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	(1)	(2)	(3)
Günlük alışverişte alınanları kaldırmak ve taşımak	(1)	(2)	(3)
Merdivenle çok sayıda kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
Merdivenle bir kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
Eğilmek ve diz çökmek	(1)	(2)	(3)
Bir-iki kilometre yürümek	(1)	(2)	(3)
Birkaç sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
Bir sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek	(1)	(2)	(3)

4.Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	(0)	(1)
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	(0)	(1)
İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu?	(0)	(1)
İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi? (daha fazla çaba gerektirdi mi?)	(0)	(1)

5. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	(0)	(1)
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	(0)	(1)
İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	(0)	(1)

6.Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

7.Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç (6)
- b) Çok hafif (5)
- c) Hafif (4)
- d) Orta (3)
- e) Şiddetli (2)
- f) Çok şiddetli (1)

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hem ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)

- c) Orta derecede etkiledi (3)
d) Oldukça etkiledi (2)
e) Aşırı etkiledi (1)

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önünde bulundurarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiç bir zaman
a) Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
b) Çok sinirli bir insan oldunuz mu?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
c) Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar üzgün hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
d) Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
e) Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
f) Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
g) Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
h) Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
İ) Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkla etkiledi?

- a) Her zaman (1) b) Çoğu zaman (2) c) Bazen (3) d) Nadiren (4) e) Hiçbir zaman (5)

11. Aşağıdaki her ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır (En uygununu seçiniz)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Tandığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Sağlığım mükemmel	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ DEĞERLENDİRME FORMU (Ek-3)

Adı-Soyadı:

Protokol No:

Adresi:

Tarih:

Telefon:

Yaş:

Cinsiyeti: K E

Kilosu: **Boy:**

BMI:

Medeni durumu: a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul

Çocuk Sayısı:

Eğitimi: a) Eğitimi olmayan b) Okur-Yazar d) İlkokul e) Ortaöğretim f) Yüksekokul

Mesleği: a) Ev hanımı b) Emekli c) İşçi d) Memur e) Profesyonel meslek f) Serbest g) Öğrenci h) Diğer

Sigara içimi: a) Evet yıl paket/gün b) Hayır c) Bırakmış yıl paket/gün

Alkol Kullanımı: a) Evet..... b) Hayır c) Bırakmışyıl.....

Apelin Düzeyi:

TNF-alfa Düzeyi:

SF-36;

Fiziksel Fonksiyon:

Sosyal Fonksiyon:

Fiziksel Rol:

Emosyonel Rol:

Mental Sağlık:

Zindelik:

Ağrı:

Genel Sağlık:

SF- 36 YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME SKALASI

- Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?
a) Mükemmel (5) b) çok iyi (4) c) İyi(3) d)Orta (2) e)Kötü (1)
- Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığınızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?
a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi (5)
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi (4)
c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı (3)
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü (2)
e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü (1)
- Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi etkinlikler	(1)	(2)	(3)
Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE aĞIR OLMAYAN sporları yapmak gibi orta dereceli	(1)	(2)	(3)

etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırmak ve taşımak	(1)	(2)	(3)
Merdivenle çok sayıda kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
Merdivenle bir kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
Eğilmek ve diz çökmek	(1)	(2)	(3)
Bir-iki kilometre yürümek	(1)	(2)	(3)
Birkaç sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
Bir sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek	(1)	(2)	(3)

4.Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	(0)	(1)
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	(0)	(1)
İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu?	(0)	(1)
İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi? (daha fazla çaba gerektirdi mi?)	(0)	(1)

5. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer aktiviteler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?	(0)	(1)
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?	(0)	(1)
İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	(0)	(1)

6.Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d)Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

7.Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç (6) b) Çok hafif (5) c) Hafif (4) d) Orta (3) e) Şiddetli (2) f) Çok şiddetli (1)

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hem ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d)Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
b)Çok sınırlı bir insan olduğunuz mu?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
c)Sizi hiçbirşeyin neşelendiremeyeceği kadar üzgün hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
d)Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
e)Kendinizi enerjik hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
f)Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
g)Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
h)Kendinizi mutlu hissettiniz mi?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
İ)Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

9. Aşağıdaki sorunlar sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önünde bulundurarak seçiniz.

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi ne sıklıkla etkiledi?

a) Her zaman (1) b) Çoğu zaman (2) c) Bazen (3) d) Nadiren (4) e) Hiçbir zaman (5)

11. Aşağıdaki her ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır (En uygununu seçiniz)

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Sağlığım mükemmel	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

Yorgunluğu çok boyutlu değerlendirme skalası (MAF) (Ek-4)

Geçen hafta ile ilişkili dört soruyu 1 ile 10 arasında skorlayınız. Beşinci sorudaki skoru 2.5 ile çarpınız.

1. Kendinizi ne sıklıkta yorgun hissediyorsunuz?

Yorgunluğum yok Bazen Çok sık

2. Yaşadığınız yorgunluğun şiddeti

3. Yorgunluğunuz size ne derece psikolojik sıkıntı veriyor?

4. Günlük işleri uygulamanızda yorgunluk size ne derece zorluk veriyor?

5. Geçen hafta boyunca ne sıklıkta kendinizi yorgun hissettiniz?

0=Hiçbir gün 1=Bir gün boyunca 2=Ara sıra 3=Büyük bir bölümünde

4=Hergün

Toplam Skor=

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ * (Ek-5)

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

“Ankilozan Spondilit hastalarında apelin seviyesi, klinik bulgular, hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyon ile ilişkisi”

Gönüllünün Baş Harfleri

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Ankilozan Spondilit (AS), özellikle kalça ve omurgayı etkileyen kronik iltihablı romatizmal bir hastalıktır. AS’ de yeni kemik oluşumu olmakta, bu da eklemlerde kısıtlılığa ve fiziksel fonksiyonda azalmaya neden olmaktadır. Bugün yapılan çalışmalar hastalığın aktivitesini azaltmak ve kısıtlılığı önleme yönündedir. Apelin insanlarda yeni kemik yapımını artırdığı belirlenen bir hormondur. Bu çalışmanın amacı kanınızda apelin seviyesini tespit etmek, diğer iltihablı romatizmal hastalıklardan ve sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığı belirlemektir. Ayrıca kandaki apelin seviyesinin hastalığınızın şiddeti ve yeni kemik oluşumu ile ilgisi olup olmadığı da değerlendirilecektir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Değerlendirme kapsamında sağlık ve genel durumunuzla ilgili fizik muayene yapılacak, çeşitli sorgulama formlarını yanıtlamanız istenecektir. Rutin laboratuvar tetkiklerine ilave olarak ayrı bir tüpe 5 cc kan alınacaktır. Bu değerlendirme sağlığınıza ilgili herhangi bir problem yaratmayacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışma kapsamında 5 cc kan vermek dışında bir uygulama yapılmayacak ve size herhangi bir tedavi uygulanmayacak veya tedavinizde bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak tamamen sizin kendi rızanızla olacak ve size bir yükümlülük getirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir. Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Doktorunuzun çalıştığı kurum yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Doktorunuz toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Dr. Ahmet Hartavi- İş tel: 03623121919-2338 0507 8118549

Dr. Gamze Alaylı- İş tel: 03623121919-3091

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa açıklayınız

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih