

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİMDALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİNİN
AEROBİK KAPASİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Seyhan Bilge KESKİN

TRABZON – 2014

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİMDALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTI-TNF ALFA TEDAVİSİNİN
AEROBİK KAPASİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Seyhan Bilge KESKİN

Tez Danışmanı Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN

TRABZON – 2014

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, tezin her aşamasında benden yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Erhan ÇAPKIN'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet TOSUN ve Doç. Dr. Murat KARKUCAK' a,

Katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet AYAR' a

İç hastalıkları, Nöroloji, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının tüm öğretim üyelerine,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm FTR çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim başta annem ve babam olmak üzere canım aileme,

Anlayışı ve sabrıyla bana her konuda destek olan sevgili eşim Ecz. Çiğdem Karademir KESKİN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ankilozan Spondilit	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.4. Patogenez	3
2.1.5. Klinik Özellikler	4
2.1.6. Fizik Muayene Bulguları	7
2.1.7. Laboratuvar	9
2.1.8. Radyolojik Görüntüleme Bulguları	9
2.1.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı	12
2.1.10. Tedavi	16
2.1.11. Prognoz	22
2.1.12. Ankilozan Spondilit ve Yaşam Kalitesi	22
2.1.13. Solunum Fonksiyon Testleri	23
2.1.14. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi	25
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	46
9. KAYNAKLAR	48
10. EKLER	59

KISALTMALAR DİZİNİ

AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Uluslararası spondiloartropati çalışma grubu
BASDAİ	: Bath ankilozan spondilit hastalık aktive indeksi
BASFİ	: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMİ	: Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi
BT	: Bilgisayar tomografi
CRP	: C-reaktif protein
DEXA	: Dual-enerji X-ışını absorpsiyometre
DMARD	: Hastalık modifiye edici ilaçlar
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG	: Avrupa spondiloartropati çalışma grubu
EULAR	: Avrupa romatizma savaş birliği
Gİ	: Gastrointestinal
HLA	: İnsan lökosit antijeni
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
RA	: Romatoid artrit
SAA	: Serum amiloid A
SpA	: Spondiloartropatiler
SSZ	: Sulfasalazin
STIR	: Kısa tau inversiyon geri elde etme
TNF	: Tümör nekrozis faktör
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS), Spondiloartropatiler (SpA) içinde en sık görülen, etyolojisi tam bilinmeyen, özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri tutan, eklem dışı klinik bulgular gösterebilen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır (1). AS'li hastalarda görülen ağrı, eklem hareket kısıtlılığı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitelerindeki azalma günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede zorluk yaratmaktadır (2,3). AS hastalarında gelişen ekstraartiküler tutulumun mortalite ve morbidite açısından önemli olduğu bilinmektedir. Göğüs kafesi mobilitesindeki azalmanın sonucu hastalarda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülmektedir (4). Egzersiz kapasitesi kardiyopulmoner sağlık yönünden önemli bir parametredir. Kardiyopulmoner sağlık testi yaygın olarak efor kapasitesi test etmede kullanılan fizyolojik, non-invaziv bir testtir. AS tedavisinde kullanılan anti-tümör nekrozis faktör (TNF) α ajanlar (infliksimab, adalimumab ve etanercept), plazmadaki TNF α 'ya bağlanarak etki gösterirler. Hem spinal hem periferik eklemlere etkili olan anti-TNF α tedavisi AS'li hastaların yaşam kalitesini artırmada, ağrılarının giderilmesinde etkili ilaçlardır (5).

Anti-TNF α tedavilerin AS'li hastalarda yaşam kalitesi ile efor kapasitesini subjektif olarak etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda anti-TNF α tedavisinin efor kapasitesi üzerine olan etkisini objektif olarak göstermeyi amaçladık. Bu amaçla tedavi öncesi ve 4. ayında kardiyopulmoner egzersiz testini kullanarak efor kapasitesi üzerine olan etkisini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Ankilozan Spondilit insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkili kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Omurga tutulumunun ön planda olduğu entezit yerlerinde inflamasyonla giden ve SpA olarak adlandırılan bir grup hastalığın prototipidir. SpA grubu reaktif artrit, psöriatik artrit, juvenil spondiloartropati, undiferansiye spondilit ve inflamatuvar barsak hastalığını da içerir (6,7). SpA tutulum bölgesine göre aksiyal ve periferik olarak ayrılırlar.

Hastalığın adı Yunanca ankylos (sert, katı) ve spondylos (spinal omurga) kelimelerinden türetilmiştir. Hastalığın ilk klinik tanımı 1691 yılında Bernard Conner tarafından sakroiliak eklem ve kostaları içeren, torasik vertebralardan aşağı devam eden füzyonu tanımlamıştır (8). 19. Yüzyıl sonlarına doğru Bechterew, Marie ve Strümpell tarafından da olgular tanımlanmıştır. 1960 ve 1970 yıllarındaki çalışmalarda da AS, Reiter sendromu, psöriatik artrit, ve enteropatik artrit arasındaki benzerlikler ortaya konarak seronegatif spondiloartropati kavramı oluşmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

AS prevalansı beyaz ırkta % 0.5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülür. Semptomlar sıklıkla geç adölesan veya erken erişkin döneminde başlar. Hastalığın 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi nadirdir. AS, erkeklerde kadınlara göre 5 kat fazla görülmesine rağmen kadınlarda hastalık genellikle daha yavaş ilerler (9). Prevalansın ırklara ve coğrafik dağılıma göre farklılık göstermesi HLA-B27 ile ilişkilidir. HLA-B27 pozitifliği % 1'in altında olan Amerikan zencilerinde ve % 10'un altında olan Japon'larda AS görülme oranı çok düşüktür (10). AS hastalarında % 90'ın

üstünde HLA-B27 pozitifdir (11). HLA-B27 pozitif AS'li hastaların HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında hastalık % 10-30 oranında görülmektedir.

AS'li hastalarda fonksiyonel yetersizlikler görülmektedir. Hastalık süresinin yirmi yıldan fazla olması, ağır işlerde çalışma, eşlik eden hastalık olması, sigara tüketiminin yüksekliği, eğitim düzeyinin yüksek olması ve aile öyküsü pozitifliği AS'li hastalardaki fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkili bulunmuştur (12).

2.1.3. Etiyoloji

AS'nin kesin etiyojisi halen bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLAB27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir. AS'de reaktif artrit aksine hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. AS'li hastalarda yüksek oranda bağırsak inflamasyonunun olması ve hastaların sulfasalazinden yarar görmesi enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir (13,14). HLA-B27 transfer edilmiş sıçanlarda, normal koşullarda aksiyal ve periferik artrit ile barsak inflamasyonu gelişirken, bakterilerden arınmış ortamlarda hastalığın gelişmemesi AS'de enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir (15). Bağırsakta yerleşen ve gram negatif bir bakteri olan *Klebsiella pneumoniae*, AS gelişiminden sorumlu tutulan olası bir çevresel etiyojistik bir ajandır (16).

2.1.4. Patogenez

Hastalık sürecinde kas iskelet sisteminde sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler ve simfizis pubis), ligamanların kemiğe tutunma noktaları, eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılar etkilenecek inflamatuvar yanıt oluşur (17). Ligamentöz yapılardan ve entezit noktalarından başlayan inflamasyonu (entesitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler. Anulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile sindesmofitler oluşur. Sindesmofitler AS'nin geç dönemlerinde görülen tipik bir bulgu olup vertebralardaki diski geçen yeni kemik köprüleridir. Kemikten kırıldak dokuya geçişin olduğu diskle vertebra arasındaki son plakta ise kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğu görülür (18).

En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. Subkondral kemik plağında düzensizliği takiben kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler (pseudowidening) görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir. Klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetriktir (19).

Sakroiliak eklem tutulumunu takiben genellikle lumbal bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerleyen vertebra tutulumu gerçekleşir. Aksiyel iskelette; apofiziyal, diskovertebral, kostovertebral eklemler ve paravertebral ligamanlar etkilenir. Diskovertebral bileşkenin anterior kısmında inflamasyon sonucu oluşan "osteit" ilk bulgudur. Vertebra korpusunun anterosuperior ve inferiorunda oluşan fokal kemik erozyonu kareleşmeye yol açar ve bu erozyon sonrası gelişen reaktif skleroz parlak bir görünüme (Romanus lezyonu) neden olur. Anulus fibrosusun yüzeysel tabakasındaki inflamasyon sonrası gelişen ossifikasyon sonucu anterolateral kısımda belirgin olmak üzere "sindesmofit" adı verilen vertikal kemik köprüleri oluşur. Sindesmofitler tipik olarak bilateral, simetrik ve marjinaldir. Eş zamanlı olarak inflamatuvar değişiklikler apofiziyal eklemlerde ankiloza ve bazı spinal ligamanların ossifikasyonuna neden olur. Vertebral kolonun tam füzyonuyla "bambu kamışı" görünümü ortaya çıkar. Uzun süreli AS'de mobilitede azalma sonucu spinal osteoporoz görülür (19).

Erken lezyonlarda makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ön plandadır. Dokularda CD4 hücreler daha baskın olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF α görülür (20).

2.1.5. Klinik Özellikler

AS kas-iskelet sistemini etkileyen eklem ve eklem dışı bulgularla da seyredilen kronik romatizmal bir hastalıktır.

- **Eklem ve Omurga Bulguları**

Ankilozan spondilitin en belirgin başlangıç semptomu kronik bel ağrısı ve tutukluktur. Bel ağrısı genellikle sinsi başlangıçlı, künt karakterde, lokalizasyonu güç olan, gluteal bölgede hissedilen bir ağrıdır. İnflamatuvar bel ağrısı hastaların yaklaşık olarak %75'inde ilk yakınmayı oluşturur (21). İnflamatuvar ağrının değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu konu ile ilgili pek çok araştırmacı ağrıyı tanımlamak için kriterler

geliştirmeye çalışmışlardır. Şu an en güncel olan ASAS çalışma grubunun (The Assessment of Spondyloarthritis International Society) inflamatuvar bel ağrısı kriterleridir (22). İnflamatuvar omurga ağrısı; 40 yaşın altında başlamış olması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ile düzelmesi gibi özellikler taşır. Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı inflamatuvar bel ağrısının özelliklerine dahil edilmektedir. Hastalığın erken evresinde ağrı şiddetli olabilir. Ağrı sakroiliak eklemlerde lokalizedir. Ancak arasıra iliak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yansıyabilir. Öksürme, hapşırma veya belin ani dönüşlerine neden olan diğer manevralar ağrıyı arttırabilir. Ağrı başlangıçta çoğu zaman tek taraflı veya aralıklı iken, birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir, alt lomber bölgede tutukluk ve ağrı olur. Uzun süren bir sabah tutukluluğudur, 3 saate kadar devam edebilir. Hem tutukluk hem de ağrı, bir egzersiz programı ya da fiziksel aktiviteyle azalma eğilimindedir (23).

Omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu hastaların %15`de ilk bulgu olabilir ve hastaların % 35`inde görülür, Özellikle kalça tutulumu ciddi bir sakatlık nedenidir. Kalça eklemi tutulumu bilateral, yavaş başlangıçlı fakat daha ağır seyirlidir. İlk 10 yılda tutulum yoksa daha sonra gelişmesi nadirdir. Kalça tutulumu özellikle prognoz açısından çok büyük öneme sahiptir. Birçok hastada geç dönemde gelişen kalçalardaki fleksiyon kontraktürlerine bağlı olarak hastaların günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanarak, işgücü kayıpları artmaktadır. Hastaları sıklıkla total kalça artroplastilerine götürebilmektedir (21,24). Omuz ve kalça dışındaki periferik eklem patolojileri primer AS`de çok sık görülmez. Bu eklemler olguların 1/3`ünde tutulur (25).

Lomber omurgada sıklıkla bir miktar hareket kaybı vardır. Bu kısıtlılık erken dönemde ağrı ve kas spazmına bağlıdır. Hastalık ilerledikçe normal lordoz giderek azalır ve hasta öne eğik pozisyonda kalır. Sırtta kifoz, boyunda sabit fleksiyon oluşur, torakal omurganın da katılımı ile anterofleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir. Her iki ölçüm AS`li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır. Hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyon postüründe durur. Bu postür değişiklikleri çoğu zaman hastalık başlangıcından sonra on yıldan daha uzun sürede ortaya çıkar (21,24).

- **Eklem Dışı Bulgular**

AS hastalarında da diğer sistemik, kronik, inflamatuvar hastalıklarda görülebilen halsizlik, yorgunluk, düşük dereceli ateş ve kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir (12).

- **Göz Tutulumu**

Akut anterior üveit (akut iritis veya iridosiklit), en sık görülen iskelet dışı bulgudur. Semptomlar akut başlar, ağrı, lakrimasyon artışı, fotofobi ve bulanık görme mevcuttur. Ataklar 2-3 ay kadar sürebilir, ancak erken tedavi edilirse sekel bırakmadan iyileşir. HLAB27 (+) hastalarda daha sıktır. AS'li hastaların yaklaşık % 25-30'unda görülür. AS'li hastaların %1'inde hastalık akut anterior üveit şeklinde başlar (26,27).

- **Kardiyovasküler Tutulum**

AS'de karakteristik olarak aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozuklukları görülür, hastaların % 9 oranında görülür ve yıllar sonra ortaya çıkar (28). Daha az sıklıkta perikardit, kardiyomyopati ve mitral kapak hastalığı görülür. Kardiyak durum için HLA B27 en önemli genetik risk faktörüdür (29).

- **Akciğer Tutulumu**

Akciğer parankim tutulumu sık görülmeyen, ancak henüz yeterince farkına varılmayan eklem dışı bulgudur. AS'de plöropulmoner tutulumun % 1 olduğu tahmin edilmektedir (30). En sık saptanan bulgular üst loblarda fibrozis ve plevral kalınlaşmadır. Torakal omurgada kostovertebral eklemlerde inflamasyon ve ankiloz sonucu gelişen füzyona bağlı mobilite azalması sonucu solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum bozukluğu görülür (31). Çoğunlukla solunum fonksiyon testlerinde vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma görülürken rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel volümde artma saptanır (32,33).

- **Nörolojik Tutulum**

AS'de nörolojik tutulum sıklıkla omurga kırığı, atlantoaksiyal subluksasyon veya kauda ekuina sendromu ile ilişkilidir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve tetraplejiye neden olabilir. Atlantoaksiyal subluksasyon AS'li hastaların % 2'sinde görülür, spinal kord basısı ile veya bası bulgusu olmaksızın oksipital ağrı olur. Kauda ekuina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur. Lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesi ile duyu kaybı, üriner ve fekal inkontinans ortaya çıkabilir, bazen hafif motor kayıp tabloya eşlik edebilir (2).

- **Gastrointestinal Tutulum**

AS'li hastaların %60'ında terminal ileum ve proksimal kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (34). 123 kronik AS'li hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların % 26'sında, Crohn hastalığına benzer ileokolonoskopik inflamasyon bulgularına rastlanılmıştır. Bu hastaların büyük bir kısmında subklinik mukozal ülserasyonlar semptomatik hale gelmezler. Ancak, bu hastaların küçük bir bölümü, sonuçta belirgin bir inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), çoğunlukla da Crohn hastalığı geliştirirler (35).

- **Böbrek Tutulumu**

Sekonder amiloidoze bağlı böbrek yetmezliği, ayrıca IgA miktarının artması ve proteinüri ile karakterize IgA nefropatisi ve antiromatizmal ilaç kullanımına bağlı nefropati gelişebilir (2).

- **Osteoporoz**

Uzun süreli hastalığı olan AS'li hastaların yarısından fazlasında osteoporoz veya osteopeni bildirilmiştir. Yoğun sindesmotit oluşumu nedeniyle kemik mineral yoğunluğu ölçümünün aldatici yüksek çıkması nedeniyle dual-enerji X-ışını absorpsiyometre(DEXA) yerine kantitatif bilgisayarlı tomografik (BT) ölçüm önerilmektedir. AS'de osteoporozun nedeni azalmış mobilite ve azalmış fiziksel aktivitenin gösterilmesi yanında histolojik incelemelerde osteoklast/osteoblast dengesizliği olduğu dikkati çekmektedir. (36).

2.1.6. Fizik Muayene Bulguları

Ayrıntılı bir fizik muayene erken tanı için yapılmalıdır. Fizik muayenenin ilk patolojik bulgusu sakroiliak eklemden hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır (36). Özellikle omuz ve kalça eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir. Kalça hareketinin değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe kullanılabilir (15).

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler sakroiliak kompresyon, Faber ve Ganslen testidir. Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır. Fabere testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemden ağrı meydana gelir. Ganslen testinde sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda

iken diğeri hiperekstansiyona getirilir ve ağrı olursa test pozitiftir (15,24). Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde birçok ölçüm metodu önerilmesine rağmen birçoğunda hata payı yüksek ve uygulaması güçtür. Bu nedenle seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması önerilmektedir. Schober testi ile lomber fleksiyon değerlendirilir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine (Venüs noktaları) ve bunun 10cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimum fleksiyon yapar ve minimum 5cm'lik bir artış beklenir (37). Modifiye Schober testinde lumbal 5. omurganın 10cm üzeri ve 5cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır. Lumbal lateral fleksiyonun ölçümü ile parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir (24). Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Atlantoaksiyal eklem subluksasyon riski romatoid artritten fazladır. Anterior veya vertikal yönde olabilir (38). Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir (39). Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Lateral servikal fleksiyon tragus akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür (38).

Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenir. Erkeklerde 4. interkostal aralıktan, kadınlarda meme altından ölçülür. Maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında ölçülür. Normal değerler yaş ve cinse göre değişirler, ancak genç erişkinlerde 5cm'nin altı patolojik olarak kabul edilmektedir (37,38). Spinal mobilite konusunda yeterli fikir veren Bath AS Metroloji indekste (BASMI) kullanılan ölçümler servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral fleksiyon, modifiye Schober ve intermalleolar mesafedir. Kısa sürede uygulanabilirliği, geçerli ve güvenilir olduğu ve küçük değişikliklere karşı duyarlı olduğu gözlenmiştir (38,39).

Entesitlerin muayenesinde iskial tuberosite, büyük trokanter, spinöz prosesler, kostokondral ve manibriosternal birleşim, iliak krista, aşil tendonu, ve plantar fasya palpe edilmelidir (40). Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Boyun ve torakal tutulum nedeniyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Kalça ve ayak bilekleri fleksiyondadır. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir (34,37).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Genellikle tam kan sayımı ve biyokimya testleri normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz yanıtlarının normal olması aktif hastalığı ekarte ettirmez. Hastaların % 75'inde ESH ve CRP yüksek olabilir ama hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermez (41). Hastalarda IgA düzeylerinde artış olabilir ve akut faz yanıtlarıyla korelasyon gösterebilir. Serum amiloid a (SAA) seviyelerinin SpA'lı hastalarda yükseldiği ve CRP, ESH ve BASDAİ korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (42).

Avrupa kökenli AS'li hastaların %90'nda HLA-B27 pozitifliği bulunurken bu oran değişik ırklarda farklılık gösterebilir. Örneğin, Türkiye'de AS'li hastaların % 70'inde HLA-B27 pozitifdir (46). HLA-B27 ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerinde ilk giriş kriterlerinden biri olması nedeniyle olması nedeniyle önemlidir (43).

İnflamasyonu direk olarak yansıtan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-17 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler SpA'lı hastalarda değerlendirilmiş, IL-1 β hariç diğerlerin serum seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (44,45).

2.1.8. Radyolojik Görüntüleme

AS'in karakteristik radyolojik değişiklikleri sakroiliak eklemden ve omurga üzerinde diskovertebral, apofizyal, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerde olur (25). Sakroileit genellikle bilateral görülür ve en erken bulgulardan birisidir (46). Eklemin sinovyal zar ile kaplı 1/3 alt kısmından başlar. Erken dönemde eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Zamanla eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. Eklemin iliak tarafını kaplayan kıkırdak, sakral tarafını kaplayan kıkırdaktan daha incedir. Bu yüzden erozyonlar ve subkondral skleroz tipik olarak önce iliak tarafta izlenir ve daha belirgin olma eğilimindedir (25). Sakroiliak eklemin arka üst kısmında kıkırdak, kapsül ve sinovyal zar yoktur. İki kemik ligamentlerle bir arada tutunur. AS'de bu ligamentler zamanla kemikleşir (19,21).

Tablo 2.1 Sakroileitin radyografik evrelemesi

Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Minimal anormallik-eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar
Evre 3	Bariz anormallik- erozyon ve skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroileit
Evre 4	Şiddetli anormallik-total ankiloz

Sakroileit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir. Sakroileitin değerlendirilmesi 4 evrede yapılır (Tablo 2.1). Sakroiliak eklemde dejeneratif değişiklikleri ile osteitis kondensans ilii (kadınlarda görülen, sakroiliak eklemlerin iliak yüzlerinin erozyon olmaksızın sklerozu) sıklıkla sakroileit ile karışabilir (15).

Sakroileiti en erken saptamada BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça önemlidir. BT, sakroileitin sakroiliak eklemde oluşturduğu kemiksel yapı değişimlerini tanımda konvansiyonel radyografiye göre daha üstündür. Global olarak BT küçük ankiloz alanları ve erozyon gibi erken kemik değişikliklerinin saptanmasında güvenilir bir metoddur. Ancak sakroiliak eklemde inflamasyonu göstermede MRG daha güvenilirdir (35). İntravenöz gadolinyum dietilentriaminpentaasetik asit enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı sekans ile elde edilen dinamik MRG, sakroileitin erken evrelerini gösterebilir. Kısa tau inversiyon geri elde etme (short tau inversion recovery-STIR) sekansları gibi yağ doyurucu teknikler kas iskelet sisteminin AS ile ilişkili inflamatuvar durumlarında sık görülen bir bulgu olan kemik iliği ödemi saptamada çok duyarlıdır (25). Simfizis pubis tutulumunun erken tespiti ve yine septik sakroileitin ekarte edilmesinde MRG değerlidir (35). MRG ile bilgisayarlı tomografinin sakroileiti değerlendirmede etkinliği inceleyen bir çalışmada, erozyon ve sklerozu her iki metodun eşit oranda saptayabildiğini fakat inflamatuvar değişiklikleri belirlemede ise MRG'nin daha üstün olduğu bildirilmektedir (47).

Sintigrafide inflamasyon ve metabolizma artmış bölgeleri görüntülemek için radyonükleotid tekniyum-99 kullanılır. Sakroiliak eklem kemik sintigrafisi sadece inflamasyonun aktif olduğu dönemde artmış tutulum ile sakroileiti saptamada yardımcıdır. Tek taraflı tutulum varsa daha güvenilirdir. Normal kemik sintigrafisinde de sakroiliak eklemde artmış tutulum olduğu için normal eklem, deneyimsiz kişilerce inflame olarak değerlendirilebilir. Bu yüzden kantitatif ölçüm tercih edilmelidir. Yaygın ağrılı hastalarda farklı yerlerdeki aktif prosesi aynı anda gösterebilmesi nedeniyle kullanılabilir (35,48).

Sakroiliak eklemden sonra tutulum genellikle lomber bölgeden başlayarak yukarı doğru devam eder. AS'de vertebralardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Vertebraların normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz vertebraların kareleşmesine yol açar. Direkt grafide vertebra köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünümü Romanus lezyonları olarak adlandırılır (49). Anulus fibrosis'in dış kenarı boyunca oluşan ossifikasyon, vertebralar arasında ince kemik köprüleri oluşturur. Bunlara sindesmofit adı verilir. Ön-arka torakolomber grafide, vertebralar boyunca, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm bambu kamışı olarak değerlendirilir. Yeni ortaya çıkan şiddetli, lokalize edilebilen omurga ağrısında Anderson lezyonu olarak adlandırılan steril spondilodiskit de düşünülmelidir. Erken hastalıkta multiple segmentlerde asemptomatik spondilodiskit gelişimi yaklaşık % 8'dir (50). Grafide disk aralığında azalma ve düzensiz dansite artışı, komşu omurlardan birinde destrüktif lezyon beklenen bulgulardır. Sintigrafide lokal aktivite artışı saptanırken MRG ile diskit tanısı konabilir. Ancak mutlaka infeksiyöz diskit veya osteomyelit ayırıcı tanısı yapılmalıdır (48).

Tendon ve bağların yapışma yerlerinde, özellikle kalkaneus, iliak krista, femur trokanterlerinde, iskiyal tuberositaslar olmak üzere kemik erozyonları ve osteitis sık görülür (25).

Kalça ve omuz tutulumu olursa eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyinin dış kenarlarında osteofit oluşumu ve bazen eklem ankilozu görülebilir (48). Eklem ve tendonların ultrasonografik (USG) görüntülemesinin de tanıda yeri vardır. Sadece konvansiyonel değil doppler USG tekniği de özellikle tavsiye edilmektedir (35). Ankilozan spondilitte servikal vertebralarda gelişen osteoporoz ve rijit katılık nedeniyle özellikle hastalık süresi uzun ve spinal tutulumu fazla olan hastalarda spinal kırık riski vardır. Spinal kırıklar çoğunlukla hiperekstansiyon travması sonucu genellikle servikal, servikotorasik ve torakolomber bölgede görülür. Bu hastalarda konvansiyonel grafilerle kırıklara tanı kolayca konamaz. Travmadan sonra ilerleyici semptomlar varsa BT çekilmelidir. Nörolojik semptomların ileri tetkikinde ise MRG gereklidir (35).

2.1.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ankilozan spondilitin tanı kriterleri ilk kez 1961'de Roma'da sunulmuştur. Bu kriterler 1966'da New York'ta düzenlenmiş, 1984'de tekrar gözden geçirilerek Modifiye New York kriterleri olarak tarif edilmiştir (35). Ankilozan spondilit tanısı için geliştirilen Roma ve New York kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle New York kriterleri modifiye edilerek güncellenmiştir (Tablo 2.2). Tanı için bir radyolojik kriter ile bir klinik kriterin olması gerekir.

Tablo 2.2. Modifiye New York sınıflama kriterleri (1984 yılında modifiye edilmiş)

-
1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzelen istirahatle azalmayan bel ağrısı
 2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
 4. a. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
b. Evre 2-4 bilateral sakroiliit
-

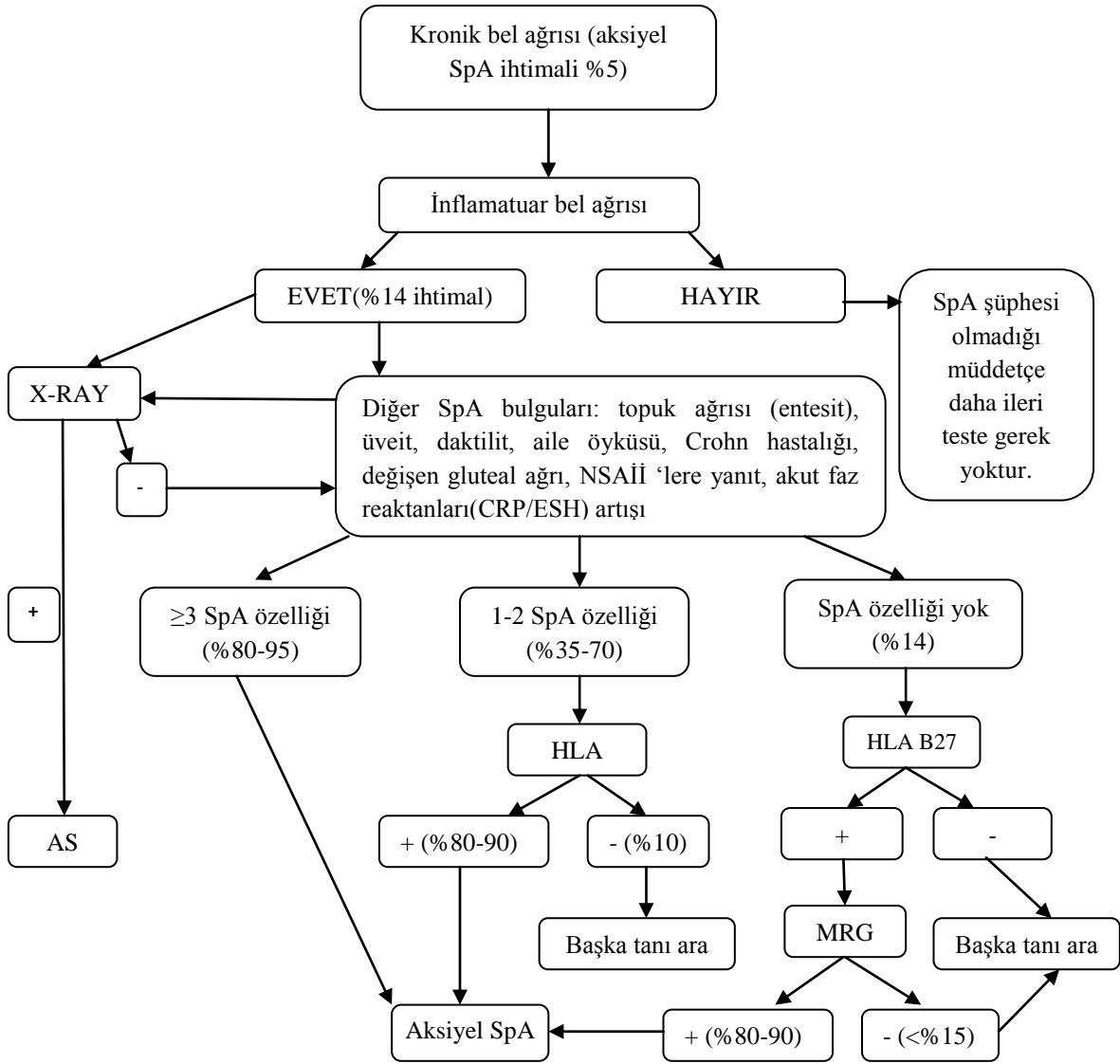
1984 Modifiye New York kriterlerini takiben aksiyel, periferik ve henüz x-ray değişiklikleri ortaya çıkmamış hastalığın erken fazını da kapsayan Avrupa SpA Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri yayımlanmıştır. Aksiyel spondiloartropatiler için en güncel kriterler ASAS sınıflama kriterleridir (Şekil 1). Hem erken hastalık hem de yerleşmiş hastalık için geliştirilmiş olup, erken tanıda önemli olan MRG'yide içermektedir (51).

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda;

Görüntüleme sakroiliit	veya	HLA-B27
+		+
≥ 1 SpA bulgusu		≥ 2 SpA bulgusu
SpA bulgusu		Görüntüleme sakroiliit
<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit (topuk) • Üveit • Daktilit • Psöriyazis • Crohn/kolit • NSAİİ 'lere iyi yanıt • SpA için aile öyküsü • HLA-B27 • CRP yüksekliği 		<ul style="list-style-type: none"> • MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlı • Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Şekil 1. Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

Aksiyel SpA'dan şüphelenilen bir hastada izlenecek yol Şekil 2'de gösterilmiştir.



(SpA: Spondiloartropati, HLA: İnsan lökosit antijeni, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme)

Şekil 2. Aksiyel SpA'da tanısal algoritma

Eğer tanı ihtimali %90'ı geçerse kesin aksiyel SpA tanısı konulabilir. Eğer ihtimal %80-90 arasında olursa muhtemel tanıdan bahsedilir. Farklı SpA bulguları için tanısal ihtimal farklı olabilir (52).

AS tanısı öncelikle hikaye ve fizik muayeneye dayanır ve radyolojik bulgularla desteklenir. İnflamatuvar bel ağrısı hastalığın tanısı için tipik bir bulgudur. Tablo 2.3 de inflamatuvar bel ağrısı kriter setleri gösterilmiştir. AS tanısında, toplumda oldukça yaygın olan bel ağrısı ve nedenlerinin gözden geçirilmesi gerekir. Çünkü bel ağrısı çok yaygın bir hasta yakınmasıdır ve nedenleri iki büyük grupta toplanabilir. Omurgaya ilişkin olarak; travmatik ve yapısal (dejeneratif ve diskopatik), yangısal, metabolik, enfektif, neoplazik

patolojiler ve diğer kemik lezyonları sonucu bel ağrısı gelişebilir. Omurgayla ilişkili olmayarak da aklımıza nörolojik, damarsal, iç organlar veya psikojenik kökenli nedenler gelir. İnflamatuar olmayan bel ağrıları hareketle artar, istirahatle rahatlar; göğüs ekspansiyonu, lomber vertebraların lateral fleksiyonu bozulmamıştır ve ESH genellikle normaldir (53).

Calin İBA kriterleri	Berlin İBA kriterleri	ASAS İBA kriterleri
1) Başlama yaşı<40	1) 30 dakikadan fazla	1) Sinsi başlangıç sabah tutukluğu
2) 3 aydan fazla süren bel ağrısı	2) Bel ağrısının egzersizle düzelmesi, istirahatle düzelmemesi	2) Gece ağrısı (kalkmakla ağrıda iyileşme)
3) Sinsi başlangıç	3) Gece uyandıran ağrı (gecenin 2. yarısında)	3) Başlama yaşı<40
4) Sabah tutukluğu	4) Yer değiştiren kalça ağrısı	4) Egzersizle düzelme
5) Egzersizle iyileşme (5 kriterden 4'ünün mevcudiyeti gerekir)	(4 kriterden 2'si mevcutsa) %70 sensitivite, %81 spesifite)	5) Egzersizle düzelmeme (5 kriterden 4'ü mevcutsa %77 sensitivite, %91.7 spesifite)
(İBA: İnflamatuar bel ağrısı, ASAS: Uluslararası spondiloartropati çalışma grubu)		

Şekil 2.3. İnflamatuar bel ağrısı kriter setleri

Adölesan dönemle orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olduğu zaman AS akla gelmelidir. Ailede benzer hastalığın olması da AS tanısı düşündürür. Kesin tanı klinik kriterlerin yanı sıra radyolojik olarak sakroileitin saptanması ile konulur. Radyolojik sakroileitin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar vardır (54). Sakroileit yapan bu hastalıklar Tablo 2.4 de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Sakroileit yapan hastalıklar

<p>1. Spondilartropatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ankilozan spondilit -Reiter sendromu (Reaktif artrit) -Psöriatik artrit -İnflamatuar barsak hastalığı -Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteoz, osteomyelit ile karakterize SAPHO sendromu -İntestinal bypass artrit 	<p>2. İnfeksiyöz</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pyojenik infeksiyonlar -Tüberküloz -Brusellozis -Whipple hastalığı <p>3. Diğerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hiperparatiroidizm -Parapleji -Sarkoidoz -Osteitis kondensans ilii
--	--

2.1.10. Tedavi

AS sakatlığa neden olan, mortalitesi düşük bir hastalıktır. Hastalığın erken tanısı, tedavi ve hasta eğitimi prognozu etkileyen faktörlerdir. Özellikle omurgada ve eklemlerde kısıtlılık ve deformite gelişmeden tanı konulması ve hasta eğitimi ile beraber tedaviye başlanması önemlidir. AS'de tedavinin amaçları; erken tanı, hastanın eğitimi, ağrı ve tutukluk için medikal tedavinin sağlanması, eklem hareketlerinin korunması ve deformitelerin engellenmesidir. Sistemik komplikasyonların erken tanı ve tedavisi, hastalığın gelişimi ve tedavisi konusunda hastanın eğitilmesi ve tedaviye aktif katılımlarının sağlanmasıdır. En uygun tedavi ASAS/EULAR tarafından farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu sağlamak olduğunu belirtmiştir (55).

AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri:

1. Ankilozan tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.
2. Ankilozan spondilitli hastalarda hastalığın monitorizasyonu ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (ör: anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metotlarını kapsamalıdır. Monitorizasyonun sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel bazda karar verilmelidir.
3. Ankilozan spondilitin en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin kombinasyonunu gerektirir.
4. Ankilozan spondilitin farmakolojik olmayan tedavisi hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içermelidir. Bireysel ve grup fizyoterapisi dikkate alınmalıdır. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.
5. Ağrısı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçilecek ilaç olarak NSAİİ tavsiye edilir. Artmış gastrointestinal riski olanlarda selektif olmayan NSAİİ'lere ilave gastro-protektif bir ajan veya selektif bir COX-2 inhibitörü kullanılabilir.

6. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.
7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.
8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede sülfasalazin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda sülfasalazin düşünülebilir.
9. Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur.
10. Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal cerrahi seçilmiş hastalarda yararlıdır.

• Farmakolojik olmayan tedaviler

ASAS/EULAR tedavi önerine göre, farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli kısmı hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir. Ev egzersiz programları etkin olmasına rağmen su içinde veya su dışında bir terapistin gözetimi altında yapılan kişisel veya grup egzersizlerinin ev egzersizlerinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (55). Fizyoterapi de AS'li hastaların tedavisinin en önemli parçalarından biridir, fakat bu konudaki bilimsel kanıtlar kısıtlıdır. Fizyoterapinin AS'li hastaların tedavisinin bir parçası olarak anti-inflamatuvar tedavinin yerine veya alternatifi olarak değil, anti-inflamatuvar tedaviye ek olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır (56). Fizyoterapinin amacı, omurga hareket kısıtlılığı ve dizabilite gelişmesini engellemek veya geciktirmek, ağrı ve tutukluk semptomlarını iyileştirmektir. Fizyoterapi ve egzersizlere hastaya tanı konduktan hemen sonra başlanmalı ve düzenli olarak yapılmalıdır. Uzun dönemdeki amaç fleksiyon deformitesini engellemek olduğu için omurga egzersizlerinde ekstansiyon/sırt ve bel güçlendirme, eklem hareket açıklığını korumak için germe ve solunum egzersizleri üzerinde yoğunlaşmak gerekir. Bu egzersizler ömür boyu sürmeli ve hastalar yüzme gibi spor aktiviteleri konusunda cesaretlendirilmelidir. Fizik tedavi modaliteleri adjuvan tedavi olarak kullanılabilir (56).

- **Farmakolojik tedaviler**

- **Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar**

Günümüzde non steroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) inflamatuvar bel ağrısını hızlı bir şekilde azaltıp tutukluğu giderdikleri tartışmasızdır ve ilk seçenek ilaçlardır (57). Hatta bu ilaçlar hastalığın tanısını doğrulamak için de kullanılmaktadır. Ancak hastaların bu ilaçlardan klinik olarak fayda görmeleri, bunları düzenli bir şekilde ve tercihen antienflamatuar dozda almalarına bağlıdır. Ne yazık ki bu ajanların sebep olduğu iyileşme ilaç kesildikten sonra devam etmemektedir. Ayrıca hastalığın progresyonuna etkileri gösterilememiştir. Yani semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir. Gastrointestinal (Gİ) yan etkilerinden dolayı kullanımları sıkıntılıdır (58). Standart NSAİİ ile kıyaslandığında (naproksen, diklofenak, ibuprofen vb) selektif COX2 inhibitörlerinin ciddi Gİ yan etkilere daha az yol açtığı gösterilmiştir (59). AS'de NSAİİ tedavisinde önemli bir soru hastanın bu ilacı ne kadar süre kullanacağıdır. Tanı koyulduğunda bu ilaçlara başlamaya karar vermek kolaydır ancak hasta başlangıç tedavisine yanıt verdikten sonra uzun süreli tedavinin yönünü tayin etmek oldukça zordur. Düzenli NSAİİ alımının egzersizi kolaylaştırarak eklemlerde olumlu etki yapacağını ileri süren araştırmacılar varsa da klinikte Gİ yan etkileri önlemek için bu ilaçların sınırlı kullanılması tercih edilir (57). Günümüzdeki standart yaklaşım NSAİİ yanıt alınmadığında ikinci seçenek ilaçların kullanılmasıdır. Bu ilaçlar sadece NSAİİ'ye yanıtı olmayan olgularda değil, aynı zamanda hastada inatçı eklem tutulumu varlığında, hastalığın hızlı ilerlediği ve ciddi evrelere doğru gittiği durumlarda ya da NSAİİ'nin ciddi yan etkisi oluşmuşsa verilebilir.

- **Kortikosteroidler**

Periferik eklemler ve entezitler için lokal steroid enjeksiyonları yapılabilir. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen veya tedavilerin kontrendike olduğu aktif sakroileitli hastalarda sakroiliyak ekleme steroid enjeksiyonunun etkin olduğu gösterilmiştir (60).

- **Metotreksat (MTX)**

MTX ile ilgili veriler hala oldukça kısıtlıdır ve kullanılmasını destekleyecek olumlu sonuçlar bulunmamaktadır (55). AS'te MTX kullanımıyla ilgili bir sistematik derleme inflamatuvar bel ağrısı üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmadığını ve periferik eklem hastalığı ile ilgili yetersiz kanıt bulunduğunu göstermiştir. Bu ilaçla ilgili AS'li hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma da oral MTX'in (7.5/hafta) spondilit

üzerine anlamlı etkisini göstermede başarısız olduğu fakat periferik artritini azaltmada biraz etkili bulunmuştur (61).

- Sülfasalazin (SSZ)

Hastalık modifiye edici ilaçlar içerisinde en çok kullanılanlardan birisi sülfasalazindir. SSZ, 5-amino salisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SSZ'de antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (58). Çalışmaların çoğu; periferik AS li hastalarda ve anterior üveiti önlemede SSZ'in bir miktar etkinliği olduğunu desteklemektedir (53). Periferik AS de günlük 2-3 gr dozunun spinal semptomlarda etkili ancak entezitte etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (62).

- Biyolojik Tedaviler

TNF α tedavilerin AS tedavisinde kullanılmaya başlanması, bu hastalık için yeni tedavilerin geliştirilmesinde anlamlı bir dönüm noktası kabul edilebilir. Bu sitokin AS patogenezindeki anlamı bir transgenik fare modelinin fenotipiyle açıklığa kavuşur, burada bu sitokin aşırı ekspresyonu bir TNF α transgenin 3' regülatur bölgesindeki bir delesyon sonucunda oluşur (63). Bu ilaçlar sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış olan akut faz yanıtını normale döndürmekte ve MRG'de görülen inflamasyon sinyallerini baskılamaktadır. Etkileri hızlı başlamakta (ortalama iki hafta) ve hastaların önemli bir kısmında iyi klinik yanıt ve hatta remisyon sağlamaktadır. Uzun süreli kullanıldıklarında klinik etkileri değişmeden devam etmektedir. TNF α , monosit, makrofaj, ve aktive T hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF α , interlökin-1 ve 6 gibi diğer sitokinlerin salınımını indüklediği gibi metalloproteinazların ve prostaglandinlerin de salınmasına yol açar; bu da lenfositlerin aktivasyonuna ve aynı zamanda osteoklastogenezise sebep olur. AS'li hastalarda TNF α ve interlökin-6 serum düzeyleri yükselmiş olarak bulunur. TNF α 'ya karşı geliştirilmiş 4 ana biyolojik ajan mevcuttur: etanercept, infliksimab, adalimumab ve golimumab (36).

Etanercept: Etanercept, TNF α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1' inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteini. Haftada iki defa 25mg veya haftada bir 50mg dozunda subkutan enjeksiyon olarak uygulanır ve

monoklonal antikorlardan (infliksimab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır.

Yapılan bir çalışmada, haftada iki kez 25 mg etanercept ile dört kollu bir çalışmada 40 AS'li hasta, 4 ay için placebo veya aktif tedaviye randomize edildi. Hastalarda, NSAİİ'lara ve MTX ve SSZ gibi ikinci seçenek ilaçlara rağmen aktif hastalık mevcuttu. Placebo grubundaki % 30' a kıyasla etanercept grubunda % 80'inde yanıt oluştu. Hastalık aktivitesi, fonksiyon, yaşam kalitesi, entezit ve akuz faz reaktanları değerlerinde anlamlı düzelmeler gözlemlendi (64).

Diğer bir çalışmada NSAİİ tedavisine refrakter AS'li 30 hasta incelendi. 6 hafta sonunda, hastalık aktivitesinde, plasebodaki % 6 lık orana karşın etanercept ile tedavi edilen hastaların % 57'sinde en az % 50'lik bir düzelmeye saptandı. Benzer şekilde 6 hafta sonunda ağrı, fonksiyon, mobilite, yaşam kalitesi ve ortalama CRP seviyelerinde, etanercept kullananlarda düzelmeye gözlemlendi, plasebo grubunda ise gözlenmedi. Hastalık relapsı, etanercept bırakıldıktan sonra ortalama 6,2+3.0 haftada gerçekleşti (65).

İnfliksimab: İnfliksimab kimerik (fare-insan) yapıda spesifik olarak TNF α 'ya bağlanan bir anti-TNF α monoklonal antikorudur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle romatoid artrit (RA) kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6-8 haftada bir 5 mg/kg'dır.

Çok merkezli Avrupa infliksimab AS kohort çalışmasında hastaların çoğu 5 yıl tedaviyi tamamladılar. Tamamlayamayan grupta ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesinin nedeni sık görülen hipersensitivite reaksiyonlarıydı. Ancak uzun vadede infliksimab tedavisi etkili ve güvenli olarak değerlendirildi (66).

AS'te infliksimab ile ilgili büyük bir çalışma da aktif hastalığı olan 201 hastada placebo ile karşılaştırıldığında ağrı, fonksiyon ve hastalık aktivitesinde anlamlı gelişmeler sağlanmıştır. Yirmi dört haftanın sonunda ASAS20 cevabını karşılama oranı infliksimab grubunda % 61,2 iken placebo grubunda % 19,2 olarak gerçekleşmiştir (67).

Adalimumab: Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikorudur. TNF α 'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affiniteye bağlanarak TNF α 'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur. Optimal doz iki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır, düşük klirens sahiptir ve vasküler kompartmanda dağılır. Eliminasyon yarı ömrü doğal IgG1'inkine benzerdir ve 10-13,6 gün arasındadır (68).

Adalimumab tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini göstermek için yapılan çalışmada hastalar 5 yıl süreyle izlendi. 5 yıl sonunda 125 hastanın hastalık aktivite ve klinik değerlendirme skorları değerlendirildi. ASAS 40 yanıt oranı % 70, Bath AS hastalık aktive indeksi (BASDAI) 50 oranı % 75, ASAS parsiyel remisyon oranı %51 ve inaktif hastalık oranı % 61 olarak rapor edildi. Uzun vadeli ve sürekli remisyonun en iyi belirleyicisinin erken remisyona ulaşma olduğu tespit edildi. Bu süre sonunda 1200 hasta yılı ve 311 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede görülen yan etkiler; % 11.7 ciddi advers olaylar, % 1.4 ciddi enfeksiyonlar ve % 1 fırsatçı enfeksiyonlar şeklindeydi. Tüberküloz ve fatal advers olay rapor edilmedi (69).

Golimumab: Golimumab solubl ve membrana bağlı TNF α 'ya bağlanan insan IgG1 monoklonal antikordur. Ayda bir subkutanöz yolla uygulanır. Golimumabın randomize plasebo kontrollü etkinlik ve güvenlik çalışmasında 138 hastaya golimumab 50 mg, 140 hastaya golimumab 100mg ve 78 hastaya plasebo verildi. 14. haftada ASAS 20 yanıtları sırasıyla % 59.4, % 60.0, % 21.8 olarak değerlendirildi. Ayrıca golimumab alan hastalarda kısa form-36, Jenkins uyku değerlendirme anketi, BASDAI ve Bath AS fonksiyonel indeks (BASFI) skorlarında belirgin iyileşme izlendi. Ancak BASMI skorunda düzelme olmadı. Yan etki görülme oranı golimumab grubunda % 85.6 iken plasebo grubunda % 76.6 idi. Ciddi advers olaylar sırasıyla % 5.4 ve % 6,5'inde izlendi. Bu çalışma sonucunda golimumab etkili ve iyi tolere edilebilir bir ajan olarak değerlendirildi (70).

Anti-TNF- α dışı biyolojik tedaviler: Anakinra, insan interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) rekombinantıdır. Böylece Anakinra'nın IL-1 reseptörleri için yarışarak IL-1'in eklem inflamasyonundaki etkilerini azaltacağı beklenir.

Tan ve ark. (71) 3 aylık süre sonunda % 67 hastanın ASAS20 yanıtını sağlamasıyla birlikte klinik ve CRP gibi laboratuvar parametrelerinde belirgin gelişme gösteren aktif AS'li 9 hasta bildirmişlerdir. Aktif lezyonların %61'nin iyileşmesi ya da tamamen kaybolması ile MRG aracılığıyla gösterilmiştir.

Birçok sitokin, hücre yüzey molekülü ve sinyal moleküllerini hedef alan tedaviler değerlendirilmektedir. B hücrelerini hedefleyen ritüksimab, T hücre kostimulatörü olan abatacept ve IL-6'yı hedefleyen tosiluzumab ankilozan spondilitte etkisiz bulunmuştur. IL-17'yi hedefleyen sekukinumab, IL-12/23'ü hedefleyen ustekinumab ve fosfodiesteraz 4 üzerinden etkili olan apremilast araştırmaları devam eden ve spondiloartropatiler için umut verici tedavilerdir (72).

Anti-TNF α tedavisinin yan etkileri arasında, sepsis, tüberküloz, malignite, hematolojik bozukluklar, demyelinize edici bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği, otoantikor/otoimmünite gelişimi, infüzyon ve hipersensivite reaksiyonları bulunmaktadır.

2.1.11. Prognoz

Hastalığın seyri genellikle değişkendir, özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder (73). Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra dizabilite gelişebilir, %85-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Kalça tutulumu erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Servikal bölgede tam ankiloz ile kifoz olanlarda dizabilite daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir. En sık rastlanılan nedenler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir (15). Gebelik hastalık seyrini etkilemez. Fertilitate, gebelik seyri ve doğum genellikle normaldir (73,74).

2.1.12. AS ve Yaşam Kalitesi

Ankilozan spondilit kronik ve ilerleyici bir hastalık olması, deformiteler bırakması ve iş gücü kaybına neden olması açısından önemlidir. Hastalarda görülen ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve mobilite kısıtlılığı gibi şikâyetler nedeniyle hastanın günlük yaşamı oldukça güç hale gelmektedir.

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, AS'li hastalar da sosyal ve ekonomik yönden etkilenebilirler. Yaşam kalitesini etkileyen faktörler içerisinde çevresel faktörler de büyük önem taşımaktadır. Sosyal destek, aile desteği, iş koşullarının iyileştirilmesi ve yorgunluğun en aza indirgenmesi bu hastalarda önem kazanmaktadır (75). Ağrı, sabah tutukluğu, yorgunluk gibi semptomlar, fonksiyonel kısıtlanmalar ve hastalığın psikolojik etkileri AS'li hastaların aile, iş ve sosyal yaşamlarını olumsuz etkileyebilir (76).

Yorgunluk AS hastalarında fonksiyonel yetersizliği artırarak yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır. AS sürecinde iş alanının değiştirilmesi de nadir değildir. Klinik kökenli kesitsel çalışmalarda %8-28 arasında değişen oranlarda çalışan kişilerin AS'in ilk 20-25 yıllık periyodunda işlerinin çoğunlukla daha az yorucu bir meslek ile değiştirdikleri belirlenmiştir. AS hastaları arasında işe devamsızlık da yaygın olarak görülmektedir (76).

2.1.13. Solunum fonksiyon testleri (SFT)

Akciğerlerin en önemli fonksiyonu; inspirasyonla alınan hava ile venöz kan arasındaki değişimi sağlamasıdır. Alveol havasındaki oksijen akciğerden kapiller yatağa geçerken, kapiller kandaki karbondioksit alveollere diffüze olur. Normal şartlarda ventilasyon, medulla spinalis'in ventrolateral yüzünde bulunmakta olan solunum merkezinden gelen uyarılarla düzenlenmektedir. Bu nöral uyarı beyindeki üst merkezler, periferik ve santral kemoreseptörler ile tendon ve eklemlerden gelen uyarılardan etkilenmektedir. Kemoreseptörler esas olarak kan gazı homeostazından sorumlu iken, mekanoreseptörler solunum aktivitesindeki anlık değişimleri ayarlar. Solunum sistemi metabolik gereksinimlere göre fonksiyon göstermektedir. Örneğin egzersiz sırasında oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Fakat arteriyel oksijen ve karbondioksit basıncı belirli aralıklar içerisinde sabit kalır. Alveolar ventilasyon hem nöral uyarının yeterli olması hem de kas iskelet sisteminin yeterli fonksiyon yapmasına bağlıdır. Bu sistemin herhangi bir basamağındaki aksama solunum sisteminin fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (77).

SFT akciğer işlevlerini objektif ve kantitatif olarak ölçen testlerdir. SFT genellikle dik oturur pozisyonda ve burun kapalı olarak uygulanmaktadır. Pozisyonla hacimlerde değişiklikler olacağı için standardizasyon açısından bu nokta önemlidir. Spirometrik testler büyük kısmı efora bağımlıdır ve iyi kooperasyon gerektirir. SFT'de kullanılan referans değerleri yaşa, cinse, boya ve ırka göre değişmektedir. Bu değerlere göre hastanın ölçümlerinin beklenenin ne kadarı olduğu normogramlara göre oranlanarak yüzde olarak belirlenir.

- **Solunum fonksiyon testinin parametreleri**

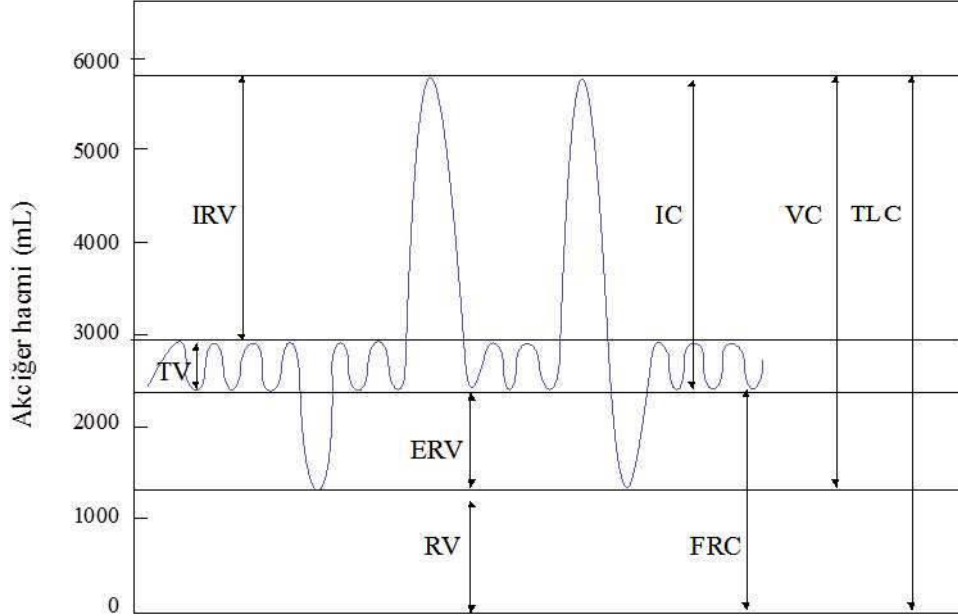
Statik testlerde zamanla ilişki olmaksızın akciğer hacimleri ölçülür Dinamik testlerde ise zorlu ekspirasyon sırasında ölçüm yapılır ve zamanla ilişkili olarak ifade edilir. SFT ile ölçülen hacimler ve akım hızları; akciğer parankiminin ve çevreleyen dokuların elastik özellikleri, yüzey gerilimi, solunum kaslarının kuvveti, refleksler ve havayollarının özellikleri gibi pek çok faktör tarafından belirlenmektedir (77,78).

A) Statik Testlerle Ölçülen Parametreler

Tidal hacim (VT): Her normal solukla alınan veya verilen hava hacmidir.

Vital kapasite (VC): Maksimum inspirasyondan sonra yavaş ve zorlama olmaksızın derin ekspirasyonla dışarı atılan hava hacmidir.

İnspiratuar kapasite (IC): Normal ekspirasyonun bitiminden itibaren maksimum inspirasyonla akciğere alınabilen hava hacmidir.



(TLC: Total akciğer kapasitesi, VC:Vital kapasite, IC:İnspiratuar kapasite, IRV:İnspiratuar yedek hacim, TV:Tidal hacim, FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite, ERV:Ekspiratuar yedek hacim, RV:Rezidüel hacim)

Şekil 3. Akciğer hacim ve kapasitelerini gösteren bir spirogram

İnspiratuar yedek hacim (IRV): Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınabilen hava hacmidir.

Ekspiratuar yedek hacim (ERV): Normal ekspirasyon sonu seviyeden itibaren derin ekspirasyonla dışarı atılabilen hava hacmidir.

Total akciğer kapasitesi (TLC): Maksimum inspirasyon sonunda akciğerlerde bulunan hava hacmidir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal ekspirasyonun sonunda akciğerde bulunan hava hacmidir.

Rezidüel hacim (RV): Maksimum ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir.

B) Dinamik testlerle ölçülen parametreler

Zorlu vital kapasite (FVC): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı solunumla dışarı atılan hava hacmidir

1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hacimdir. Normalde 1. saniyede toplam hacmin % 80'i dışarı atılır. Efora bağımlıdır. **FEV1/FVC% (Tiffeneau indeksi):** Obstrüktif ve restriktif ventilatuar bozuklukların değerlendirilmesinde önem taşır. FVC ve FEV 1 düşük iken, bu oranın beklenen değere yakın veya bu değerden yüksek oluşu restriktif bir bozukluğu, beklenen değerden düşük oluşu ise obstrüktif bozukluğu gösterir.

Tepe ekspiratuar akım hızı (PEF): Zorlu ekspirasyon sırasındaki en hızlı hava akımıdır. Efora bağımlıdır.

Zorlu ekspiratuar orta akım hızı (FEF25-75): Zorlu ekspirasyonun % 25 ile 75 arasında kalan süredeki ortalama akım hızıdır.(77,78)

2.1.14. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Egzersiz testi; kontrollü egzersiz koşullarında kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturulan zorlanmaya karşı organizmanın verdiği fizyolojik yanıtın tanımlanmasıdır. Egzersiz testi; diagnostik veya fonksiyonel amaçlarla uygulanabilir. Bu test, kardiyoloji kliniklerinde kardiyovasküler hastalığın diagnostik ve prognostik yönden değerlendirilmesinin yanı sıra terapötik etkinliğin değerlendirmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Fiziatristlerin esas ilgi alanına giren fonksiyonel egzersiz testinin amacı ise; fiziksel aktivite önerisi yapmak, egzersiz reçetelemek veya özürülük değerlendirmek açısından kişinin egzersiz kapasitesini belirlemektir (79,80).

Kardiyovasküler performansı ve aerobik egzersiz kapasitesini en iyi gösteren ölçütün 'maksimum oksijen tüketimi' (VO₂maks) olduğu kabul edilmektedir (64). Egzersiz sırasında oksijen tüketimi (VO₂), plato çizene kadar, iş yükü artışıyla paralel olarak artar. Bu plato artan iş yüküne rağmen VO₂'nun (ml/kg/dk veya l/dk) daha fazla artış göstermeyeceği noktayı temsil eder ve bireyin VO₂maks (ya da aerobik kapasite) değerini gösterir. VO₂'nun ölçümü bireyin gerçekleştirdiği fiziksel işin objektif olarak tespit edilmesinde oldukça yararlıdır. VO₂maks'ı etkileyen başlıca faktörler arasında yaş, cinsiyet, egzersiz alışkanlıkları ve kardiyak durum yer almaktadır (81). Erkekler ile karşılaştırıldığında daha az kas kitlesine, daha düşük hemoglobin düzeyine, kan hacmine ve atım hacmine sahip olan kadınlarda, bu faktörlere bağlı olarak VO₂maks daha düşüktür. Fiziksel aktivite düzeyi yüksek olanlarda VO₂maks da yüksek olur (82). Dinamik egzersiz sırasında iş yükü artışına ve oksijen tüketimine paralel olarak kalp hızı da artar. Atım

hacmi belli bir düzeye kadar arttığı için VO₂ doğrudan kalp hızıyla ilişkilidir. Egzersize kalp hızı yanıtını etkileyen çeşitli faktörler arasında yaş, sinüs nodu fonksiyonu, kan hacmi, egzersizin tipi, ilaçlar, vücut pozisyonu, çevresel faktörler (sıcaklık/nem), diyet (en son yediği yemekten sonra geçen süre), davranışsal faktörler (sigara, test öncesi aktiviteler) bulunmaktadır. Bireyin egzersiz sırasında ulaşabileceği maksimum kalp hızını esas olarak yaş belirler. Yaşın artışıyla birlikte maksimum kalp hızı azalır. Dinamik egzersizler izometrik ve rezistans egzersizlerine göre kalp hızını daha fazla artırır. Düşük düzeyde ve sabit iş yükünde kalp hızının stabilleşmesi birkaç dakika içinde gerçekleşirken iş yükü arttıkça kalp hızının stabilleşmesi için gereken süre de progresif olarak artar (81).

Artan dinamik iş yüküyle birlikte sistolik kan basıncı artarken diastolik kan basıncı değişmez ya da ± 10 mm Hg oynayabilir. Egzersiz sonrası sistolik kan basıncı yaklaşık 6 dakika içinde istirahat düzeyine gerilerken bazen birkaç saat süreyle egzersiz öncesi düzeyinden daha düşük seviyelerde seyredebilir. Eğer egzersiz aniden kesilirse venöz göllenme ve sistemik arteriyel vazodilatasyon nedeniyle hipotansiyon görülebilir (79).

Egzersiz testi öncesi hastalara testi rahat yapmalarını sağlayacak şekilde giyinmeleri, 3 saat öncesinden itibaren yemek yememeleri ve sigara içmemeleri, normal hidrasyonu sağlayacak şekilde su içmeleri, test günü rutinin dışında aşırı yorucu aktivitelerden kaçınmaları ve testten bir önceki gece 6-8 saat uyumaları önerilir. Hastalar testten önce ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene ile egzersiz testi kontrendikasyonları arasında bulunan kalp hastalığı, hipertansiyon, aritmi, elektrolit bozukluğu açısından mutlaka değerlendirilmelidir (79,81,83). Egzersiz testi genelde güvenli bir işlem olmasına rağmen, nadir olmakla birlikte bradikardi, taşikardi, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, senkop ve şok, ani ölüm (ventriküler taşikardi, fibrilasyon) gibi komplikasyonlar görülebilir. Miyokard infarktüsü riskinin 10000 testte 2.4, ölüm riskinin ise 1 olduğu belirtilmektedir (80).

- **Egzersiz testi modaliteleri**

Modaliteler laboratuvar koşullarında bireyin egzersize fizyolojik yanıtını değerlendirmenin amaçlandığı çalışmalarda, bir egzersiz uyarını yaratabilmek için kullanılan cihazlardır. Günümüzde koşu bandı ve bisiklet ergometresi en sık kullanılan egzersiz testi modaliteleridir. Alt ekstremitelerini kullanamayan hastalar için kol ergometresi de kullanılabilir. Test sırasında kullanılacak ergometre tipinin seçiminde testin amaçları ve bireyin yetenekleri göz önünde bulundurulmalıdır (80,81). Bisiklet ergometresi koşu bandı testlerine iyi bir alternatiftir. Koşu bandı ile iyi korelasyon gösterir.

Kullanılan bisiklet ergometresi protokolleri arasında submaksimal kademeli artan yük testleri, submaksimal sabit yük testleri, maksimal kademeli artan yük protokolleri bulunur. Bu protokoller ısınma ve toparlanma egzersizleri de içerir. Isınma egzersizleri miyokardial iskemi ve/veya ventriküler iritabiliteyi işaret eden EKG değişikliklerini ve duvar hareketi anormalliklerini azaltır. Bununla birlikte kas iskelet sistemi yaralanmalarını da azaltır. Toparlanma egzersizleri ise egzersiz sonrası venöz dönüşü hızlandırarak hipotansiyon gelişimini önler (80).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na bağlı Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen AS'li hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri modifiye New York tanı kriterlerini karşılayan, BASDAİ skoru 4 ve üzerinde olan, periferik eklem tutulumu olmayan, 18-50 yaş arası, daha önce anti-TNF α tedavisi almayan 28 hasta (19'u erkek) ile oluşturuldu. Hastalar anti-TNF α tedavisi almadan ve tedaviye başladıktan dört ay sonra olmak üzere çalışma parametreleri açısından iki defa değerlendirildi. Aynı sayıda yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı bakımından eşleştirilmiş sağlıklı bireyler çalışmaya kontrol grubu olarak alındı. Kardiyopulmoner egzersiz testinin ve solunum fonksiyon testinin güvenilirliği için sağlıklı kontrol grubu da bir defa değerlendirildi. Egzersiz intoleransı olan, kalp ve akciğer hastalığı olanlar ile periferik eklem tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna çalışma hakkında bilgilendirilme sonrası bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, hastalık süresi, tanı gecikme süresi, ilaç kullanımı kaydedildi. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayındaki ile sağlıklı kontrol grubunun değerlendirmeleri aynı klinisyen tarafından yapıldı.

Değerlendirme parametreleri:

A. Göğüs ekspansiyonu: Kollar frontal düzlemde fleksiyonda iken eller başın arkasına yerleştirilerek 4. interkostal aralık seviyesinden maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark ölçüldü (84).

B. Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi: (BASMİ) (Ek- 1) Çalışmamızda metrolojik parametrelerdeki değişim BASMİ ile değerlendirildi. AS'li hastalarda kullanılmak üzere çeşitli metrolojik parametreleri içeren bir indekstir. Çabukluğu, uygunluğu, güvenilirliği bakımından AS'li hastalarda hastalık durumunu ve progresyonunu ortaya koyma konusunda standart bir indeks olarak kabul edilmektedir. Bu indeks AS'de hastalığın tanımını belirler. Toplamda 5 skor toplanarak değer elde edilir. Yüksek skorlar

daha ileri düzeydeki bozuklukları ifade eder. Süratle uygulanabilecek bir değerlendirme ölçeğidir (39,85).

BASMI skalasının 5 klinik ölçümü vardır;

1- Tragus-duvar mesafesi: Hasta topuklarının üstünde, dizler birbirine paralel ve gergin, kalçalar duvar ile temas halinde, baş dik ve nötral pozisyonda iken tragus ve duvar arasında kalan mesafe mezura ile ölçülür. Bu ölçüm bize alt servikal omurga fleksiyonu ve üst torakal kifozun derecesini yansıtır. Tragus duvar mesafesi ölçümünde 15 cm altı 1 puan, 15-30 cm arası 2 puan, 30 cm üstü 3 puan olarak skorlandı.

2-Lomber fleksiyon: Lomber fleksiyon için modifiye schober testi ASAS tarafından önerilmiştir. Hastanın lumbosakral bileşkesi işaretlenir. Bu bölge Venüs çukuruna denk gelen spinöz çıkıntısıdır. Bu bileşkedeki 5 cm alt ve 10 cm üstüne toplam 15 cm'lik mesafeye işaret konur ve hastanın dizleri ekstansiyonda iken yere değmesi hedeflenerek öne eğilmesi istenir. Bu mesafede oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir. Bu ölçüm sadece spinal hareketliliği değil, kalça mobilitesinin de iyi bir göstergesidir. Lomber fleksiyon ölçümünde 4 cm üstü 1 puan, 2-4 cm arası 2 puan, 2 cm altı 3 puan olarak skorlandı.

3-Servikal rotasyon: Basit goniometrik ölçüm ile sağa ve sola olmak üzere ölçülüp ortalaması alınır. Servikal rotasyon atlantoaksiyal eklemden oluşur ve boyun fleksiyonunu göstermesi açısından güvenilir bir ölçümdür. Servikal rotasyon ölçümünde 70 derece üstü 1 puan, 20-70 derece arası 2 puan, 20 derece altı 3 puan olarak skorlandı.

4-Lomber lateral fleksiyon: Üçüncü parmak ucunun lateral uyluk üzerindeki konumunun nötr konum ile tam yan fleksiyon durumu arasındaki farkı mezura ile ölçülür. Lomber lateral fleksiyon alt torakal ve lomber bölge tutulumunu yansıtır ve AS'de erken tutulum gösteren bulgu olduğu ileri sürülmektedir (39). Lomber lateral fleksiyon ölçümünde 10 cm üstü 1 puan, 5-10 arası 2 puan, 5 cm altı 3 puan olarak skorlandı.

5-İntermalleolar aralık: Hasta ayakta dizler gergin veya supin pozisyonunda iken, her iki bacağına açabildiği kadar açması ve medial malleolar arası mesafenin bir mezura yardımı ile ölçümü şeklinde yapılır. Bu kalça fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. İntermalleolar mesafe ölçümünde 100 cm üstü 1 puan, 70-100 cm arası 2 puan, 70 cm altı 3 puan olarak skorlandı.

C. Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi: (BASDAI) (Ek- 2) hastalık aktivitesini değerlendirilmek için geliştirilmiştir. Yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'in 5 majör semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de

süresi bakımından ölçülür. Hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal visüel analog skala (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir. $BASDAI \geq 4$ olması hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilir. Hasta kendi kendine hızlı ve kolay bir şekilde bu anketi uygulayabilir. Geçerlilik ve güvenilirliği ile tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özellikleri kanıtlanmıştır (86).

D. Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks: (BASFI) (Ek- 3) Hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesi ölçüldü. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar 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. Yüksek skorlar daha ileri düzeydeki bozuklukları ifade eder. (87).

E. Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi: (ASQoL) (Ek- 4) AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek için 18 adet sorudan oluşan ASQoL uygulandı ve hastaların soruları evet/hayır şeklinde cevaplamaları istendi. Evet yanıtlarına bir puan, hayır yanıtlarına sıfır puan verilmiştir. Puan aralığı 0-18 idi ve düşük puanlar daha iyi bir yaşam kalitesini göstermektedir (88).

F. Laboratuvar parametreleri: hastanın klinik değerlendirmesi ile eş zamanlı rutin olarak çalışılmış olan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon (ESH), C- reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi.

G. Solunum fonksiyon testi (SFT): Solunum fonksiyon testleri Koko Legend Spirometer ergospirometre cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Cihazın kalibrasyonu her testten önce tekrar edildi. Amerikan Toraks Derneğinin önerileri doğrultusunda hata oranının % 3'ten az olması koşulu sağlandığında kalibrasyon geçerli kabul edildi. Egzersiz testinin yapıldığı odanın sıcaklığı ve nem oranı hava durumuna göre ayarlandı. Hastalara SFT sırasında yapmaları gereken solunum manevraları ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra dinamik testler yapıldı. Böylece FEV₁, FVC, FEV₁/FVC değerleri saptandı. Yapılan üç test arasındaki fark % 10'dan az olacak şekilde ölçümler tekrarlandı ve bilgisayarın otomatik olarak belirlediği 'en iyi değer kaydedildi.

H. Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET): Her gönüllü için iş gücünün düzenli olarak arttırıldığı (yükleme testi) bisiklet ergometre ile egzersiz testi gerçekleştirildi. İş gücünün düzenli olarak arttığı egzersiz testi, 5 dakika süreyle 20 watt'lık iş gücünde ısınma dönemi ile başladı. Bu dönemde gönüllülerin heyecan veya anksiyete durumları varsa değerlendirilip düzeltildi. Bu başlangıçtaki ısınma döneminde gönüllülerde oluşabilecek heyecan ya da stres durumu testin devamındaki sonuçları olumsuz yönde etkileyebileceğinden testin önemli bir kısmını oluşturdu (89). Isınma dönemi sonunda elektromanyetik bisiklet ergometrenin iş gücü bilgisayar kontrollü olarak dakikada 15 watt (5 watt/20 sn) olarak arttırıldı. Bu artış bireyin sağlık durumuna göre farklılıklar içermekte olup her bir bireyin artık pedal çeviremediği (40 rpm altına düşürülmedi) duruma kadar yani maksimum efor ile "hasta egzersiz yapma potansiyeli yönünden tükeninceye" kadar devam ettirildi. Bu test ile bireylerin maksimal efor kapasiteleri (Wmax, Watt), aerobik ve anaerobik iş kapasiteleri belirlendi. (90). Egzersiz testleri sırasında hastaların kardiyak parametreleri 12 derivasyonlu EKG kaydı ile (VIASYS Healthcare Norristown, ABD) takip edildi. Akciğer gaz değişim parametreleri ise metabolik gaz ölçüm cihazı ile solunumdan solunuma her nefeste yapıldı (Master Screen CPX Jaeger Hoechberg, Almanya). Solunum parametreleri ise turbin volüm metre ile ölçülerek solunumdan-solunuma hesaplama ile değerlendirildi. Bu test sırasında metabolik (enerji-substrat kullanımı, RQ), kardiyovasküler (kalp atım hızı, O₂ pulse) ve aerobik ve anaerobik egzersiz bölgeleri için ayrı ayrı değerlendirmeler yapıldı (89,91). Egzersiz testi ATS (Avustralya Thoracic Society) kriterlerine göre hastanın sağlığı için güvenle gerçekleştirildi ve gerektiğinde sonlandırıldı (92).

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 04.06.2012 tarih ve etik kurul 2012/11 no'lu kararı ile onaylandıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyanlarda bağımsız 2 grup karşılaştırması için student's t testi, uymayanlarda Mann whitney u testi kullanıldı. Nominal veriler için ki-kare testi kullanıldı. İlaç öncesi ve sonrası değerlendirme için parametrik verilerde Paired t, parametrik olmayan verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığının değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta popülasyonu 28 (19'u erkek) kişiden oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları 37±9.1 kontrol grubunun yaş ortalaması 35±6.1 (p=0.331), vücut kitle indeksi(VKİ) ortalaması hasta grubunda 28.9±5.3, kontrol grubunda 27.3±3.7 (p= 0.199) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Cinsiyet ve sigara kullanımı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ortalama hastalık süreleri 8.9±7.6 yıl, tanısız gecikme süresi ortalama 6.3±6.6 yıl bulunmuştur. Hastaların 16'sı (%57.1) infliksimab, 7'si (%25) etanercept, 5'i (%17.9) adalimumab kullanmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1 de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Ankilozan Spondilit ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Ankilozan spondilit (n=28)	Kontrol (n=28)	P değeri
Yaş (yıl)	37±9.1	35±6.1	0.331
VKİ (ort±SD)	28.9±5.3	27.3±3.7	0.199
Cinsiyetn (%)			
Kadın	9 (%32.1)	9 (%32.1)	1
Erkek	19 (%67.9)	19 (%67.9)	
Sigara kullanımı n (%)			
İçmeyenler	12 (%42.9)	16 (%57.1)	0.771
İçenler	16 (%57.1)	12 (%42.9)	

(p< 0.05 anlamlı)

Bu tabloda hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren sırasıyla BASDAI, BASMİ, BASFI ve ASQoL anket formlarının sonuçları gösterilmiştir. ESH (normal değer=0-20 mm) ve CRP (normal değer<0.35 mg/dl) değerleri normal sınırların üzerinde bulunmuştur. AS'li hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. AS'li hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar parametreleri

	Ankilozan Spondilit (n=28) (Ort±SD)
Göğüs ekspansiyonu (cm)	3.3±1.3
Modifiye Schober testi (cm)	13±1.7
BASDAİ	6.1±1.4
BASMI	8.2±2
BASFİ	4.7±2.7
ASQoL	11.8±4.6
ESH (mm/sa)	39.2±23
CRP (mg/dl)	1.5±1.1

(BASDAİ: Bath ankiloza spondilit hastalık aktivite indeksi, BASMI: Bath ankiloza spondilit metroloji indeksi, BASFI: Bath ankiloza spondilit fonksiyonel indeksi, ASQoL: Ankiloza Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi, ESH: eritrosit sedimentasyon, CRP: C- reaktif protein)

Gönüllülere SFT testini takiben egzersiz testi uygulanmıştır. Egzersiz testinde erken sonlandırmayı gerektirecek bir durum olmadı, tüm gönüllüler maksimal egzersiz testi kriterlerine ulaşmayı başardı. Test sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Teste katılan tüm gönüllüler egzersiz yapma potansiyeli yönünden tükeninceye kadar teste devam ettiler, test sırasında ya da sonrasında nefes darlığından yakınan hasta olmadı. Kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında AS'li hastaların FVC, FEV1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0.05$). FEV1/FVC oranı her iki grupta benzerdi ($p=0.719$). Her iki grup arasında sırasıyla oksijen tüketimi (VO_{2peak} , ml/kg/dk, 21.2 ± 5.5 , 27.2 ± 6.6 , $p=0.001$), maksimum iş yükü (Watt, 110.4 ± 34.8 , 153.0 ± 39.8 , $p=0.0001$), egzersiz süresi (dakika, 16.3 ± 2.6 , 19.6 ± 2.9 , $p=0.0001$) ve yedek kalp rezervi (nabız sayısı, 35.4 ± 16.9 , 16.6 ± 9.7 , $p=0.0001$) değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi durumu ile sağlıklı kontrol grubunun SFT ve egzersiz testi değerleri Tablo 4.3 de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ile kontrol grubunun egzersiz testi, SFT parametreleri

	Ankilozan spondilit (n=28)	Kontrol (n=28)	P değeri
VO2peak (ml/kg/dk)	21.2±5.5	27.2±6.6	0.001
Maksimum iş yükü (watt)	110.4±34.8	153±39.8	0.0001
Egzersiz süresi (dk)	16.3±2.6	19.6±2.9	0.0001
Yedek Kalp Rezervi (nabız sayısı)	35.4±16.9	16.6±9.7	0.0001
FVC (%)	94.2±15.4	104.8±14.6	0.011
FEV1 (%)	98.8±14.9	108.8±11.6	0.007
FEV1/FVC	87.6±4.9	88.6±6.2	0.719

(FVC: Zorlu vital kapasite, (EV1:1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, p< 0,05 anlamlı)

AS'li hastalarda tedavinin 4. ayında göğüs ekspansiyonu ile modifiye Schober testinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, diğer klinik ölçümlerin (BASDAİ, BASMİ, BASFİ, ASQoL) tamamında, ESH ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu gözlemlendi(p<0.05). AS'li hastaların tedavi öncesi ve 4. ay klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Ankilozan spondilitli hastaların tedavi öncesi ve 4.ay klinik ve laboratuvar parametreleri

	Tedavi öncesi (n=28)	Tedavi sonrası (n=28)	P değeri
Göğüs ekspansiyonu (cm)	3.3±1.3	4±1.6	0.0001
Modifiye Schober testi (cm)	13±1.7	13.8±1.6	0.0020
BASDAİ	6.1±1.4	2.9±1.4	0.0001
BASMİ	8.2±2	6.9±1.8	0.0001
BASFİ	4.7±2.7	2.4±2.4	0.0001
ASQoL	11.8±4.6	4.9±4.2	0.0001
ESH (mm/sa)	39.2±23	15.5±13.7	0.0001
CRP (mg/dl)	1.5±1.1	0.5±0.7	0.0001

(BASDAİ: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, BASMİ: Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi, BASFİ: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi, ESH: eritrosit sedimantasyon, CRP: C- reaktif protein, p< 0,05 anlamlı)

Hastaların oksijen tüketimi (VO2peak, ml/kg/dk, 21.2±5.5'den 24±5.5'e), tolere edebildikleri maksimum iş yükü (watt, 110.4±34.8'den 132.9±37.2'e), egzersiz süresi (16.3±2.6 dakikadan 17.6±2.9 dakikaya) değerlerinde gelişme gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi (p<0.002). AS'li hastaların tedavi öncesi ve 4.ay egzersiz testi parametreleri Tablo 4.5 da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. AS'li hastaların tedavi öncesi ve 4. ay egzersiz testi parametreleri

	Tedavi öncesi (n=28)	Tedavi sonrası (n=28)	p değeri
VO2peak (ml/kg/dk)	21.2±5.5	24±5.5	0.001
Maksimum iş yükü (watt)	110.4±34.8	132.9±37.2	0.0001
Egzersiz süresi (dk)	16.3±2.6	17.6±2.9	0.001
Yedek Kalp Rezervi (nabız sayısı)	35.4±16.9	29.3±16.8	0.064

(p< 0,05 anlamlı)

AS'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası SFT parametreleri Tablo 4.6 da gösterilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayındaki SFT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.4).

Tablo 4.6 AS'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası SFT parametreleri

	Tedavi öncesi (n=28)	Tedavi sonrası (n=28)	p değeri
FVC (%)	94.2±15.4	95.8±13.8	0.478
FEV1 (%)	98.8±14.9	100.0±14.8	0.575
FEV1/FVC	87.9±7.0	87.6±5.3	0.967

(FVC: Zorlu vital kapasite, (EV1:1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, p< 0,05 anlamlı)

Hastalık aktivite skoru (BASDAİ) ile göğüs ekspansiyonu arasında negatif, BASDAİ ile BASFİ, ASQoL ve ESH arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 4.7). Göğüs ekspansiyonu ESH (r= -0.421) değeri ile negatif, FVC (r= 0.545) ve FEV1 (r= 0.626) ile pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo 4.7. BASDAİ ile bazı değişkenler arasındaki korelasyonlar

	Korelasyon katsayısı	p değeri
Göğüs ekspansiyonu	-0.430	0.022
BASFİ	0.368	0.054
ASQoL	0.005	0.505
ESH	0.533	0.004

(BASFİ: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi, ESH: eritrosit sedimantasyon, p< 0,05 anlamlı)

Hastaların oksijen tüketimini gösteren VO2 peak değeri ile maksimum iş yükü arasında pozitif korelasyon mevcutken hastalık süresi, yaş, VKİ, ASQoL ve yedek kalp rezervi ile VO2 peak arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon mevcuttur (Tablo 4.8). Yedek kalp rezervi ile maksimum iş yükü ($r = -0.389$), FVC ($r = -0.4$) ve FEV ($r = -0.416$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Tablo 4.8. VO2 peak ile bazı değişkenler arasındaki korelasyonlar

	Korelasyon katsayısı	p değeri
Hastalık süresi	-0.425	0.024
Yaş	-0.369	0.005
VKİ	-0.486	0.0001
ASQoL	-0.418	0.027
Maksimum iş yükü	0.784	0.0001
Yedek kalp rezervi	-0.399	0.002

(VKİ: vücut kitle indeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi, , $p < 0,05$ anlamlı)

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit (AS) özellikle aksiyal iskeleti etkileyen, ekstraartiküler klinik bulgular gösterebilen, etyolojisi tam belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. AS yaşam kalitesinde önemli azalma, sağlık durumu ve çalışma kapasitesinde bozulmaya neden olan, olguların en az 1/3'ünde ciddi özürölülüğe yol açmaktadır.

AS ortalama başlangıç yaşının, yaşamın 3. dekadında olduğunu ve tanısal gecikme süresi literatürde ortalama 5-7 yıl olarak belirtilmiştir (93). İngiltere de Hamilton ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tanı gecikmesi 8.5 yıl olarak belirtilmiştir (94). Almanya da Feldtkeller ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tanı gecikmesini 8.9 yıl olarak belirtilmiştir (95). AS tanı kriterlerinin güncellenmesi, MRG ve HLA-B27'nin kullanılma girmesiyle tanı gecikme sürelerinde azalma olmuştur. Bunu destekleyen Avrupa kökenli iki çalışmada ise tanısal gecikme 2 ile 5 yıla kadar indiği bildirilmiştir (96,97). Ülkemizde Bodur ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1381 hastalık çok merkezli Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği-İzlem Programı (TRASD-IP) çalışmada hastalığın başlangıç yaşı ortalama 27.5 ve tanısal gecikme süresi 5 yıl olarak bulunmuştur (98). Özgöçmen ve arkadaşlarının yaptığı 279 hastalık bir başka çalışmada ise hastalığın başlama yaşı 25.6 ve tanı süresi 5 yıl olarak belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da hastalığın başlangıç yaşı diğer çalışmalarla benzer olarak 3. dekadın sonlarıdır. Tanısal gecikme çalışmaya alınan hastalarda 6 yıl olarak bulunmuştur. Tanıdaki bu gecikmeden kronik bel ağrısı yakınması olan hastaların birçok farklı klinisyen tarafından muayene oldukları halde hekimlerin hastalık hakkında yeterli bilgi düzeylerinin olmaması, hastaların ilgili uzmana ulaşamamaları, birinci basamak sağlık kuruluşlarında hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmemesidir. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların bu hastalıkta etkili olması ve ülkemizde bu ilaçlara ulaşımın kolay olmasının tanısal gecikmede etkili olduğunu düşünmekteyiz. Tanıda gecikme hastada etkin ve erken tedavi yapılmasını geciktirmektedir (100).

AS'in eksenartiküler organ tutulumları arasında akciğer önemlidir. Akciğer tutulumunda göğüs kafesindeki hareket kısıtlılığı yanında akciğer parankiminin ve plevral bulgularında eşlik ettiği görülür. Bunlar arasında interstisyel akciğer hastalığı, üst lob fibrozisi, plevral kalınlaşma ve plevral efüzyon bulunur. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinin kullanıma başlamasıyla erken evrede daha detaylı bulgular sağlanmıştır. Göğüs ekspansiyonunun daralması ile solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte bozukluk olmasına rağmen akciğer kapasitesinde dispneye neden olacak düzeyde kayba genellikle neden olmaz, diyafragmanın yeterli katılımı ventilasyonu sağlamaktadır. AS'li 32 hastadan oluşan bir çalışmada ortalama vital kapasitenin (VC) tahmin edilenden düşük bulunmuştur (101). VC'deki bu düşüş, difüzyon kapasitesi normal olan hastalarda parankimal hastalıktan ziyade göğüs duvarı fiksasyonuna bağlı olarak göğüs kafesinde uyumun azalmasına bağlı olduğu vurgulanmıştır (102). SFT'deki diğer önemli bir bulgu da FVC ve FEV1 miktarlarında azalma olmasına rağmen FEV1/ FVC değerinin normal olmasıdır (103). Dinçer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise göğüs ekspansiyonu, FVC, FEV1 ve VC değerleri kontrollere göre hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda anti-TNF α tedavi öncesi FVC ve FEV1 değerlerinde istatistiksel anlamlı bir düşüş ($p<0.012$) olmasına rağmen FEV1/FVC değeri etkilenmemiştir ($p=0.719$). Hasta grubunda tedavinin 4. ayında yapılan değerlendirmede tedavinin başlangıcına göre FVC, FEV1 ve FEV1/FVC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme gözlenmemiştir ($p>0.47$).

AS'li olgularda ağrı, tutukluk, yorgunluk, fiziksel kısıtlılıklar hastalığın başlıca yakınmalarını oluşturur ve bunların tümünün yaşam kalitesi üzerinde etkileri vardır (105,106). Hastalık erken erişkinlik döneminde ortaya çıkar ve hastaların en verimli dönemlerini etkiler. Yorgunluk genellikle geceleri tutukluk ve ağrıdan dolayı uyku düzeninde ve kalitesinde bozukluk ve dinlendirmeyen uyku sonucunda gün boyu süren uyku hali ile ilişkilidir. Dagfinrud ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan araştırmasında her 3 AS'li hastadan biri ciddi derecede yorgunluk tarif etmiştir (107). Diğer iki çalışmada yorgunluk hastalık aktivitesi, mental durum, fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (108,109). Bodur ve arkadaşlarının 962 AS'li hastayı içeren çalışmasında ASQoL skoru ortalama 7.1 ± 5.7 olarak bulunmuştur (110). Çakar ve arkadaşlarının 121 AS'li hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastalığın ileri yaşta başlaması, uzun tanı gecikmesi ile spinal mobilite ve kalça

tutulumu gibi bazı fiziksel bozukluklar iş yaşamındaki verimliliğin azalması ile ilişkili bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda hastalarda fonksiyonel kısıtlılık; göğüs ekspansiyonundaki azalma, BASMİ(8.2±2), BASFİ (4.7±2.7) değerlerinin, yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği ise ASQoL (11.8±4.6) değerinin yüksek bulunması ile gösterilmiştir. Ayrıca her iki grup arasında sırasıyla oksijen tüketimi (VO₂peak, ml/kg/dk, 21.2±5.5, 27.2±6.6, p=001), maksimum iş yükü (Watt, 110.4±34.8, 153.0±39.8, p=0.0001), egzersiz süresi (dakika, 16.3±2.6, 19.6±2.9, p=0.0001) ve yedek kalp rezervi (nabız sayısı, 35.4±16.9, 16.6±9.7, p=0.0001) değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bu durum AS'li hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre iş yapabilme kapasitelerinin azaldığını göstermektedir.

AS tedavide amaç; ağrı, tutukluk ve yorgunluğu azaltmak, postürün düzgün olmasını sağlamak ve korumak, fiziksel ve psikosozyal fonksiyonelliği sağlamaktır (55). AS'de anti-TNF α ilaçların kullanılmaya başlanmasından önce tedavi seçenekleri çok kısıtlıydı. Temel tedavi olarak hasta eğitimi, fizik tedavi ve NSAİİ'lar kullanılıyordu. Farmakolojik olmayan tedavi hasta eğitimi, düzenli egzersiz programı ve fizik tedaviyi kapsamalıdır. Fizik tedavi modalitelerinin değerlendirildiği sınırlı çalışmalarda hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkinliği gösterilmesine rağmen ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (112,113) Medikal tedavide NSAİİ ilk seçenek olmasına rağmen etkileri semptomatiktir. NSAİİ yetersizliğinde parasetamol ve opioid analjezikler kullanılabilir. Aksiyel tutulumda hastalık modifiye edici ilaç tedavisinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Anti-TNF α ilaçların kullanıma girmesi AS tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. Bu ilaçlar tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu aksiyel AS tutulumunda gösterdikleri beklentilerin üzerindeki etkinlikle önemli hale gelmişlerdir. ASAS grubu anti-TNF α ilaçların başlanmasıyla ilgili önerileri birçok ülkede kabul görmüş ve ulusal romatoloji birliklerinin üzerinde yapmış olduğu küçük değişikliklerle veya değiştirilmeden kullanıma girmiştir. Bugün tedavide kullanılan onay almış infliksimab, etanercept, adalimumab ve golimumab olmak üzere 4 anti-TNF α ilaç mevcuttur.

İnfliksimab ile yapılan iki önemli çok merkezli placebo kontrollü çalışmada BASDAİ, BASFİ, BASMİ skorlarının yanında yaşam kalitesi ve akut faz yanıtlarında belirgin iyileşme görülmüştür. Uzun dönem etkinliği ise 5 yıllık takip sonunda ASAS40 kriterlerini %60 oranında ulaşılmıştır. Bununla birlikte radyografik ilerleme üzerine etkisi 4 yıllık izlem sonucunda Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study (OASİS) veritabanındaki hastalarla karşılaştırıldığında ilk 2 yılda belirgin fark gözlenmezken ikinci

2 yılda radyografik ilerleme infliksimab kullananlarda daha az olmuştur (67,114-116). Etanercept ile yapılan iki çalışmada ise akut faz reaktanlarında, BASFİ ve spinal mobilitede anlamlı düzelmeler gözlemlenmiştir (117,118). Adalimumab ile ilgili AS çalışmaları diğer iki ajana göre geç başlamıştır, Haibel ve arkadaşlarının yapmış olduğu 52. haftaya kadar uzatılmış açık bir çalışmada BASDAİ %50 yanıtına 12. haftada %43 ve 52. haftada %60 oranında erişilmiş olup MRG izleminde omurga ve sakroiliak eklem inflamasyonunda belirgin bir şekilde azalma saptanmıştır (119). Adalimumab ile yapılan plasebo kontrollü çok merkezli diğer bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca spinal mobilite ve entesit skorunda da belirgin düzelmeler, SF36 fiziksel ve mental skorlarında iyileşme ve CRP düzeylerinde belirgin düşme elde edilmiştir (120). Heiberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AS tedavisinde anti-TNF α ilaçların romatoid artrit ve psöriatik artrite göre daha etkili olduğu, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini daha fazla artırdığı gösterilmiştir (121).

Çalışmamızda hastalar anti-TNF α olarak etkinliği kanıtlanmış infliksimab, etanercept ve adalimumab tedavisini kullanmışlardır. Tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayında olmak üzere sırasıyla BASDAİ (6.1 \pm 1.4 den 2.9 \pm 1.4 e), BASFİ (4.7 \pm 2.7 den 2.4 \pm 2.4 e), BASMİ (8.2 \pm 2 den 6.9 \pm 1.8 e), ASQoL (11.8 \pm 4.6 den 4.9 \pm 4.2 e), ESH (39.2 \pm 23 den 15.5 \pm 13.7 e) ve CRP (1.5 \pm 1.1 den 0.5 \pm 0.7 e) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler (p=0.0001) ile hastaların klinik ve laboratuvar olarak yarar gördüğü, yaşam kalitesi üzerine de etkinliği gözlenmiştir. AS ile ilgili subjektif yakınmaları değerlendiren ölçeklerle yapılmış çalışmalar daha ön plandadır. Bu ilaçların etkilerini objektif olarak gösteren efor kapasitesini artırıp artırmadığı konusundaki çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

AS kişinin işe gittiği günleri, çalışma süresini ve kalitesini azaltarak iş gücü kayıplarına neden olur. Bu kayıplar hastalığın doğal seyrine, çalışanın sağlık durumuna, sosyal statüsüne ve işin zorluğuna göre değişebilir. Hastalık nedeni ile işe gidememe AS'li hastalarda yaygın bir durumdur. Yapılan bir çalışmada elle yapılan işlerde çalışanlar incelenmiş ve iş hayatlarının herhangi bir döneminde işe gelememe oranı %60 ile %70 arasında bulunmuş ve bu süre genellikle 2 ayın üzerinde olduğu belirtilmiştir (122,123). Diğer iki çalışmada ise masa başı işi yapanların çoğunluğunu oluşturduğu çalışmada iki yıllık takipte işe devamsızlık oranı %50 oranında bulunmuştur (124,125). Hasta geçirilen gün sayısının yıllık 10 gün olduğu tahmin edilmektedir (125,126). AS'li çalışanların %24'ü çalışma arkadaşlarından yardım aldıklarını, bu yardımın daha çok fiziksel olarak ağır işte çalışanlarda ve hastalığın daha aktif bulgularının olduğu dönemlerde tespit

edilmiştir (124). Esmailzadeh ve arkadaşlarının yapmış olduğu 102 AS'li hasta içeren çalışmada hastaların %18.6'sında AS nedeniyle iş günü kaybı mevcut olduğu ayrıca BASFİ ve ASQoL'un işgünü kaybı ile presentism arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır (127).

Anti-TNF α tedaviler AS'de inflamasyonu azaltıp, fonksiyonelliğe ve işgücü katılımına faydalı olabilir. Bu durumu anket çalışmalarında subjektif olarak gösterilmesinin yanında objektif olarak kardiyopulmonar egzersiz testi (KPET) ile gösterilebilir. KPET pulmoner, kardiyovasküler, hematopoetik, nörofizyolojik ve iskelet kas sistemlerinin birey tarafından gerçekleştirilecek egzersiz eforuna cevabını integratif olarak değerlendiren ve bu değerlendirmeyi ilgili organ sistemlerin fonksiyonlarının her birinin tek başına değerlendirildiği klinik testlerde irdelenemeyen düzey ve yönleriyle gerçekleştiren bir yaklaşımdır (89). Bu non invaziv, dinamik fizyolojik test submaksimal ve pik egzersiz cevaplarını sunarak hekime klinik karar için sadece istirahatte değil, fizyolojik fonksiyonel limitlerde organların cevaplarını sunarak dayanak sağlar. KPET, fizyolojik fonksiyonel kapasite, bu kapasitede hastalıklarla meydana gelen kayıplar ve tedavi (medikal ve cerrahi)/rehabilitasyon uygulamalarının ve bu kapasitede meydana getirdikleri iyileşme hakkında objektif veri sağladığından dolayı yaygınlığı gittikçe artan klinik spektrumda uygulama bulmaktadır. Özellikle hastaların pulmoner ve kardiyak fonksiyon testlerine istirahat durumunda verdikleri cevabın bu hastaların efor esnasındaki egzersiz kapasite ve toleranslarını tahmin etmede yüksek güvenilirlikte geçerli veri sağlamadığından bu esnadaki gerçek cevaplarını eş zamanlı değerlendirme fırsatı sağlayan KPET'in klinik kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır (128).

Çalışmamızda kullanılan KPET, solunumla oksijen alımı (VO_2), karbon dioksit üretimi (VCO_2) ve ilgili solunum parametre ölçümleri eş zamanlı gerçekleştirilen 12 derivasyonlu EKG kaydı, oksijen saturasyonu ve tekrarlanan kan basıncı ölçümleri eşliğinde ölçülmesini kapsamaktadır. Böylece KPET egzersiz tolerans kısıtlaması olan bir hastada, oksijenin atmosferik havadan mitokondriye transport sürecini değerlendiren ve bu süreçte bir aksama olup olmadığını tespit eden non invaziv bir yaklaşımdır. KPET böylece efor kısıtlamasında merkezi rol oynayan artan ihtiyaca paralel oksijen sunumunda artış sağlanamamasının akciğer hacim ve kapasitelerinden mi (obstrüktif veya restriktif akciğer hastalıkları), akciğerde olası bir problemden mi (pulmoner ödem v.b.), hematopoetik sistem (eritrosit sayısı, hemoglobin düzeyi, demir eksikliği anemisi v.b.), kardiyovasküler bir problemden mi (kapak hastalıkları, koroner hastalıklar, kalp yetmezliği v.b.), yoksa

sistemik metabolik bir kökenden mi (asit baz dengesi bozuklukları v.b.) kaynaklandığını hızlı ve doğru olarak tespit etmeye ve hastanın ilgili klinik branşlarca etkilenilen sisteme odaklanarak tedavi edilmesine karar vermede ayırıcı tanıya yardımcı olur. Sporcuların form durumlarını ve antrenmanın fayda düzeylerini tespit etmede, obezite tedavisinde de kullanılan KPET, ayrıca tedavi ve rehabilitasyon programlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde güvenilir bilgiler sağlar (129).

Bu test bağlamında değerlendirilen parametreler arasında oksijen alımı (VO_2 , maksimum/pik) önemli bir kriterdir. Normal VO_2 max değerleri yaş, cinsiyet vücut kitlesi, fiziksel aktivite düzeyi ve genetik faktörlerden etkilenir (130,131). Aralarında akciğer hastalıkları, hematolojik sistem hastalıkları, kas-iskelet hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkların da yer aldığı pek çok hastalık VO_2 maks/ VO_2 pik değerini etkiler. Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar ilk sırada olup; ankilozan spondilitin de aerobik kapasite ve VO_2 maks/pik değerlerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. (132-134).

Bu tez çalışması yukarıda bahsedilen literatürle uyumlu olarak düşük aerobik kapasite tespit etmiştir; bu değerlerde tedavi sonrasında iyileşme sağlanması tez çalışmasını özgün bulguları arasındadır. İlk ve tedavi sonrası değerlendirme dönemleri arasında hastaların rapor ettikleri egzersiz düzeyleri arasında fark olmadığından VO_2 değerinde tedavi sonrasında elde edilen iyileşme tedavinin hastaların aerobik kapasiteleri üzerine etkisini yansıtmaktadır.

Çalışmamızla objektif kanıt olarak hastaların aerobik kapasitesinde (VO_2 pik, ml/kg/dk, 21.2 ± 5.5 'den 24 ± 5.5 'e, $p=0.001$), tolere edebildikleri maksimum iş yükünde (Watt, 110.4 ± 34.8 'den 132.9 ± 37.2 'e, $p=0.0001$), egzersiz süresinde (16.3 ± 2.6 dakikadan 17.6 ± 2.9 dakikaya, $p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu kanıtlanmıştır. Literatürde bu yöntemle yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Anti-TNF α tedavilerin objektif olarak aerobik kapasiteyi artırdığını gösteren ilk çalışmadır.

Çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olması ve takip süresinin kısa olması limitasyonlarımız olarak düşünüyoruz. Daha çok denek ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; AS'li hastalarda anti-TNF α tedavisi inflamatuvar parametrelerde ve yaşam kalitesindeki olumlu etkinin yanı sıra hastanın kardiyopulmoner sağlık durumunu objektif olarak gösteren VO_2 pik, maksimum iş yükü ve egzersiz süresi gibi parametrelerde de kısa sürede anlamlı düzelme sağlamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastalığın başlangıç yaşını ve tanısız gecikme süresi diğer çalışmalara benzer olarak bulunmuştur.
2. SFT sonuçlarımız literatürdeki çalışmalara benzer olarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda FVC ve FEV1 değerlerinin düşük olmasına rağmen FEV1/FVC oranı etkilenmemiştir. Hasta grubunda tedavinin 4. ayında yapılan değerlendirmede tedavinin başlangıcına göre FVC ve FEV1 değerlerinde gelişme gözlenmemiştir.
3. AS'li hastalar ile sağlıklı bireyler arasında oksijen tüketimi, maksimum iş yükü, egzersiz süresi ve yedek kalp rezervi değerlerine bakıldığında, AS'li hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre aerobik kapasite ve iş yapabilme kapasiteleri belirgin olarak düşüktür.
4. AS'li hastalar tedavi öncesine göre 4. ayındaki BASDAİ, BASFI, BASMI, ASQoL, ESH ve CRP değerlerindeki düzelme ile klinik ve laboratuvar olarak anti-TNF α tedavisinden yarar görmüştür. Ayrıca aerobik kapasitesindeki, tolere edebildikleri maksimum iş yükündeki, egzersiz süresindeki gelişmeyle anti-TNF α tedavilerin yaşam kalitesi ve iş yapabilme üzerine olan etkinliği gözlenmiştir.
5. AS ile ilgili subjektif yakınmaları değerlendiren ölçeklerle yapılmış çalışmalar daha ön plandadır. 4 ay gibi kısa sürede anti-TNF α ilaçların etkilerini objektif olarak gösteren çalışmamıza ek olarak efor kapasitesini artırıp artırmadığı konusunda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. ÖZET

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Anti Tnf-Alfa Tedavisinin Egzersiz Kapasitesi Üzerine Etkisini İnceleyen Prospektif Klinik Çalışma

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS) tedavisinde kullanılan anti TNF- α ajanların hastalık aktivitesi üzerine olumlu etkileri iyi bilinmesine rağmen, bu ilaçların genel kardiyopulmoner sağlığı üzerine etkileri yeterince ortaya konmamıştır. Mevcut çalışma da bu ajanların kardiyopulmoner sağlık durumuna, aerobik egzersiz ve iş yapabilme kapasitesi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya kliniğimizde takip edilen modifiye New York kriterlerini karşılayan aktif hastalığı olan 28 hasta (19'u erkek) dahil edildi. Aynı sayıda yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş kontrol grubu alındı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek için; Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI), Bath AS metroloji indeksi (BASMI), Bath AS fonksiyonel indeksi (BASFI), AS yaşam kalitesi anketi (ASQoL), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) düzeyleri kullanıldı. Hastaların maksimal egzersiz kapasiteleri (maksimum/pik VO_2) kardiyopulmoner egzersiz testi (bisiklet ergometrisi ile şiddeti kademeli artan yüke karşı sabit hızda tükeninceye kadar egzersiz) ile belirlendi. Ölçümler tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayında tekrarlandı.

Bulgular: Yaş ortalaması 37 ± 9.1 yıl olan hastaların, hastalık süreleri 8.9 ± 7.6 yıldır. AS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla aerobik kapasitesi (sırasıyla, VO_{2pik} ; 21.2 ± 5.5 , 27.2 ± 6.6 ml/kg/dk, $p=0.001$), tolere edilebilen maksimum iş yükü (110.4 ± 34.8 , 153 ± 39.8 Watt $p=0.0001$) ve egzersiz süresi (16.3 ± 2.6 , 19.6 ± 2.9 dakika $p=0.0001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Hastaların 4.ay değerlendirmesinde aktivite parametre [BASDAI (6.1 ± 1.4 'den 2.9 ± 1.4 'e), BASMI (8.2 ± 2 den 6.9 ± 1.8 'e) BASFI (4.7 ± 2.7 'den 2.4 ± 2.4 'e), ASQOL (11.8 ± 4.6 'den 4.9 ± 4.2 'e), ESH (39.2 ± 23 'den 15.5 ± 13.7 'e) ve CRP (1.5 ± 1.1 den 0.5 ± 0.7 'e)] değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sağlandı ($p=0.0001$). Yanı sıra hastaların aerobik kapasitesinde (VO_{2pik} , 21.2 ± 5.5 'den 24 ± 5.5 'e, $p=0.001$), tolere edebildikleri maksimum iş yükünde (110.4 ± 34.8 'den 132.9 ± 37.2 'e, $p=0.0001$), egzersiz süresinde (16.3 ± 2.6

dakikadan 17.6 ± 2.9 dakikaya, $p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi.

Sonuç: AS'li hastalarda anti-TNF α tedavisi inflamatuvar parametrelerde ve yaşam kalitesindeki olumlu etkinin yanı sıra hastanın kardiyopulmoner sağlık durumunu objektif olarak gösteren VO 2 pik, maksimum iş yükü ve egzersiz süresi gibi parametrelerde de kısa sürede anlamlı düzelme sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, anti-TNF α tedavi, aerobik kapasite, iş yapabilme kapasitesi

8. SUMMARY

A Prospective Clinical Investigation Of The Effects Of Anti-Tnf Alpha Therapy On Exercise Capacity Of Patients With Ankylosing Spondylitis

Aim: Anti-TNF alpha inhibitors effectively reduce disease activity and symptoms in ankylosing spondylitis (AS), a chronic inflammatory disease with definite cardiovascular involvement, but their potential beneficial cardiovascular effects is not clear yet. We have investigated the effects of anti-TNF alpha therapy on cardiorespiratory fitness and physical functional capacity in patients with AS.

Methods: Twenty-eight (19 male) AS patients fulfilling the modified New York criteria with active disease state were consecutively enrolled. Control group consisted of age, gender and body mass index-matched healthy individuals. The clinical and laboratory data were obtained through; Bath AS Disease Activity Index (BASDAI), Bath AS metrology Index (BASMI), Bath AS Functional Index (BASFI), AS Quality of Life Index (ASQoL), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP). Physical working capacity (maximum power output) and aerobic exercise capacity (maximum/peak VO_2) of the participants were determined by cardiopulmonary exercise test (incremental cycle ergometer test till volitional exhaustion at constant speed of 60 RPM). Measurements were obtained before and 4 months after initiation of the therapy.

Results: The mean age of the patients was 37 ± 9.1 years and the mean disease duration was 8.9 ± 7.6 years. The AS patients compared to the controls had significantly lower aerobic exercise capacity (VO_2 peak: 21.2 ± 5.5 vs. 27.2 ± 6.6 ml/kg/min, $p=0.001$), maximum power output (110.4 ± 34.8 vs. 153 ± 39.8 Watt, $p=0.0001$) and exercise duration (16.3 ± 2.6 , 19.6 ± 2.9 min, $p=0.0001$). When the AS patients were re-evaluated at 4th month of treatment they had significantly improved disease activity and laboratory parameters compared to respective initial values [BASDAI (6.1 ± 1.4 vs. 2.9 ± 1.4), BASMI (8.2 ± 2 vs. 6.9 ± 1.8) BASFI (4.7 ± 2.7 vs. 2.4 ± 2.4), ASQOL (11.8 ± 4.6 vs. 4.9 ± 4.2), ESR (39.2 ± 23 vs. 15.5 ± 13.7) and CRP (1.5 ± 1.1 vs. 0.5 ± 0.7)] ($p=0.0001$). Significant improvement was also obtained in patients aerobic capacity (VO_2 peak, 21.2 ± 5.5 vs. 24 ± 5.5 , $p=0.001$), maximum

power output (110.4 ± 34.8 vs. 132.9 ± 37.2 W, $p=0.0001$), exercise duration (16.3 ± 2.6 vs. 17.6 ± 2.9 min, $p=0.001$) after the treatment.

Conclusion: Results from this study indicates that in addition to the inflammatory parameters and quality of life index short term anti-TNF α therapy provides significant improvement in cardiopulmonary health status as objectively reflected by peak VO $_2$, maximum work rate and exercise duration.

Key Words: Ankylosing spondylitis, anti-TNF α therapy, aerobic capacity, physical functional capacity.

9. KAYNAKLAR

1. Gran JT, Husby G: Ankylosing spondylitis in women. *Semin Arthritis Rheum.*19:303-312,1990.
2. Miller JM, Sproule BJ. Pulmonary function in ankylosing spondylitis. *Am Rev Respir Dis.* 90:376-82,1964
3. Falkenbach A, Curda B. Symptoms, effects on quality of life, judgement and expectations of treatment in active ankylosing spondylitis: the patient's view. *Rehabilitation (Stuttg).* 40: 275-9,2001.
4. Şendur F, Karadağ F, Çildağ O, Başar A, Yıldırım T. Ankilozan spondilitli olgularda akciğer tutulumunun akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile araştırılması. *Tur Toraks Der,* 2: 50-2,2001.
5. Vander Esch M, Van't Hul AJ, Heijmans M, Dekker J. Respiratory muscle performance as a possible determinant of exercise capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Aust J Phys,* 50:41-5,2004.
6. Maxime Dougados, Dominique Baeten. Spondyloarthritis. *Lancet.* 377: 2127–37,2011.
7. Sieper J, Braun J: Ankylosing spondylitis. *Current medicine group.* London, 2009.
8. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist,* 24(1):60-9,1980.
9. Gran JT, Husby G: Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, eds. *Rheumatology.* Mosby, Philadelphia,2003, pp.1153-1159.
10. Gran JT, Husby G: Ankylosing spondylitis: Prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed.) *Rheumatology.* Mosby, Barcelona, 1998, S.6-15.1-6.
11. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J.:Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol,* 20:401-17,2006.
12. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007Apr 21;369(9570):1379-90.
13. Mielants H, Veys EM, Goemaere S:Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospectivestudy. *J Rheum,* 18(10):1542-51,1991.

14. Buxbaum J. Therapy for the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 4(4):500-6,1992
15. Arnett FC. Ankylosing Spondylitis. Koopman WJ(Ed) *Arthritis and Allied conditions. A textbook of Rheumatology*. Williams&Wilkins, Pennsylvania, 1997, pp.1197-1208.
16. Ebringer A, Ghuloom M Ankylosing spondylitis, HLA-B27, and klebsiella: cross reactivity and antibody studies. *Ann Rheum Dis*. 45(8):703-4,1986.
17. Vernon-Roberts B.:Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003, pp.1205-1210.
18. Ball J:Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 30:213,1971.
19. Salonen DC, Brower AC.:Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003, pp.1193-1204.
20. Bollow M, Fischer T, Reissbauer H: Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophage predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*, 59(2):135-40,2000.
21. Kabasakal Y.:Ankilozan spondilit. Gümüüşdüş G, Doğanavşargil E (Editörler). *Klinik Romatoloji*. Deniz matbaası, İstanbul, 1999, s.445-53.
22. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J. et al New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*, 68(6):784-8,2009.
23. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Listing J. : Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*, 54(2):569-78,2006.
24. Khan MA.: Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*, Third edition vol. 2, Edinburg, Mosby, Elsevier Limited, 2003, pp.1161-1181.
25. Van der linden S, Van der Heijde D, Juergen B. : Ankylosing Spondylitis. In: Ruddy S,Harris E, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M (Eds.). *Kelly's textbook of Rheumatology*. Seventh edition. Elsevier saunders, Philadelphia, 2005, pp. 1125-1141.
26. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü: Hareket sistemi hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1997, s.53-108.

27. Rosenbaum JT, Smith JR.: Management of Uveitis. *Arthritis Rheum*, 46(2):309-18, 2002.
28. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M et al Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol*, 71(15):1337-40,1993.
29. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*, 127(8 Pt 1):621-9. Review,1997.
30. Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol*, 36(6):677-82,1997.
31. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*, 23(2):123-8,2004.
32. Şenel K, Erdal A.: Ankilozan Spondilit. Göksoy T (Editör). Romatizmal Hastalıkların tanı ve tedavisi, Yüce Dağıtım, İstanbul, 2002, s. 622-36
33. Russel AS. : Pulmonary fibrosis in ankylosing spondylitis. In: Klippel JH and Dieppe PA (Eds.). *Rheumatology*. İkinci baskı, London, 1998, pp. 20-24.
34. Khan MA. Ankilosing spondylitis. In. Klippel JH, ed. *Primer on rheumatic diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997, pp. 189-193
35. Weisman M.H, Reveille J.R, Van der Heijde D; Ankilozan spondilit ve Spondilartropatiler. Veri medikal yayıncılık, 2008.
36. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: Romatoloji. Dördüncü baskı. Rotatıp Kitabevi, Ankara, 2011, s. 1110-65.
37. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997: 969-982.
38. Ryall NH, Hellivvell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation*. 10(3): 265-301,1998.
39. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol*, 21:1694-98,1994.
40. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*, 11(4):244-50,1999.
41. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*, 26:966-70,1999.

42. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*, 48:218-24,2007.
43. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 68:777-83,2009.
44. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 26:211-5,2007.
45. 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*, 62:1128-32,2003.
46. Resnick D, Niwayama G. Ankylosing spondylitis; Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. WB Saunders, Philadelphia, 1981, pp.1040-102.
47. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV et al. Magnetic resonance imaging of sakroiliitis in early seronegative spondyloartropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. *Rheumatology (Oxford)*, 43:234-7, 2004.
48. Arasil T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, (Ed) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Günes Kitapevi, Ankara, 2000, s.1577-91,
49. Aufdermaur M: Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 48:628-31,1989.
50. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis-a controlled study. *Br J Rheumatol*, 35:660-663,1996.
51. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al.: The Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 68 Suppl 2:ii1-44,2009.
52. Song IH, Sieper J, Rudwaleit M: Diagnosing early ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*, 9(5):367-74,2007.
53. Doğanavşargil E. : Spondilartritler. Karaaslan Y (Editör). *Klinik Romatoloji*. Hekimler yayın birliği, Ankara, 1996, s.175-97.
54. Khan MA.: Ankylosing Spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dippe PA (eds) *Rheumatology 2 th edition*. Mosby, London, 1998, pp.161-210.

55. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 70:896-904,2011.
56. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*, 15:229-38,2012.
57. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 61(Suppl III); 40-50,2002.
58. Paulus HE. FDA arthritis advisory committee: serious gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etc. *Arthritis Rheum*, 31: 1450-1,1988.
59. Coles LS, Fries JF, Kraines RG, Roth SH. From experimental to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 74:820-8,1983.
60. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*, 35:767-70,1996.
61. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al: No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*, 66(3):419-21,2007.
62. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT: Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 4(6):413-22, 2012.
63. Crew MD, Effros RB, Walford RL, et al Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF-alpha gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res*, 18(4):219-25,1998.
64. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*, 346(18):1349-56,2002.
65. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*, 44(9):2112-7,2001.
66. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR, van den Bosch F, de Vlam K, Geusens P, Gaston H, Schewe S, Appelboom T, Emery P, Dougados M, Leirisalo-Repo M, Breban M, Listing J, Braun J. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*, 29(4):672-80,2011.

67. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al.: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 52(2):582-91,2005.
68. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. *Kelley's Textbook of Rheumatology* (çeviri ed: T. Arasil). Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, s.123.
69. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL: Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 71(5):700-6,2012.
70. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis&Rheumatism*, 58(11):3402-12,2008.
71. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D: Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*, 63(9):1041-5,2004.
72. Her M, Kavanaugh A: Treatment of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Curr Opin Rheumatol*. 25(4):455-9,2013.
73. Khan MA. Ankylosing spondylitis. Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. Mosby, St. Louis, 1994; 25.1-10.
74. Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course and extra-articular features of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 11: 235-237,1999.
75. Van Echteld I, Cieza A, Boonen A, Stucki G ve ark. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol*, 33(12):2475-83,2006.
76. Michael M. Ward: Ankilozan spondilit ve spondilartropatiler, sosyal ve ekonomik sonuçları (Çev. Ersoy Y ve Altay Z) *Veri Medikal Yayıncılık*, 2008, s.214-224,
77. Saryal SB, Akkoca Ö. Solunum fonksiyon testler. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G, ed. *Temel İç Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, s.423-7.
78. Selçuk T. Solunum fonksiyon testleri. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000, s.624-6.
79. Balady JG, Berra KA, Golding LA, Gordon NF, Mahler DA, Myers JN, Sheldahi LM. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Pennsylvania: Lipincott Williams Wilkins, 2000.

80. Bölükbaşı N. Kardiyovasküler fonksiyon testleri. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 627-41 70.
81. Moldover JR, Bartels MN. Cardiac rehabilitation. In: Braddom RL (ed): Physical medicine and rehabilitation. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, pp. 665-86.
82. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. *Circulation*, 91:912-21,1995.
83. Fardy PS, Yanowitz FG. Cardiac rehabilitation, adult fitness and exercise testing. Baltimore, Williams Wilkins, 1995.
84. Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis*, 31:1-8,1972.
85. Moncur C: Ankylosing Spondylitis Measures. *Arthritis Rheum*, 49(5):197-209,2003.
86. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 21:2286-91,1994.
87. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in AS: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*, 21:2281-5,1994.
88. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 62(1):20-6,2003.
89. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4th ed. Philadelphia, 2005, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.
90. Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wasserman K. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol*, 50:217-221,1981.
91. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*, 29(1):185-209,2007.
92. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust*. 164: 282-84,1996.
93. Rudwaleit M, Van der Heijde, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*, 63:535-43,2004.
94. Hamilton L, Gilbert A, Skerrett J, Dickinson S, Gaffney K. Services for people with ankylosing spondylitis in the UK--a survey of rheumatologists and patients. *Rheumatology (Oxford)*, 50(11):1991-8,2011.

95. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*, 12(4):239-47,2000.
96. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol*. 27(1):94-100, 2000.
97. Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)*, 43(5):615-8,2004.
98. Bodur H, Ataman S, et al Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği [TRASD] (Turkish League Against Rheumatism) Ankylosing Spondylitis [AS] Study Group. *Rheumatol Int*, 32(1):169-76,2012.
99. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Kamanli A. et al Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 36(12):2830-3,2009.
100. Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*, 78:24-31,2006.
101. Feltelius N, Hedenström H, Hillerdal G, Hällgren R. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 45(9):736-40,1986.
102. Franssen MJ, van Herwaarden CL, van de Putte LB, Gribnau FW. Lung function in patients with ankylosing spondylitis. A study of the influence of disease activity and treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*, 13(5):936-40,1986.
103. Seçkin Ü, Bölükbaşı N, Gürsel G, Eröz S, Sepici V, Ekim N. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 18:503-6,2000.
104. Dincer U, Cakar E, Kıralp MZ, Bozkanat E, Kılac H, Dursun H. Pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med*, 212: 423-30,2007.
105. Kaya T, Karatepe G, Günaydın R, Günaydın R, Ürper S. Ankilozan spondilitli olgularda hastalık aktivitesinin fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini belirlemedeki rolü. *Romatizma*, 21:9-12, 2006.
106. Davis J, Van der Hejde D, Dougadas M, Woolley J.M. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 53(4): 494-501, 2005.
107. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum*, 53(1):5-11, 2005.

108. van Tubergen A, Coenen J et al Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum*, 47(1):8-16,2002.
109. Turan Y, Duruöz MT et al Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 27(9):847-52,2007.
110. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, et al Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*, 20(4):543-9,2011.
111. Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, Kiralp MZ, Durmus O, Ozgöl A. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol*, 28(11):1309-14,2009.
112. Gurcay E, Yuzer S, Eksioğlu E, et al. Stranger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality. *Clin Rheumatol*, 27:913-7,2008.
113. Sarı H, Çakmak B, Can G. Ankilozan spondilitte fizik tedavi ajanlarının yaşam kalitesi ve emosyonel durum üzerine etkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 49:8-12,2003.
114. Braun J, Brandt J, Listing J. et al Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 359(9313):1187-93,2002.
115. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*, 67(3):340-5,2008.
116. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*, 46(9):1450-3,2007.
117. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 63(12):1594-600, 2004.
118. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Arthritis Rheum*, 48(11):3230-6,2003.
119. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*, 54(2):678-81,2006.
120. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ATLAS Study Group. Arthritis Rheum*, 54(7):2136-46, 2006.

121. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*, 59(2):234-40,2008.
122. Wordsworth BP, Mowat AG. A review of 100 patients with ankylosing spondylitis with particular reference to socio-economic effects. *Br J Rheumatol*. 25(2):175-80,1986.
123. Urbánek T, Sitajová H, Hudáková G. Problems of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients in their labor and life environments. *Czech Med*, 7(2):78-89,1984.
124. Ward MM, Kuzis S. Risk factors for work disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 28(2):315-21,2001.
125. Boonen A, van der Heijde D et al Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries., *Ann Rheum Dis*. 61(5):429-37,2002.
126. Boonen A, Chorus A, Miedema H et al Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis*, 60(4):353-8,2001.
127. Esmailzadeh S, Şen E, Rezvani A, et al Ankilozan Spondilitli hastalarda aksiyel mobilite, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinin iş günü kaybı ve presentizm üzerindeki etkileri. TRASD 2013 Poster.
128. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Care Med*. 167:211–277,2003.
129. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med*, 26 (Suppl 1):S49–55,2005.
130. Day JR, Rossiter HB, Coats EM, Skasick A, Whipp BJ. The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol*, 95:1901–1907,2003.
131. Betik AC, Hepple RT. Determinants of VO₂max decline with aging: an integrated perspective. *Appl Physiol Nutr Metab*. 33:130–140,2008.
132. Ades PA, Savage PD, Brawner CA, Lyon CE, Ehrman JK, Bunn JY, et al. Aerobic capacity in patients entering cardiac rehabilitation. *Circulation*, 113:2706–2712,2006.
133. Halvorsen S, Vøllestad NK, Fongen C, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Dagfinrud H. Physical fitness in patients with ankylosing spondylitis: comparison with population controls. *Phys Ther*, 92(2):298-309,2012.

134. Elliott CG, Hill TR, Adams TE, Crapo RO, Nietrzeba RM, Gardner RM. Exercise performance of subjects with ankylosing spondylitis and limited chest expansion. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 21:363-8,1985.

10. EKLER

Ek- 1

Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI)

	1	2	3
Tragus-duvar mesafesi	<15	15-30	>30
Lomber fleksiyon	>4	2-4	<2
Servikal rotasyon	>70	20-70	<20
İntermalleolar mesafe	>10	5-10	<5
Lomber lateral fleksiyon	>100	70-100	<70
Toplam Skor			

EK- 2

Adı-Soyadı:

Tarih:

Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI)

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

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

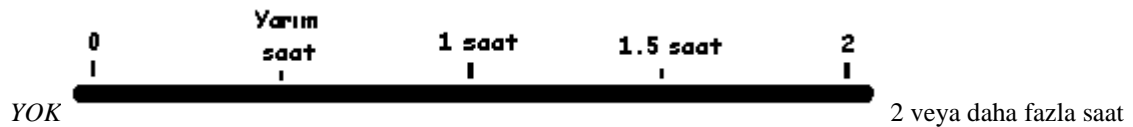
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



TOPLAM : I_I_I , I_I_I

EK- 3

Adı-Soyadı:

Tarih:

Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (BASFI)

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

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

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

TOPLAM: I _ I _ I , I _ I

EK- 4

Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi (ASQoL)

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

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