

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**ANKİLOZAN SPONDİLİT İLE VEGF (VASKÜLER
ENDOTELİAL GROWTH FAKTÖR), IL-6 (İNERLÖKİN-6)
GEN POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Altınay FIRAT

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Tuncay DURUÖZ

Manisa, 2008

Tezimin planlanması ve sonuçlandırılmasında olduğu kadar asistanlık eğitimimde de önemli yeri olan Doç. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz'e teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bilgi ve birikimlerini bizlere aktaran, yardımlarını esirgemeyen hocalarım; Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu, Doç. Dr. Zeliha Ünlü, Doç. Dr. Canan Tıkız'a, tezimin laboratuvar aşamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Sırrı Çam'a, rotasyon eğitimlerim sırasında yakın desteklerini gördüğüm Nöroloji Anabilim Dalı, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Dahiliye Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma, tüm fizyoterapist, hemşire ve klinik personeline teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Beni yetiştiren, maddi ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim aileme, eşim ve oğluma en içten sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Dr. Altınay Fırat

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
1. Spondiloartropatiler ve Ankilozan Spondilit	4
2. Ankilozan Spondilitin Sınıflama Kriterleri	5
3. Ankilozan Spondilitin epidemiyolojisi	8
4. Ankilozan spondilitin Klinik bulguları	8
5. Ankilozan spondilitte klinik ve fonksiyonel değerlendirme	9
6. Ankilozan spondilitte laboratuvar değerlendirme	11
7. Ankilozan spondilitte görüntüleme yöntemleri	12
8. Ankilozan spondilitte ayırıcı tanı	13
9. Ankilozan spondilitte prognoz	13
10. Ankilozan spondilitte tedavi	14
11. Ankilozan Spondilit ve genetik	17
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA	36
VI. SONUÇ	40
VII. ÖZET	41
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	43
IX. EKLER	45
X. KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	:Ankilozan Spondilitte Değerlendirme alışma Grubu (Assesments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group)
ASQoL	: Ankylosing Spondylitis Quality of Life (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Formu)
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi)
BASRI	: Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index (Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
DFI	: Dougados Functionel Index (Dougados Fonksiyonel İndeksi)
DISH	: Diffüz İdiopatik Skletal Hiperosteoz
EDASMI	: Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Edmonton Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi)
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	: Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)
IL	: İnterlökin
MHC	: Major histocompatibility antigens (Major Doku Uyumluluk Antijenleri)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SS:	:Standart Sapma

VAS : Visual Analog Scale (Görsel Analog Skala)
VEGF :Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)
USG : Ultrasonografi

I. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), sinovit ve entesit ile karakterize, spinal ve periferik oligoartiküler tutulumun görüldüğü ve genetik yatkınlığın söz konusu olduğu romatizmal bir hastalıktır. AS'de etkilenen yapılar eklem kapsülleri, ligamantöz yapılar, özellikle intervertebral diskler, manibriosternal eklemler ve simfisis pubis olmak üzere kartilajinöz yapılar, omurlar, iliak kanatlar, trokanterler, patella, kalkaneus öncelikli olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entesis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyasıdır. Ligamantöz yapılarda ve entesis noktalarından başlayan inflamasyon (entesitis), kemik dokusu oluşumu ile sonuçlanır (1,2).

Etiyopatogenezinde HLA-B27 başta olmak üzere çok sayıda HLA ve HLA dışı genler rol oynar. HLA-B27'nin patogenezdeki rolü ile ilgili hipotezler artritogenik peptidlerin sitotoksik T hücrelerine sunulması, T hücrelerine sunulan peptidlerin HLA-B27'den kaynaklanan bölümünün artritogenik olması ve B27 molekülünün özgül biyolojik özelliklerine bağlı inflamasyon olarak özetlenebilir. Ayrıca patogenezde intestinal bakterilerin yol açtığı kronik inflamasyon ve sitokinlerin katkısı olduğu düşünülmektedir.

Uzun dönemde önemli ölçüde yeti yitimine yol açan kronik romatizmal hastalıklardan biri olan AS'de hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları nesnel ve standart bir biçimde yapmak önemlidir. İnflamasyon bulguları olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein izlemde değerli olabilir ancak omurga ve periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişirken, hastalığın durumunu ve şiddetini tanımlamada yetersiz kalır. Bu nedenle modifiye Schober, göğüs ekspansiyonu, oksiput-duvar mesafesi gibi klinik ölçümler yanında, hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve hastalığa özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Tanı ve izlemde direkt radyografiden yararlanılmaya devam edilmektedir. Ayrıca özellikle erken dönemde sakroiliak eklemdaki inflamasyonun görüntülenmesine olanak veren manyetik rezonans görüntüleme (STIR: short tau inversion recovery) tanı algoritması içinde yerini almaya başlamıştır (3).

HLA-B27 AS'nin total genetik riskinin %16'sı ile 50'sini oluşturmaktadır. Yine de hastalıkla ilgili olduğu düşünülen başka genler kanıtlanamamıştır. Olası potansiyel genler MHC (HLA classII, LMP, TAP, TNF-alfa, MICA) ve nonMHC (IL-1RA, IL-6, IL-10 ve CYP2D6) genleridir (4,5).

Anjiogenezis sinoviyal membran vaskülaritesinde ve artmış kemik formasyonunda önemli rol oynar. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), özellikle AS patofizyolojisinde yer alan artmış TNF-alfa seviyeleri ve hipoksi ile indüklenmektedir. Spondiloartropatili ve AS'li hastalarda potent anjiogenetik bir faktör olan VEGF'nin serum seviyeleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Elde edilen bu veri hastalığın aktivitesinde ve patofizyolojisinde anjiogenezisin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (6). Yapılan başka bir araştırmada VEGF gen poliformizmi ve haplotip çalışmaları ile AS'li hastalarda hastalık aktivitesiyle bağlantı bulunmuştur ve AS hastalarında hastalık aktivitesinin ciddi seyretmesine neden olduğu öne sürülmüştür (7). Anjiogenezise engel olabilecek uygulamalar spondiloartropatilerin tedavisi için yeni ufuklar açacaktır.

Sitokinler, inflamatuvar yanıtta rol oynayan ve spesifik immun reaksiyonlarda immun sistem hücreleri arasındaki etkileşimi sağlayan çözünebilir proteinlerdir. Bal ve ark. yaptıkları çalışmada IL-1 β , sIL-2R, IL-6 VE TNF-alfa serum düzeylerini AS ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Sadece IL-1 β seviyesi AS'li hastalarda yüksek bulunmamıştır. CRP ve IL-6 seviyeleri ile eritrosit sedimentasyon hızı ve sIL-2R, IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu araştırmaya göre IL-2, IL-6 ve TNF-alfanın AS immunopatogenezinde rol oynadığı düşünülerek bu sitokinlerin tanı, hastalık aktivite parametresi ve tedavi izleminde kullanılabileceği öne sürülmüştür (8).

Tartışılan bu genlerin hastalık patogeneziyle olası ilişkinin kanıtlanması durumunda, hastalığın erken dönemlerinde tanı koymak, hastalık aktivitesini belirleyebilmek, aile taraması ile olası riskleri önceden tespit edebilmek mümkün olabilecektir. Yine hastalık aktivitesiyle ilişkisinin kanıtlanması durumunda erken dönemde hastalığın ilerlemesini durdurabilecek daha agresif tedavi modellerini uygulamak mümkün olabilecektir. AS'de kullanılan tedaviler antiinflamatuvar ajanlar olup henüz tam remisyona sağlayıcı tedavi bulunmamaktadır. Bu yüzden hastalığın genetik yatkınlığı ve olası risk faktörlerinin saptanması erken dönemde tedaviye başlanmasına sebep olacağından hastalık nedeniyle oluşan kalıcı deformite ve sakatlıkların önlenmesi açısından önem teşkil etmektedir.

Bu çalışmada AS'li hastalarda IL-6 ve VEGF polimorfizminin belirlenmesi ve bunun laboratuvar, klinik ve radyolojik parametrelerle olası ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Spondiloartropatiler ve Ankilozan Spondilit:

Spondiloartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokartilajenöz dokuları etkileyen, sakroiliyak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur (9).

Spondiloartropatiler içinde yer alan hastalıklar ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit, sınıflandırılmayan spondiloartropatiler ve enteropatik artritir. SAPHO sendromunun da (sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis, osteoitis) spondiloartritlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ankilozan spondilit bu hastalıkların prototipidir. (10).

Reaktif artrit (ReA), vücudun başka yerinde olan bir enfeksiyona sekonder oluşan akut nonpürülan artritini işaret eder. Son yıllarda, başlıca enterik veya ürogenital enfeksiyonları takip eden ve HLA-B27'ye sahip bireylerde olan spondiloartropatileri işaret etmek için kullanılmaktadır (2).

Psöriatik artrit (PsA), karakteristik olarak psöriazisli hastalarda görülen inflamatuvar artritir. PsA sıklıkla elin distal interfalangeal eklemlerini ve vertebra ile sakroiliak eklemleri tutar. Psöriazis olgularının %60'ında artrit öncesi dönemde görülebilmeye rağmen artrit sonrası bir dönemde de ortaya çıkabilir (2).

Bazı hastalar spondiloartritlerin sınıflama kriterlerine uygun klinik tablo göstermesine karşın hiçbir alt gruba dahil olmamaktadır. Bu hastalar sınıflandırılmayan spondiloartrit grubuna girerler ve AMOR veya ESSG kriterlerine göre spondiloartrit olarak tanımlanırlar (2).

Enteropatik artritlerde artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı birlikte görülür. Spondiloartropatinin klasik özelliklerinin yanında ülseratif kolit veya Crohn hastalığı birlikteliği görülür. Artrit inflamatuvar barsak hastalığından

bağımsız seyir gösterebildiği gibi barsak hastalığının aktivitesi ile paralel de seyredebilir (2).

Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteoitisten oluşan SAPHO sendromu cilt ve kas iskelet sistemi bulguları ile karakterizedir. Dermatolojik bulgular; palmoplantar püstülozis, akne fulminans ve hidradenitis süpürotivdan oluşur. Başlıca kas iskelet sistemi bulguları, sternoklavikular ve vertebral hiperostozis, kronik tekrarlayan osteomyelit odakları ve ara sıra görülen periferik artriti içermektedir (2).

Spondiloartropati tanısı Amor sınıflama kriterleri (Ek-1) ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu- ASÇG (European Spondyloarthropathy Study Group- ESSG) sınıflama kriterleriyle (Ek-2) değerlendirilir (9-13).

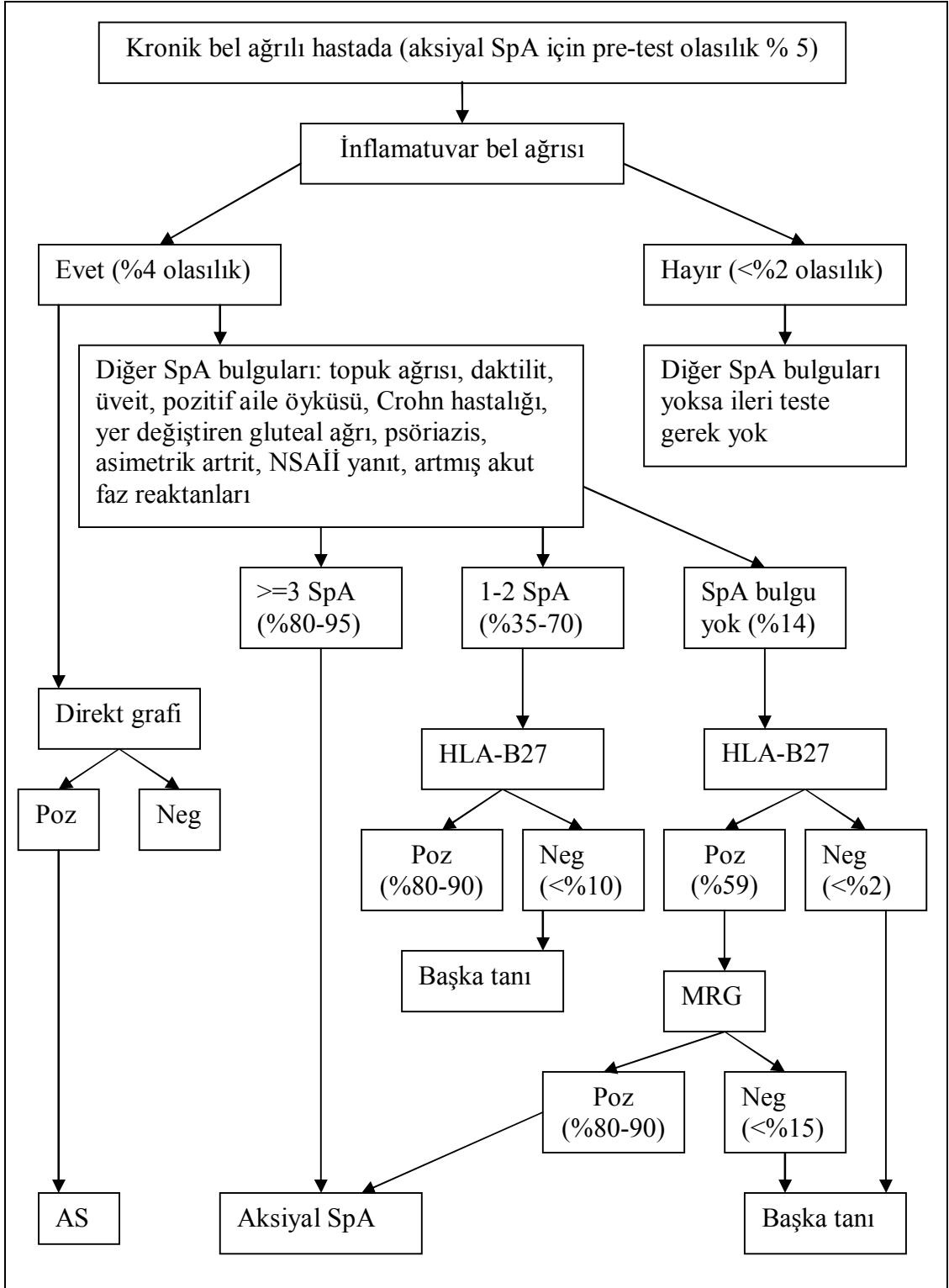
2. Ankilozan Spondilitin Sınıflama Kriterleri:

AS'nin sınıflaması için ilk kriter seti 1961 yılında Roma'da Romatolojik hastalıklar konferansında geliştirilmiştir. Sakroileitin röntgenografik kanıtların varlığının gerektiği 1961 yılında New York kriterlerinin gelişimine yol açmıştır. Günümüzde halen 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri (Tablo 1) kullanılmaktadır. New York kriterlerinin duyarlılığı hastalık süresine paralel olarak artmaktadır. Bu kriterler sınıflandırılmayan, hafif veya erken spondiloartropati formlarını tanımada yeterli bulunmamaktadır. Bu amaçla erken hastalık için tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar ASAS grubu tarafından devam etmektedir (9,14).

Tablo 1 AS için Modifiye New York sınıflama Kriteri
A. Klinik kriterler
1. Egzersiz ile düzelen fakat dinlenmeyle hafiflemeyen en az 3 ay süren inflamatuvar bel ağrısı ve tutukluk
2. Lomber omurganın sagittal (yanlara) ve frontal (ön ve arka) düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere nispeten azalma
B. Radyolojik kriterler
1. İki taraflı 2. derece sakroileit
2. Tek taraflı 3. ya da 4. derece sakroileit
Kesin AS, 1 radyolojik ve 1 klinik kriter bulunması
Olası AS, 3 klinik kriter veya klinik kriter olmaksızın 1 radyolojik kriter olması

“Karar ağacı” temeline dayanan yeni ve ilginç bir yaklaşım Rudwaleit ve ark. tarafından 2004 yılında hekimlere aksiyal SpA’nin erken tanısında yardımcı olmak amacıyla önerilmiştir (Şekil 1). Bu kriterlere göre sonuçlar aksiyal tutulumlu spondiloartrit için olasılık yüzdeleri şeklinde ifade edilmektedir. Aksiyal SpA’nin kesin olarak düşünüldüğü oran için %90’ın üstü gerekir. Eğer olasılık %80 ile 90 arasında ise tanı yüksek olası şeklinde düşünülür (13).

Şekil 1: Aksiyal spondiloartrit için karar ağacı



Poz: Pozitif **Neg:** Negatif

3. Ankilozan Spondilitin epidemiyolojisi:

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda AS'li hastalarda belirgin erkek üstünlüğü görülmektedir. Yeni çalışmalarda bu oranın daha da düşük olduğu gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı 2-3/1 (15).

AS genellikle 2. ve 3. dekadlarda başlar. 15 yaş altında başlangıç % 4, 15-40 yaş arası % 90 ve 40 yaş üstü %6 olarak bildirilmektedir.(16).

ABD nüfus verilerine göre AS prevalansı %0,1-0.12 'dir. Ege Bölgesinde yapılan bir çalışmada prevalans %0.49 olarak bulunmuştur (17).

4. Ankilozan spondilitin Klinik bulguları:

Klinik bulguları iskelet bulguları ve iskelet dışı bulgular olarak ayırabiliriz. İskelet bulguları, omurgada yaygın inflamatuvar ve dejeneratif tutulum, inflamatuvar bel ağrısı, omurgada sabah tutukluğu, göğüs kafesi ağrısı, entezis noktalarında hassasiyet ve eklem yakınmalarıdır. Yorgunluk, kilo kaybı ve hafif dereceli ateş gibi yapısal belirtiler sık oluşur. İskelet dışı bulgular ise göz, kardiovasküler, pulmoner, nörolojik, renal sistem tutulumlarından ve osteoporozdan oluşur.

AS'de bel ağrısı inflamatuvar niteliktedir. 40 yaş altında başlangıç gösteren, sinsi, sabah tutukluğunun eşlik ettiği, egzersiz ile düzelen, en az 3 aydır var olan ağrı şeklindedir. Hastalığın erken evresinde ağrı derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir. Tipik olarak bir yandan diğer yana geçebilir.

Ardışık torakal omurga tutulması (Kostovertebral ve kostotransvers eklemler), kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entesopati oluşması ile birlikte bazen plörotik olarak karakterize edilen göğüs ağrısı gelişebilir.

Belirli yerlerde eklem dışı duyarlılık bazı hastalarda önde giden bulgudur. Yaygın olarak görülen duyarlı yerler kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliyak kristalar, trokanterler, iskiyal tüberositalar veya topuklardır.

AS'de en sık tutulan eklemler kök eklemlerdir. Omuz ve kalça sıkça tutulan eklemler olup hastaların %35'inde hastalığın bir evresinde görüldüğü belirlenmiştir.

Akut anterior üveit veya iridosiklit AS'nin en sık görülen iskelet dışı bulgusudur. Eklem hastalığı aktivitesi ile ilişkisi yoktur. Görme bozukluğu, gözde kızarıklık, ağrı, yaşarma ve fotofobi oluşur. Akut anterior üveit gelişenlerin AS için daha yüksek risk altında oldukları gözükmemektedir. HLA-B27 pozitif olanlarda daha sık görülür.

Kardiyak tutulumun bulguları assendan aortitis, aort kapak yetmezliği, ileti anormallikleri, kardiyomegali ve perikardittir. Aort yetmezliği ve kardiyak ileti bozuklukları periferik eklem tutulumu olan hastalarda iki kat daha sık oluşur.

Akciğer tutulumu nadir ve geç bir bulgudur. Akciğer üst loblarının ilerleyen fibrozisi şeklindedir. Pulmoner ventilasyon genelde korunur. Diyafram katkısının artması torakal eklemlerin tutulumuna bağlı artan göğüs duvarı sertliğini kompanse eder.

Nörolojik komplikasyonlar kırığa, instabiliteye, basıya veya inflamasyona bağlıdır. Küçük travmalar spinal kırığa neden olabilir. En sık etkilenen yerler C5-6 ve C6-7 düzeyleridir. Atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir. Periferik eklem tutulumu olanlarda daha siktir. Lumbosakral köklerin tutulumuna bağlı kauda ekuina sendromu da görülebilen ciddi komplikasyonlardandır.

IgA nefropatisi pek çok hastada bildirilmiştir. Artmış IgA düzeyleri mikroskopik hematüri ve proteinüri görülür. Nadir bir komplikasyon olarak amiloidozis de görülebilir.

Gastrointestinal sistemde Proksimal kolon ve terminal ileumda makroskopik ve mikroskopik inflamasyon %60 hastada ile kolonoskopi ile gösterilmiştir.

Hastalığın erken evrelerinde bile osteopeni görülür. Torakal omurlarda oluşan osteoporoz torakal disklerde kamalaşma ile birlikte omurganın hiperkifozuna katkıda bulunur. Erken ve geç hastalık evrelerinde kemik yoğunluğu ve gerçek kırık riski ile komplikasyon oranının daha ileri düzeyde değerlendirilmesi, hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmesi gereklidir (2,9,10).

5. Ankilozan spondilitte klinik ve fonksiyonel değerlendirme:

Erken tanı için ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk patolojik fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemden hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır. Özellikle kalça ve omuz eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir.

Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle servikal ve lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Servikal ve torakal tutulum nedeniyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir. Bu tipik deformiteler genelde 10 yıl veya daha uzun süreli hastalık sonrası gelişir (9).

Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenir. Normal değerler yaş ve cinse göre değişirler, ancak genç erişkinlerde 5 cm'nin altı genel olarak patolojik olarak kabul edilir (10). Yaş ve cinsiyete göre değişen göğüs ekspansiyon ölçümleri tablo 2'de verilmiştir (18,19).

Tablo 2: Göğüs ekspansiyon ölçümleri

Yaş	Cinsiyet	
	Erkek (cm)	Kadın (cm)
18-24	7	5,5
23-34	7,5	5,5
35-44	6,5	4,5
45-54	6,0	5,0
55-64	5,5	4,0
65-74	4	4,0
75 ve üstü	3	2,5

Entesitlerin muayenesinde iskial tuberosite, büyük trokanter, spinöz prosesler, kostokondral ve manibriosternal birleşim, iliak krista, asil tendonu, ve plantar fascia palpe edilmelidir. Entesitlerin muayenesinde MEI (Mander entheses Index) ve MASSES (Maastricht AS Entesit Skoru) kullanılabilir (2).

Hastaların metrolojik değerlendirmesinde Maksymowych ve arkadaşlarının geliştirdiği Edmonton Ankylosing Metrology Index (EDASMI) (Ek-3) ve Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) (Ek-4) de kullanılabilir. EDASMI hastaların tedaviye yanıtını takip etmekte kullanılan, spinal, göğüs ve kalça mobilitesini ölçen dört basit parametreden oluşur. Bu parametreler, servikal rotasyon ölçümü, göğüs ekspansiyonu, lateral lomber fleksiyon ve kalçanın internal rotasyonu ölçümlerinden oluşur. Minimum puan 0, maksimum puan 16 olup yüksek puan daha ileri AS'yi düşündürür (20-21). BASMI'de servikal, torakal ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçüm yapılır. Bu ölçümler tragus duvar mesafesi, modifiye Schober, servikal rotasyonlar, lomber lateral fleksiyon farkı, intermalleoler mesafe ölçümlerini içerir. Her bir ölçüm 0=hafif hastalık, 1=orta hastalık, 2=ciddi hastalık şeklinde değerlendirilir. Metroloji indeksinde toplam skor aralığı 0-10 arasındadır (19).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Garet ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Bath AS Disease Activity Index" (BASDAI) kullanılabilir (Ek-5). Bu skalada yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumuna bağlı ağrı, entezitis bölgelerindeki lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilmektedir. Bu amaçla hastaya 6 soru sorulmakta, her bir soru Visual Analog Scale (VAS) ile 10 üzerinde skorlanmakta ve maksimum puan toplam 10 olmaktadır (2,4,5).

Fonksiyonel yetersizliği değerlendirmek için Calin ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Bath AS Functional Index" (BASFI) önerilen bir ölçektir (Ek-6). Bu skalada hastanın günlük yaşantısı ile ilgili 10 aktivite ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Hastanın her bir aktiviteyi, VAS ile zorluk derecesine göre 0 ile 10 arasında puanlaması istenmektedir. Toplam maksimum skor 10 olmaktadır (22-28).

AS'li hastanın fonksiyonel kapasitesini belirlemede BASFI'den başka "Dougados fonksiyonel indeksi (DFI)" de kullanılabilir. DFI günlük aktiviteleri yapabilme yeteneğini ölçen 20 soru içermektedir. Toplam skor 0-40 arasında değişir (29,30).

Yaşam kalitesini değerlendirmek için AS için spesifik oluşturulmuş, toplam 18 sorudan oluşun ve "evet" veya "hayır" şeklinde cevaplanan, uygulaması

kolay, gereksinimlere dayalı bir yaşam kalitesi ölçüm gereci olan “Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu” (Ankylosing Spondylitis Quality of Life: ASQoL) önerilmektedir. Hastalık değerlendirme anketi'nin spondiloartropatilerde kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi (HAQ-S) ve Kısa Form 36 (SF-36) kullanılan diğer ölçeklerdir (31,32).

AS'in değerlendirilmesi için gerekli kriterleri belirlemek üzere oluşturulan çalışma grubu ASAS (Assesments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) tarafından klinikte hasta izleminde kullanılabilir olan klinik değerlendirme parametreleri önerilmiştir (Tablo 3) (33).

Tablo 3 ASAS önerileri	
Parametre	Ölçme yöntemi
Hastanın global değerlendirilmesi	Son bir haftalık VAS
Spinal ağrı	Omurgada AS'ye bağlı gece ağrısı için VAS, son bir haftada AS'e bağlı spinal ağrı için VAS
Spinal sertlik	Sabah sertliği için VAS
Spinal hareketlilik	Göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober, Oksiput-duvar, lateral spinal fleksiyon veya BASMI
Fiziksel fonksiyon	BASFI veya DFI
Periferik eklemler ve entezisler	Şiş eklem sayısı, 44 ekleme göre entezis skoru
Akut faz reaktanları	Sedimentasyon
Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk sorusu

6. Ankilozan spondilitte laboratuvar değerlendirme:

Hastaların %75'e varan bölümünde artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) bildirilmiştir. Ancak hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir. Normal ESH veya normal CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. Hastaların % 15'inde hafif normokrom bir anemi olabilir. Bazı hastalarda serum alkalin fosfataz yüksekliği görülür, ancak bu hastalık

aktivitesi veya süresi ile ilişkili değildir. AS'de serum IgA'sında biraz yükselme sıktır. Ancak bu akut faz reaktanları ile ilişkilidir (10).

7. Ankilozan spondilitte görüntüleme yöntemleri:

Direkt grafi: AS tanısında ferguson yöntemi ile çekilen direkt AP sakroiliak grafi oldukça önemlidir ve Modifiye New York kriterlerinde tanı kriterlerinden biri olarak yer almaktadır. Erken dönemde vertebra korpuslarının köşelerinde düzensizlik ve erozyonlar görülür. Hastalık ilerledikçe periosttan başlayan yeni kemik oluşumu, vertebra korpuslarında kareleşmeye neden olur. Buna "kare vertebra" görüntüsü denilmektedir. Entezis bölgelerinde kranio kaudal yönde gelişen yeni kemik oluşumuna bağlı sindezmozitler oluşur.

Tüm omurganın sindezmozitler ile ankilozu sonucu "bambu omurga" denilen görüntü ortaya çıkar. Bunların yanı sıra AS de vertebral grafilerde Romanus ve Andersen lezyonu görüntüleri de tipik olarak bulunabilir. Periferik eklemlerde eroziv kemik defektleri ve yeni kemik oluşumu saptanır. Radyografik skorlama ve izlemde Bath AS radyolojik indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index-BASRI) kullanılabilen bir skorlama sistemidir. Toplam maksimum skor 16 olup, sakroiliak eklem, ön-arka ve yan lomber omurga, yan servikal omurga ve kalça eklemi değerlendirilerek yapılır (3,34).

"Stokes Ankylosing Spondylitis spine Score" SASSS ve Modifiye SASSS kullanılan diğer skorlama yöntemleridir (35).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olmasıdır. Kemik iliği, kıkırdak, entezis bölgeleri, bağlar ve sinoviya ayrıntılı olarak görüntülenebilir. Ortaya çıkış sırasında göre kemikte radyografik değişiklikler inflamasyona bağlı ödem, yağlanma ve sklerozdur. Yağ baskılayıcı teknikler (STIR) kemik iliği ödemi saptamakta duyarlıdır. Bu nedenle manyetik rezonans görüntüleme erken tanıda kullanılabilir. Kontrast madde kullanımı özellikle erken dönem değişiklikler belirlendiğinde özgüllüğü artırır (10,36).

Bilgisayarlı tomografi (BT): BT, erken değişikliklerin saptanmasında MRG' ye üstün değilken sindezmozit ve ankilozun saptanmasında anlamlı olarak daha hassastır. Ayrıca sakroiliak eklem enjeksiyonlarında kılavuz yöntem olarak kullanılmaktadır (36).

Ultrasonografi (USG): Periferik eklem tutulumları ve entezitlerin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Aynı zamanda periferik eklem ve sakroiliak eklem enjeksiyonlarında da kılavuz olarak kullanılmaktadır. (36).

Nükleer tıp uygulamaları: Morfolojik değişikliklerin bulunmadığı durumlarda teknesyum-99 sintigrafisi kullanılabilir. Ancak özgüllüğü düşüktür. AS tanısında özellikle tedaviye yanıtı ölçmede pozitron emisyon tomografi ve bilgisayarlı tomografinin (PET/CT) kullanıldığı bir çalışma bildirilmiştir (37).

8. Ankilozan spondilitte ayırıcı tanı:

AS dışındaki en sık bel ağrısı nedenleri mekanik ve dejeneratif bel ağrılarıdır. Daha az sıklıkla görülen metabolik, enfeksiyöz ve malign nedenli sırt ağrısı nedenleri de AS'den ayırt edilmelidir. Okronozis AS'ye klinik ve radyografik olarak benzer bir fenotip oluşturabilir. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostosisinde (DISH) paraspinöz ligamanların belirgin kalsifikasyonu ve kemikleşmesi olmaktadır. Ligamantöz kalsifikasyonlar genellikle ön spinal ligamentlerde en belirgindir ve vertebra cisimlerinin ön yüzünde akan balmumu görünümü vermektedir. İntervertebral disk aralıklarının korunması, sakroiliyak ve apofizyal eklemlerin normal görülmesi DISH'in AS'den ayırımına yardım etmektedir (38).

9. Ankilozan spondilitte prognoz:

AS'nin seyri çok değişkendir. Spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile karakterize olan prognozun genel olarak oldukça iyi olduğu kabul edilmektedir. Buna karşın hastalık yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir. Yaşam beklentisi özellikle 10 yıllık hastalık sonrasında bir miktar azalır. Ölüm nedenleri amiloidozis ve spinal kırıklar gibi hastalık komplikasyonlarından başka kardiovasküler, gastrointestinal ve renal hastalıklardır. Hastalık süresi arttıkça işlevsel kısıtlılıklar artar. Bütün olarak bakıldığında hastalığın ilk on

yılı özellikle önemlidir. AS'li hastalarda fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde oluşur. Hastalık süreleri en az 10 yıl olan AS de dahil olmak üzere spondiloartropatileri olan hastalarda yapılan bir çalışmada, yedi değişkenin, hastalığın ilk 2 yıllık izlem döneminde oluşmuşlarsa hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuşlardır. Bu değişkenler şunlardır; kalça eklem artrit, ESH'nin 30 mm/saat üzerinde olması, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlanma, sosis parmak, oligoartrit ve 16 yaşından önce başlangıç (10). Yakın zamanda kısmi remisyonu tanımlamak için ölçütler de tanımlanmıştır (tablo 4). Bugün bunlar ASAS-20 düzelme ölçütleri olarak bilinmektedir.

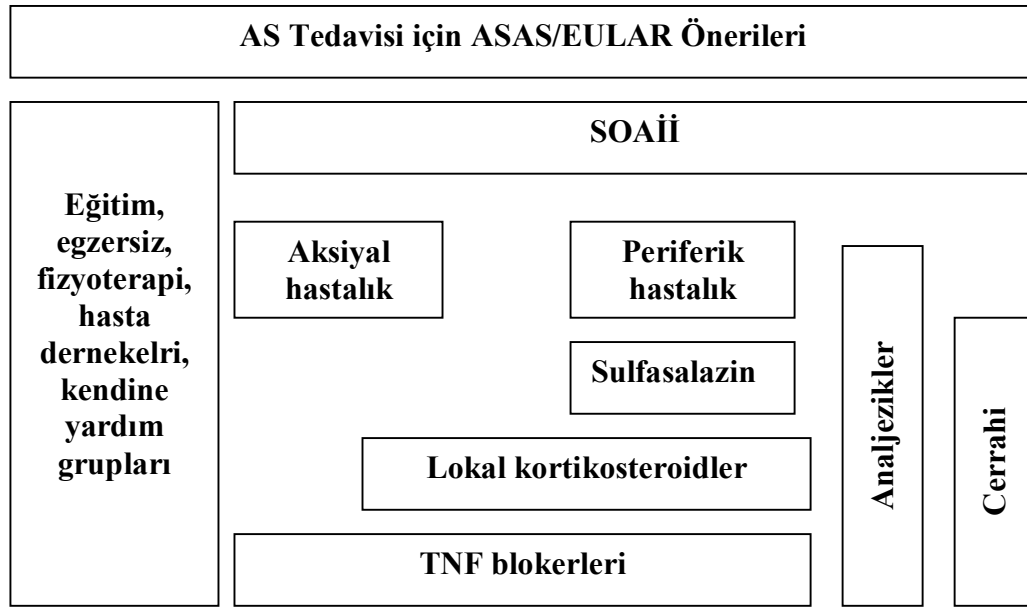
Tablo 4: ASAS-20 Düzelme ve ASAS Kısmi Remisyon Ölçütleri
ASAS-20 Düzelme Ölçütleri
En az %20 düzelme ve dört bölümden üçünde, kalan bölümlerde 520 ya da daha fazla ve 10 birim kötüleşme olmaksızın, 10 birim düzelme: - BASFI - sabah tutukluğu - Hastanın global değerlendirmesi - Ağrı
ASAS Kısmi Remisyon Ölçütleri
Her dört bölümde 20 birimin altında bir değer olması

10. Ankilozan spondilitte tedavi:

Tedavide amaç ağrı, tutukluluk ve yorgunluğu gidermek, deformiteleri azaltmak, düzgün postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmaktır. AS tedavisinin temel prensipleri ASAS/EULAR önerilerinde mevcuttur (şekil 2) (39). Buna göre hastalığın tedavisinde medikal tedavi ile fizik tedavi ve egzersizler birbirini tamamlayıcı olarak rol alır. Standart tedaviyi, hasta eğitimi, fizik tedavi, egzersiz ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİ) oluşturur. Entezis, sinovit ve bursit ataklarında lokal steroid enjeksiyonları denenebilir. Tedaviye sulfosalazin gibi ikinci

basamak ilaçlar ve biyolojik ajanlar eklenebilir (40). AS tedavisinde hasta eğitimi ve hasta grupları da önemli bir yere sahiptir. Şu an dünyanın bir çok ülkesinde, 1988 yılında hastaları bilgilendirmek amacıyla kurulan uluslararası hasta federasyonu olan ASIF'e (Ankylosing Spondylitis International Federation) bağlı hasta dernekleri bulunmaktadır. Ülkemizde 2003 yılında kurulan "Ankilozan Spondilit Hasta derneği" (www.ashad.org) ASIF'e bağlı bu derneklerden birisidir.

Şekil 2: Tedavide ASAS/EULAR önerileri



Fizyoterapi: AS tanısının erken konması ve hastada deformite gelişmeden egzersiz ve rehabilitasyon programının düzenlenmesi önemlidir. Tedavi edici egzersizler genel olarak 3 grupta toplanır; eklem hareket açıklığı ve germe egzersizleri, güçlendirme egzersizleri ve aerobik (dayanıklılık) egzersizleri.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon yöntemlerinden yüzeysel ve derin ısıtıcılar ağrı ve kas spazmını giderdiği gibi eklem hareket açıklığını da artırır. Hidroterapi havuzlarında yapılan su içi egzersizler ve yüzme oldukça faydalıdır. Yüzme özellikle omurga, omuz, kalça eklemleri ve göğüs kafesinin hareketliliğini artırır. Egzersizlerin yanında günlük yaşam aktivitelerinin de düzenlenmesi

önemlidir. Hastalara egzersizlerini her gün düzenli bir program halinde uygulamaları öğretilmelidir. Yapabilen hastalar için gün içinde 20-30 dakikalık yüzükoyun yatış pozisyonunun önerilmesi ile kalça eklemlerinde fleksiyon kontraktürlerinin oluşmasını önlemede ve buna bağlı olarak gelişen omurgadaki kifoz eğilimini azaltmada faydalı olacaktır. AS'de önerilen tedavi ilkeleri tablo 5'de verilmiştir (1,10,38-40).

Tablo 5 AS'nin tedavi ilkeleri	
1.	Tam iyileşme yoktur, ancak çoğu hasta iyi tedavi edilebilir
2.	Erken tanı çok önemli
3.	Uyumu arttırmak için hasta eğitimi
4.	Başta SOAİ ilaçlar olmak üzere antiromatizmal ilaçların uygun kullanımı
5.	Bakımın sürekliliği
6.	Günlük egzersizler çok önemli (ör; yüzme)
7.	Sert şilte üzerinde uyuması
8.	Uygun sporlar ve uğraşlar
9.	Destek önlemler ve danışmanlık
10.	Sigaradan uzak durulması
11.	Travmadan uzak durulması
12.	Hasta destek grupları
13.	Aile danışmanlığı

Medikal tedavi: SOAİ ilaçlar AS'de düzenli olarak ve antiinflamatuvar dozlarda kullanılmalıdır. En sık indometazin grubu ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlarla ağrıda ve tutuklukta azalma görülür. Semptomatik iyileşmeye rağmen oluşan yapısal hasar devam eder. Bu ilaçların sürekli mi yoksa sadece alevlenme dönemlerinde mi kullanılması gerektiği netlik kazanmamıştır. Aynı zamanda bu ilaçların başlıca gastrointestinal sistemde görülen yan etkileri de kullanımlarını sınırlayabilmektedir (40).

SOAİ ilaçlarla hastalık aktivitesi azaltılmadığında veya periferik artiküler tutulumda, hızlı ve şiddetli seyreden hastalık durumlarında diğer seçenek ilaçlar eklenebilir. ASAS/EULAR önerilerine göre erken dönem periferik tutulumu olan hastalarda sulfosalazin yararlı olabilir (39).

Son yıllarda gündeme gelen biyolojik ajanlar olarak da adlandırılan anti tümör nekrozis faktör alfanın (anti-TNF α) AS'de kullanımı, bu hastalığın tedavisinde kesin bir avantaj olarak kabul edilebilir. AS tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar olarak da bilinen anti-TNF α ajanlar Etanercept, İnfliksimab ve Adalimumab'dır. Günümüzde bu tedavinin hastalık aktivitesini azalttığı kesin olarak bilinmekle beraber, deformitelerin gelişimini durdurup durdurmayacağı kesin olarak bilinmemektedir. Bu ilaçlarla yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda periferik ve aksiyal tutulumda etkili olduğu, ağrıyı azalttığı, fonksiyonları iyileştirdiği saptanmıştır. Bu güçlü immunsupresif ajanların bilinen altı tip ciddi yan etkisi görülmüştür. Bunlar; yaygın tüberkülozu içeren ciddi enfeksiyonlar, pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar, demiyelizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliğinde alevlenme, sistemik lupus eritematozus ile ilişkili klinik bulgular, infüzyona bağlı hipersensitivite reaksiyonları, lenfoma başta olmak üzere malignite insidansında artıştır. Pahalı olmaları kullanımlarını kısıtlayan diğer bir etmendir (40,41).

Cerrahi tedavi: AS'de cerrahi endikasyon nedeni ciddi kalça eklem artritidir. Total kalça artroplastisi sırasında ağrı ve tutukluk dramatik olarak gerilemektedir. Ciddi servikal tutulumu olan hastalar, vertebranın aşırı fleksiyon deformitesinin veya atlantoaksiyel subluksasyonun cerrahi olarak düzeltilmesinden fayda görebilmektedir.

11. Ankilozan Spondilit ve genetik:

AS patogenezinde genetik faktörlerin katkısının, genel hastalığa yatkınlığın %90'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörlerin başında sınıf I MHC molekülü olan HLA-B27 gelmektedir. HLA-B27 ile AS harasındaki kuvvetli ilişki 1973 yılından beri bilinmektedir. İleri genetik

çalışmalar sayesinde HLA dışında diğer genetik yatkınlık nedenlerinin tanımlanması da mümkün olmuştur (4,5).

AS ve major histokompabilite kompleksi:

Bağıışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan “doku antijenleri” ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku uyum Kompleksi, MHC olarak adlandırılır. 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup; ilk olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilen bu genler, “Human Leukocyte Antigens”, HLA bölgesi olarak da adlandırılır. Çok sayıda genin yer aldığı yaklaşık 4000 kilobaz (kb) büyüklüğündeki bu bölgede immun yanıtla ilgisi tanımlanamamış bazı genler de yer alır (42).

HLA-B27 ve Ankilozan Spondilit:

HLA-B27, MHC klas I bölgesinde kodlanır. AS için bilinen en büyük riski oluşturur ve AS hastalarının %90'ından fazlasında rastlanır (43). HLA-B27'nin şimdiye kadar 27'den fazla alt tipi tanımlanmıştır. HLA-B27'nin farklı formları lökositlerin reseptörleri tarafından alternatif olarak algılanır ve hem hücre fonksiyonunu hem de immun sistem cevabını etkiler ve spondiloartritte değişik lökosit popülasyonları için rol oynayabilir.

HLA-B27'nin hastalığın gelişmesindeki etkisinin altında yatan gerçek mekanizma halen belirlenmemiştir. Bu konuda 4 tane teori vardır. Bu teoriler; artritogenik peptid hipotezi, HLA-B27 homodimer formasyonu, intrasellüler invazyon/öldürme farklılıkları, otoantijen olarak HLA-B27 (44).

Çoğu romatizmal hastalığın çevre ile genetik etkileşim sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle AS bu etkileşimin en iyi örneklerindedir. AS hastalarının %90'ından fazlasının HLA-B27 doku grubunu taşıdığı bilinmektedir. Bununla beraber farklı etnik gruplarda, sağlıklı toplumdaki HLA-B27 sıklığı ve HLA-B27'nin AS genetik yatkınlığına katkısı değişkenlik gösterebilmektedir. Ülkemizdeki AS hastalarının yaklaşık olarak %70'inin HLA-B27 pozitif olduğu bildirilmiştir (45). Diğer AS genetik yatkınlık faktörlerinin ya da çevresel faktörlerin değişen rolü ülkemize ait bu verinin nedenleri arasında yer alabilir.

AS ile HLA-B27 arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, HLA-B27 pozitif sağlıklı bireylerde hastalık ortaya çıkma olasılığının bu kadar düşük olması, hastalık patogenezinde diğer genetik ve çevresel etmenlerin rolünün önemini göstermektedir. Bu süre içinde HLA-B27 dışındaki gen çalışmaları da sürdürülmüştür. Tüm bu çalışmalarda göstermiştir ki genetik olarak yatkın bireylerde enfeksiyon ya da kimyasal maddeler gibi çevresel etkiler hastalığın oluşumunu tetikleyebilir (46).

Genetik araştırmalar HLA-B27'nin toplam genetik yatkınlığa katkısının %30-40, MHC bölgesinin katkısının da %50 düzeyinde olduğunu göstermektedir (47). Hastalığa yatkınlık oluşturan diğer genleri belirlemek için yapılan çalışmalarda çok sayıda MHC dışı aday gen bölgesi tanımlanmıştır (44).

Diğer major histokompabilite kompleks genleri:

AS'de aynı zamanda B27'ye ilave olarak diğer MHC genleri de gösterilmiştir. Bunlar; MHC klas I bağlantılı zincir genleri, tümör nekrozis faktör alfa, HSP 70 geni, TAP genleri ve HLA DRB1'den oluşur (45).

AS ile bağlantılı non-MHC genler:

AS'ye yatkınlığı belirleyen genetik belirteçlerin aksine hastalığın BASDAI ve BASFI ile değerlendirilen klinik bulguları ile semptomların başlama yaşı genellikle MHC ile kodlanmayan diğer genler (non-MHC) ile bağlantılıdır (47).

MHC dışında birkaç aday gen kesin olarak gösterilmiştir. İlk tanımlanan kromozom 22q üzerinde olan CYP2D6'dır (debrisoquine hidroxilase). CYP2D6, çevresel etmenlerden ilaçların, metallerin ve endüstriyel kimyasalları içeren xenobiotiklerin metabolizmasında yer almaktadır. CYP2D6 genine ait alleller AS ve RA ile ilişkilendirilmiştir (48,49).

Non-MHC genlerinden TGF1 (transforming growth factor) ve MMP3 (matriks metalloproteinaz 3) genleri ile AS arasında da kesin bağlantı saptanamamıştır (50,51).

AS ile en güçlü bağlantı non-MHC genlerinden IL-1 ile bulunmuştur. IL-1 serum düzeyleri yine IL-6 ve VEGF gibi yüksek oranlarda tespit edilse de IL-6

ve VEGF'ye göre AS ile arasında daha anlamlı bağlantı bulunmuştur. Ancak IL-1'i kodlayan genler kromozom üzerinde daha büyük bir bölümden oluşurlar ve IL-1 gen ailesi kompleksi adını alırlar. IL-1 gen kompleksi ile, bir çok ülkeden yapılan çalışmalarda ve aile taramalarında, AS arasında bağlantılar tanımlanmıştır (52-55).

201 AS'li ailenin tarandığı bir çalışmada TNAP (tissue nonspecific alkaline phosphatase) gen polimorfizmi AS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İlginç olarak bu çalışmada AS'li bayan hastalarla bu gen arasında bağlantı bulunamamıştır (56).

IL-10 polimorfizmi ile yapılan bir çalışmada ise zayıf da olsa BASFI ile IL-10 arasında bir bağlantı ortaya konmuştur (57).

IL-6 ve VEGF gen polimorfizmlerinin AS için bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda risk faktörü olarak bulunurken diğerleri aynı sonuca ulaşamamışlardır. Bu iki faktörün hastalık aktivitesiyle bağlantılı olarak artmış serum düzeyleri çalışmalarda sıkça gösterilmesine rağmen yapılan genetik çalışmalar çok daha az sayıda bulunmaktadır.

Visvanathan ve ark. yaptıkları çalışmada infliksimab tedavisi öncesi yüksek olan serum IL-6, VEGF, CRP düzeylerinin, tedavi sonrası plasebo grubuna göre anlamlı oranda düştüğünü ve MR bulgularının gerilediğini göstermişlerdir. Özellikle yüksek IL-6 seviyelerini hastalık aktivitesi ve inflamasyonla bağlantılı olarak IL-6 seviyelerinin erken dönemde normal düzeylere çekilmesinin tedaviye yanıt ve hastalık patogenezinde kritik öneme sahip olduğunu savunmuşlardır (58).

AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak yüksek CRP seviyeleri çalışmalarda sıkça gösterilmesine rağmen Tütüncü ve ark. serum IL-6 düzeylerini özellikle hastalık aktivitesi ve tedaviye olan yanıtta ESR ve CRP'ye karşı daha hassas olarak saptamışlardır (59).

Diğer çalışmalarda yine serum IL-6 seviyeleri AS hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak anlamlı derecelerde yüksek bulunmuştur (60-62).

Endokondral kemik oluşumunda da anjiogenezin ve dolayısıyla VEGF'ün önemli rolü vardır. Bu amaçla, bölgedeki hipertrofik kondrositler tarafından VEGF salgılanır ve yeni damarların oluşması sağlanır. VEGF'ün aynı

zamanda osteoblastlar üzerinde de kemotaktik etkileri vardır. İnflamasyon esnasında vasküler permeabiliteyi artırır. Bu ise hem inflamasyonun hızlanmasına, hem de yanıtın artmasına yol açmaktadır (6).

Genetik Polimorfizm:

İnsan genomu yaklaşık 3×10^9 baz çiftinden oluşmaktadır ve genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık 50,000 gen 46 kromozom içerisinde bulunmaktadır. İnsan DNA'sının yaklaşık % 99,9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik variabilite (çeşitlilik) DNA zincirindeki küçük farklardan kaynaklanmaktadır. Bazı DNA sekanslarındaki farklar insan fenotipini etkilememekle bazıları ise direkt hastalığa neden olmaktadır. Bu iki uç arasında anatomik, fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, enfeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar yer alır (63).

Bir genin özgün bir kromozom bölgesinde (lokus) veya DNA dizisinin birkaç alternatif formundan her birine "allel" denir. İnsanlar her otozomal lokusunda biri anneden diğeri babadan gelen iki allel bulundurur. Farklı genom lokuslarındaki allellerde çok çeşitli mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonlar toplumda normalin varyasyonundan kalıtsal hastalıklara kadar uzanmaktadır (64).

DNA polimorfizmleri teriminden toplumda yaygın olarak rastlanan ve genellikle hastalık etkeni olmayan genom değişiklikleri anlaşılır. Bir lokusta birden fazla allelin bulunması şeklindeki DNA nükleotid değişimlerine polimorfizm adı verilir. Allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1'inden fazlasında bulunması "genetik polimorfizm" oluşturur. Allellik sıklığı %1'den küçük ise buna "nadir varyantlar" denir. Genlerin regülatuar (düzenleyici) bölgelerinde bulunan polimorfik alleller genlerin transkripsiyonel regülasyonunu etkileyerek fenotipik değişikliklere neden olabilir. Polimorfizmler insan genetik araştırmalarındaki temel araçlardır (63).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2006–2008 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Romatoloji polikliniğine başvuran Modifiye New York kriterlerine göre (10) Ankilozan Spondilit tanısı almış, 18-75 yaş arası 71 hasta sırasıyla dahil edildi. Sistemik hastalığı ve AS dışında başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya ayrıca 18-75 yaş arası 74 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinden yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, doğum yerleri, büyükanne ve büyükbaba doğum yerleri, aile hikayesi, ilk yakınmalarının başlama tarihi, tanı tarihi ve hastalık süresi, eşlik eden hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı.

Laboratuvar tetkik olarak tüm hastaların sedimentasyon ve CRP değerlerine bakıldı.

AS tanısı için Modifiye New York kriterleri kullanıldı.

Radyolojik Değerlendirme:

Hastaların radyolojik değerlendirilmesi ön-arka pelvis, ön-arka ve yan lomber omurga ve yan servikal omurga grafileri incelemesinden sonra Bath AS radyolojik indeksi (BASRI) ile yapıldı. Toplam maksimum skor 16 olup, sakroiliak eklem (0-4), ön-arka ve yan lomber omurga (0-4), yan servikal omurga (0-4) ve kalça eklemi (0-4) değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmede son altı ay içindeki grafiler dikkate alındı (34).

Fizik Muayene:

Fizik muayene değerlendirmesinde çene sternum mesafesi, duvar oksiput mesafesi, torakal schober, göğüs ekspansiyonu, sakroiliak kompresyon testi,

mennel ve faber testleri, el yer mesafesi, lomber schober ölçümleri ve periferik eklem artritine bakıldı.

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler olan Faber, Mennel testi ve sakroiliak kompresyon testleri yapıldı. Faber testinde karşı sakroiliak eklemden ağrı ortaya çıkaracak şekilde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirildi ve ekstansiyona zorlandı. Diz ile muayene masası arasındaki mesafe not edildi. Mennel testinde yan yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiperekstansiyona getirildi. Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapıldı.

Lomber fleksiyonu değerlendirmede modifiye Schober testi kullanıldı. Hasta ayakta dik dururken 5.lomber spinöz prosesin (Venüs noktaları) 10 cm üzeri ve 5 cm altı işaretlendi. Hastadan dizlerini bükmeden maksimal fleksiyon yapması istendi ve minimum 5 cm'lik bir artış beklendi. Parmak ucu yer mesafesi de ölçülerek el-yer mesafesi hesaplandı. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi ölçüldü ve başlangıç ve son nokta arasında fark belirlendi.

Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirmede kullanıldı. Test sırasında duvar kenarında duran hastanın Oksiput-duvar arası mesafesi ölçüldü. Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma ölçüldü. Maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında erkekte 4. İnterkostal aralıktan, kadında göğüs altından ölçüldü. Normal değerler yaş ve cinse göre değişirler, ancak genç erişkinlerde 5 cm'nin altı patolojik olarak kabul edildi (18).

Hastaların metrolojik değerlendirilmesinde Maksymowych ve arkadaşlarının geliştirdiği Edmonton Ankylosing Metrology Index (EDASMI) de kullanıldı. Bu index hastaların tedaviye yanıtını takip etmekte kullanılan, spinal, göğüs ve kalça mobilitesini ölçen dört basit parametreden oluşur. Minimum puan 0, maksimum puan 16 olup yüksek puan daha ileri AS'yi düşündürür (20,21).

EDASMI parametreleri:

1. Servikal rotasyon: Karşıya bakan hastada suprasternal çentik ile sağ tragus arası mesafe ölçülür. Daha sonra hasta başını sağ omza doğru rotasyona getirir. Sağ taraf için bu iki ölçüm arası mesafe kaydedilir. Aynı ölçüm sol taraf için de tekrarlanır. Son değer sağ ve sol taraftan elde edilen ölçümlerin toplamına eşittir.
2. Göğüs ekspansiyonu: Ksifoid seviyesinde maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arası fark ölçülür.
3. Lateral lomber fleksiyon: Hasta kolları yanlarda olacak şekilde ayakta dik durur. Orta parmağın bulunduğu seviye sağ ve sol taraf için işaretlenir. Hasta sağa ve sola Lateral fleksiyon yapar. İki tarafta ayrı ayrı ölçülür. Son değer olarak sağ ve sol tarafın ortalaması alınır.
4. Kalçanın internal rotasyonu: Hasta muayene masasının kenarına dizleri 90 derecede ve birbirine değecek şekilde oturur. Dizlerin arasına bir parça kağıt koyulur. Hastadan bu kağıdı düşürmeden ayaklarını olabildiğince birbirinden ayırması istenir. Her iki medial malleol arası mesafe ölçülür.

Yine klinik değerlendirme açısından Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı. BASMI'de servikal, torakal ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçüm yapıldı. Bu ölçümler tragus duvar mesafesi, modifiye Schober, servikal rotasyonlar, lomber lateral fleksiyon farkı, intermalleoler mesafe ölçümlerini içeriyordu. Her bir ölçüm 0=hafif hastalık, 1=orta hastalık, 2=ciddi hastalık şeklinde değerlendirildi. Lateral lomber fleksiyonların farkı ve servikal rotasyon sonuçlarının ortalaması alındı. Bel ölçümün puanları toplanıp bulunan metroloji indeksinde toplam skor aralığı 0-10 arasında idi.

Hastalık aktivite değerlendirilmesi:

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) kullanıldı. Bu skalada yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumuna bağlı ağrı, entezitis bölgelerindeki lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilmektedir. Bu amaçla hastaya 6 soru

sorulmakta, her bir soru Visual Analog Scale (VAS) ile 10 üzerinde skorlanmakta ve maksimum puan toplam 10 olmaktadır. Yüksek puan hastalık aktivitesinde artışı gösterir (28) (Ek-5).

Fonksiyonel değerlendirme:

Fonksiyonel yetersizliği değerlendirmek "Bath AS Functional Index" (BASFI) kullanıldı. Bu skalada hastanın günlük yaşantısı ile ilgili 10 aktivite ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Hastanın her bir aktiviteyi, VAS ile zorluk derecesine göre 0 ile 10 arasında puanlaması istenmektedir. Toplam maksimum skor 10 olmaktadır. Yüksek puan hastanın fonksiyonel becerilerde olan kaybını göstermektedir (26) (Ek-6).

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi:

Yaşam kalitesini değerlendirmek için toplam 18 sorudan oluşan ve "evet" veya "hayır" şeklinde cevaplanan Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire-ASQoL) kullanıldı. Evet=1 Hayır= 0 Toplam puan= 0-18 olarak hesaplanır. Yüksek puan kötü yaşam kalitesini göstermektedir (31,32) (Ek-8).

Genetik değerlendirme:

Genomik DNA, QIAmp kan kiti (QIAGEN, Ontario, Canada) kullanılarak 200 µl'lik EDTA2'lı antikoagulan periferik kan lökositlerinden elde edildi. IL-6 -174 G/C ve VEGF +405 G/C polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapıldı.

İncelenen DNA dizimleri şu şekildeydi: IL-6 -174 G/C SNP: 5'-TGACTT CAGCTTTACTCTTGT-3' (ileri) ve 5'-CTGATTGGAACCCTTATTAAG-3' (tersine); VEGF G⁺⁴⁰⁵C SNP: 5'-CCGACGGCTTGGGGAGATTG-3' (ileri) ve 5'-CGGCGGTCACCCCCAAAAG-3' (tersine).

PCR reaksiyonları 100 ng genomik DNA, her primer için 25 pmol/L, 0.2 mmol/L deoksinükleotid trifosfat, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 1.5 mmol/L MgCl₂, ve 1 ünite AmpliTaqGold polimeraz içeren 20µl reaksiyon volümünde yapıldı. VEGF genotiplendirimi için, PCR siklusu

başlangıçta denaturasyon için 95 °C'de 10 dakika daha sonra 35 siklus 94°C'de 30 saniye, 62 °C'de 30 saniye, 72 °C'de 30 saniye ve son olarak 72 °C'de 10 dakika olarak yapıldı. IL-6 genotiplendirimi için DNA 32 siklusluk bir işleme tutuldu. Her siklus denaturasyon için 95°C'de 30 saniye, soğuma için 50°C'de 30 saniye, genleşme için 72°C'de 90 saniye ve son genleşme için 72°C'de 7 dakika işleme tutuldu.

PCR ürünleri sınırlandırılmış enzimlerle, Nla III (IL-6) ve BsmFI (VEGF) 37°C'de bir gece tutuldu. Daha sonra bu ürünler %3'lük jel agarda tekrar çözüldüler. UV ışık altında görünür olabilmeleri için etidyum bromid ile boyandılar. Kalite kontrol için genotip analizleri konular açısından kör olarak yapıldı.

İstatiksel analiz:

İstatiksel veri analizi için SPSS 15.0 programı kullanıldı. IL-6 ve VEGF polimorfizmleri hasta ve kontrol grubunda ki-kare testi kullanılarak belirlendi. Gen polimorfizmleri ile fizik muayene bulgularının ve fonksiyonel değerlendirme skalalarının karşılaştırılması Kruskal-Wallis Testi ile yapıldı. Tüm fizik muayene ölçümleri ve değerlendirme skalalarının kendi içlerinde karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ve Pearson korelasyon yöntemi kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler için $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubunun (61 erkek, 10 bayan) yaş ortalaması 37,6 (SS:10,6), kontrol grubunun (49 erkek, 25 bayan) yaş ortalaması 40,3 (SS:9,9) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

AS hastalarının demografik özellikleri Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya alınan AS hastalarının demografik özellikleri

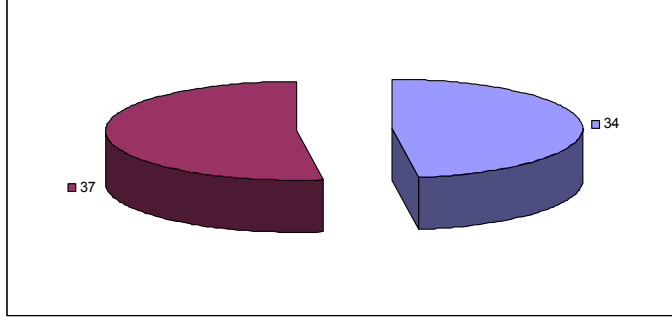
Hasta grubu	Yaş Ortalama (SS)	Boy Ortalama (SS)	Kilo Ortalama (SS)	BMI Ortalama (SS)	Hastalık süresi (yıl) Ortalama (SS)
Hasta n=71	37.3 (10.6)	172 (8.5)	72 (11.1)	24.3 (2.6)	6.7 (5.8)

n: hasta sayısı **SS:** standart sapma

Hastaların %78.9'u evli, %21.1'i bekardı. Öğrenim durumu açısından %9.9'u ilkokul, %16.9'u ortaokul, %46,5'i lise ve %26.8'i yüksekokul mezunuydu.

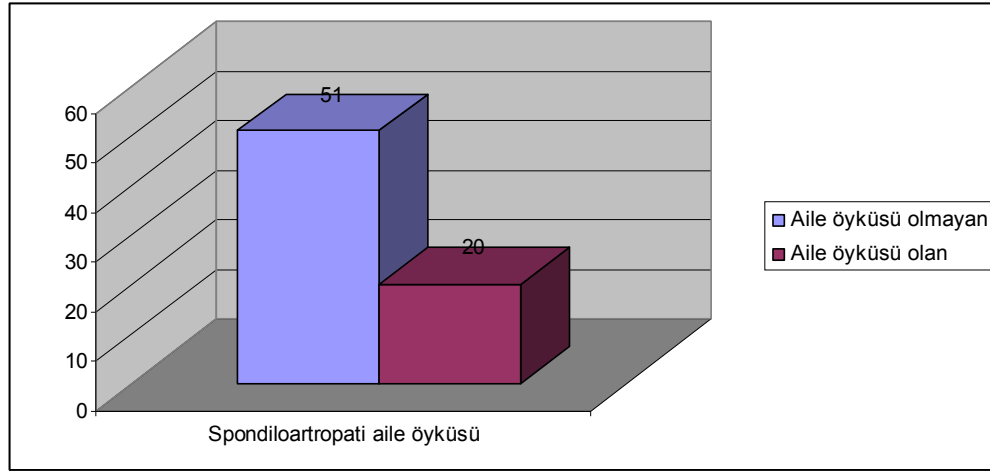
34 hasta (%47.9) 15 yıl ve üzerinde sigara içicisi iken 37 hasta (%52.1) sigara kullanmıyordu (Grafik 1).

Grafik 1: Sigara içen ve içmeyen hastaların dağılımı



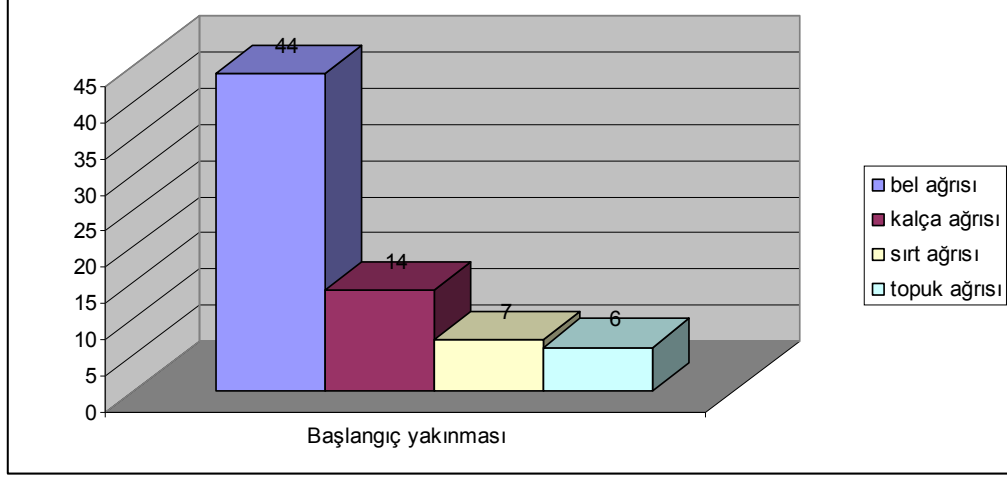
51 hasta (%71.8) spondiloartropati için aile hikayesi tanımlamazken, 20 hasta (%28.2) pozitif aile hikayesine sahipti (Grafik 2).

Grafik 2: Spondiloartropati aile öyküsü dağılımı



İlk yakınma olarak hastaların % 62'si bel ağrısı, %19.7'si kalça, %9.9'u sırt, %8.5'i topuk ağrısı tarifledi (Grafik 3). 44 hasta ile bel ağrısı en sık başlangıç yakınması olarak bulundu.

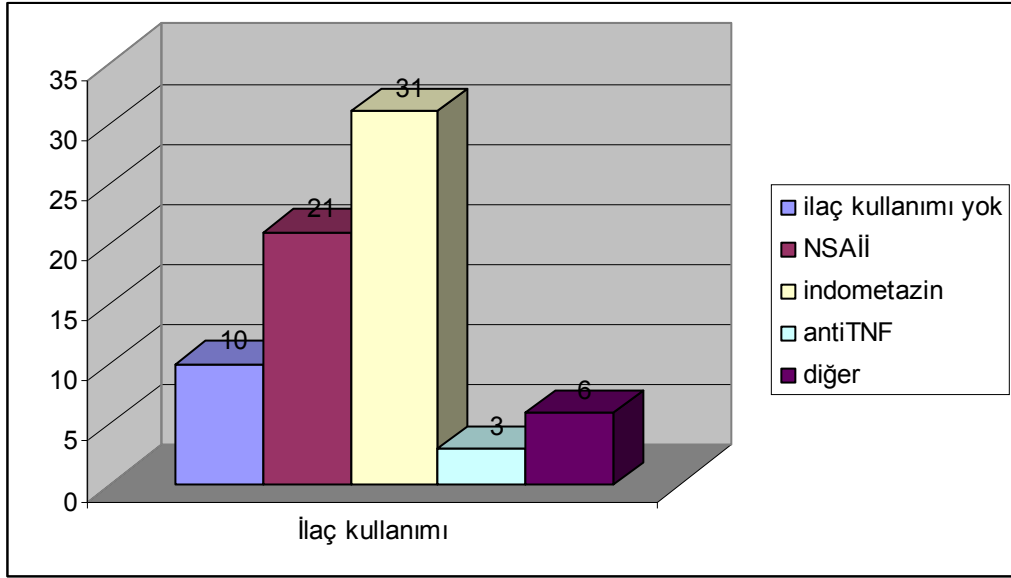
Grafik 3: Hastalık başlangıç yakınmalarının dağılımı



Laboratuar bulgularından sedimantasyon ortalama 23.02, CRP 0.93'dü. Hastalık süresi ortalama 6.7 (SS:5.8) yıl saptandı. İlk yakınmaların başlangıç zamanı ve tanı tarihi arasındaki süre 4.6 (SS:4) yıl olarak hesaplandı.

10 hasta (%6,9) hiç ilaç kullanmazken, 31 hasta (%21,4) indometazin kullandığını, 21 hasta (%14,5) diğer NSAİ ilaçları, 3 hasta (%2,1) anti TNF grubu ilaçları, 6 hasta (%4,1) ise parasetamol ve benzeri ilaçları kullandıklarını bildirdi (Grafik 4). İndometazin en çok tercih edilen ilaç olarak bulundu.

Grafik 4: Kullanılan ilaçların dağılımları



AS hastalarının omurga hareketliliğini değerlendiren testlerin ortalamaları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Hastaların (n=71) omurga hareketlerinin ortalama (SS) değerleri (cm)

Hasta grubu	Çene-sternum	Duvar-oksiput	Torakal schober	Göğüs ekspans.	El-yer mesafesi	Lomber schober
Hasta	4.7 (2.8)	7.4 5.4)	1 (0.6)	2.8 (1)	23.2 (15.2)	2.7 (1.7)

n: hasta sayısı

AS hastalarının klinik, radyolojik, fonksiyonel değerlendirme skalalarının ortalama sonuçları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: AS hastalarını değerlendirme skalaları (ortalama-SS)

Hasta grubu	BASRI	EDASMI	BASMI	BASDAI	BASFI	ASQOL
Hasta n=71	7.1 (2.1)	9.6 (3.1)	5.8 (2.2)	3.6 (2.2)	3.3 (2.1)	8.2 (4.9)

n: hasta sayısı

Hasta yaşı ilerledikçe çene sternum mesafesinde artış, göğüs ekspansiyonu, torakal ve lomber schober testlerinde azalma saptanırken ($p<0,5$), duvar oksiput mesafesi ve el-yer mesafesinde anlamlı artış saptanmadı ($p>0,05$). Yine hasta yaşı ile BASRI, EDASMI ve BASMI değerlendirme skalaları arasında anlamlı pozitif korelasyon, BASDAI arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Yakınmaların başlangıç zamanı ve hastalık tanı alma zamanı arasındaki süre uzadıkça fizik muayene bulgularından sadece torakal ve lomber schober ölçümlerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Bu sürenin uzaması ile BASRI ve EDASMI skalaları arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Çene sternum mesafesindeki artış ile hasta yaşı, duvar oksiput ve el-yer mesafesindeki artış ve göğüs ekspansiyonu, torakal ve lomber schober testlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BASRI, EDASMI, BASMI ve BASDAI skalaları ile de anlamlı ilişki saptandı.

Duvar oksiput mesafesindeki artış ile fizik muayene bulgularından çene sternum mesafesi, göğüs ekspansiyonu, torakal schober ve tüm değerlendirme skalaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Göğüs ekspansiyonundaki azalma ile çene sternum mesafesi, duvar oksiput mesafesi, torakal ve lomber schober, BASRI, EDASMI ve BASMI arasındaki korelasyon anlamlı bulundu.

Torakal schober ölçümündeki azalma ile fizik muayene bulgularından sadece çene sternum ve duvar oksiput mesafesindeki artış arasında anlamlı

ilişki saptanırken lomber schober ölçümü ile arasında bağlantı saptanmadı. Yine torakal schober ile BASRI, EDASMI, BASFI ve BASMI anlamlı korelasyon bulundu.

El-yer mesafesindeki artış ile muayene bulguları karşılaştırıldığında sadece çene sternum mesafesindeki artış ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Değerlendirme skalalarından BASRI, BASMI, BASFI ve ASQOL arasında anlamlı ilişki saptandı.

Radyolojik değerlendirme skalası olan BASRI ile ASQOL hariç tüm diğer skalalar arasında pozitif korelasyon saptandı.

EDASMI ile BASRI ve BASMI arasında pozitif korelasyon saptanırken fonksiyonel değerlendirme skalaları ile arasında ilişki saptanmadı.

EDASMI'ye benzer şekilde fizik muayene bulgularının değerlendirildiği BASMI ile BASRI, EDASMI ve fonksiyonel değerlendirme skalası olan BASFI arasında pozitif korelasyon bulundu.

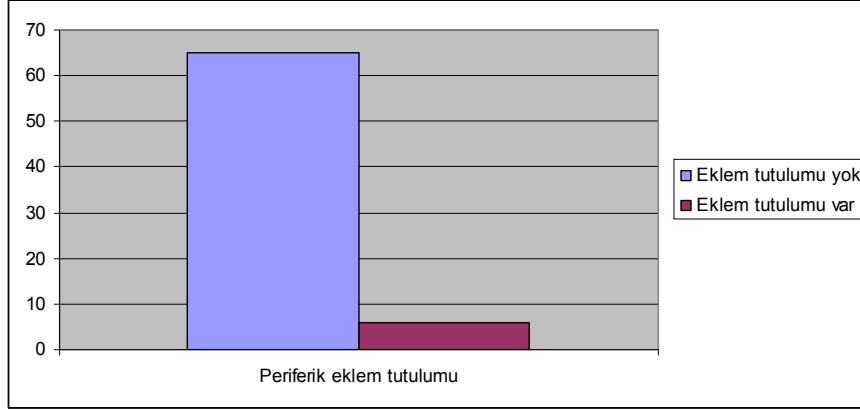
Hastalık aktivite değerlendirmesinde kullanılan BASDAI ile BASRI, BASFI ve ASQOL arasında pozitif ilişki saptandı.

Yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılan ASQOL ile sadece BASDAI ve BASFI arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sakroiliak kompresyon testi 71 hastadan 25'inde sağda, 18'inde solda pozitif bulundu. Mennel testi 15 hastada sağda, 13 hastada solda pozitif bulundu. Faber testi 43 hastada sağda, 39 hastada solda pozitif bulundu.

Periferik eklem tutulumu ise sadece 6 hastada bulunurken 65 hastada periferik eklem tutulumu saptanmadı (Grafik 5).

Grafik 5: Periferik eklem tutulumu dağılımı



AS ve kontrol grubunun IL-6 genotip dağılımı tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9: IL-6 genotip dağılımı (hasta sayısı - %)

	GG	GC	CC
Hasta	19	38	14
n=71	%26.8	%53.5	%19.7
Kontrol	41	31	2
n=74	%55.4	%41.9	%2.7

IL-6 -174 G/C polimorfizmi 71 hasta ve 74 kontrol grubu olgusunda çalışıldı. VEGF +405 G/C polimorfizmi 64 hasta ve 63 kontrol grubu olgusunda çalışıldı.

İncelenen 71 AS'li hastada IL-6 GG genotipi; 19 hastada (%26.8), GC; 38 hastada (%53.5), CC; 14 hastada (%19.7) saptandı. 74 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda ise GG genotipi 41 olguda (%55.4), GC genotipi 31 olguda (%41.9), CC genotipi 2 olguda (%2.7) bulundu.

Elde ettiğimiz sonuçlar ile IL-6 -174 G/C polimorfizminin AS'e etkisini sorguladık. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak hasta grubunda GC genotipi %50'nin üzerinde saptanırken kontrol grubunda baskın olan ise GG genotipiydi.

Spondiloartropati aile öyküsü olan hastalarla karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. Ancak aile öyküsü bulunan 20 hastanın %60'ında yine GC genotipi baskın olan genotip olarak saptandı (tablo 10). Hastalarımızın klinik verileri, fizik muayene bulguları ve değerlendirme skalaları ile genotipler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamadı.

Tablo 10:Spa aile öyküsü ve IL-6 genotip dağılımı (hasta sayısı - %)

	GG	GC	CC
Spa aile öyküsü olmayanlar	14 %27.5	26 %51	11 %21.6
Spa aile öyküsü olanlar	5 %25	12 %60	3 %15

Tablo 11: VEGF genotip dağılımı (hasta sayısı - %)

Gruplar	GG	GC	CC
Hasta n=64	14 %21.9	38 %59.4	12 %18.8
Kontrol n=63	23 %36.5	34 %54	6 %9.5

64 hastada bakılan VEGF gen polimorfizminde GG genotipi; 14 hastada (%21.9), GC; 38 hastada (%59.4), CC; 12 hastada (%18.8) saptandı. 63 olgudan oluşan kontrol grubunda ise GG genotipi 23 olguda (%36.5), GC genotipi 34 olguda (%54.0), CC genotipi 6 olguda (%9.5) bulundu (tablo 11).

VEGF +405 G/C polimorfiziminde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda GC genotipi %59.4 ve %54 ile baskın olan genotip olarak bulundu.

Klinik veriler, muayene bulguları ve AS değerlendirme skalaları ile VEGF polimorfizmi arasında statiksel olarak anlamlı olabilecek ilişki saptanmadı.

V. TARTIŞMA

Son yıllarda bir çok hastalıkta olduğu gibi AS'de de hastalığın klinik bulgulara neden olmadan, erken evrede tanınması fikri, genetik çalışmalar üzerinde yoğunlaşmaya yol açmıştır. Hastalığın oluşumunda ve progresyonunda etkili olan genomik yapıların belirlenmesi için çok merkezli çalışmalar yapılmakta ve bu çalışmalar her geçen gün artarak devam etmektedir.

İnsan DNA'sının yaklaşık % 99,9'u iki insan arasında aynıdır ve insanlardaki genetik variabilite (çeşitlilik) DNA zincirindeki küçük farklardan kaynaklanmaktadır. DNA polimorfizmleri teriminden toplumda yaygın olarak rastlanan ve genellikle hastalık etkeni olmayan genom değişiklikleri anlaşılır. Bazı DNA sekanslarındaki farklar insan fenotipini etkilememekle bazıları ise direkt hastalığa neden olmaktadır (63). Genlerin regülatuar (düzenleyici) bölgelerinde bulunan polimorfik alleller genlerin regülasyonunu etkileyerek fenotipik değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle polimorfizmler insan genetik araştırmalarındaki temel araçlardır (64).

Son yıllarda özellikle inflamatuvar yanıtta non-MHC genlerin etkileri ortaya çıkmış olup bu genlere yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. İnflamatuvar yanıtta rol alan faktörler sadece AS'nin de içinde yer aldığı romatizmal hastalıklarla sınırlı kalmayıp kalp damar sistemi, endokrin sistem gibi bir çok sistemi tutan hastalıklar ve özellikle kanser oluşum mekanizmasında da suçlanmaktadır.

Genetik polimorfizmin özellikle hastalık taramasında ve erken tanısında önem kazanmasından dolayı çalışmamızda non-MHC genlerden olan IL-6 ve VEGF polimorfizmleri ile AS arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Günümüze kadar olan zaman içinde AS ile bağlantılı MHC dışında birkaç aday gen kesin olarak gösterilmiştir.

Bu genlerden ilk tanımlanan kromozom 22q üzerinde olan CYP2D6'dır (debrisoquine hidroxilase). CYP2D6 genine ait alleller AS ve RA ile ilişkilendirilmiştir (48,49).

AS ile en güçlü bağlantı non-MHC genlerinden IL-1 ile bulunmuştur. IL-1'i kodlayan genler kromozom üzerinde büyük bir bölümden oluşurlar ve IL-1 gen ailesi kompleksi adını alırlar. IL-1 gen kompleksi ile, bir çok ülkeden yapılan çalışmalarda ve aile taramalarında, AS arasında anlamlı ilişkiler tanımlanmıştır (52-55).

201 AS'li ailenin tarandığı bir çalışmada TNAP (tissue nonspecific alkaline phosphatase) gen polimorfizmi AS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İlginç olarak bu çalışmada AS'li bayan hastalarla bu gen arasında bağlantı bulunamamıştır (56).

Çalışmamızda incelenen polimorfizmlerden olan IL-6 özellikle inflamatuvar yanıtta rol alan ve akut faz değişikliklerinin temel indükleyicisi olan bir sitokindir. IL-1 ve TNF- α tarafından indüklenen sitokinlerden olan IL-6 immun hücre fonksiyonlarını ve inflamasyonu artırır. Aynı zamanda akut faz protein yapımını, T ve B hücre farklılaşma ve büyümesini, myelom hücre büyümesini, osteoklast büyüme ve aktivasyonunu uyarır. IL-1 ve IL-6 kollejanaz aktivitesinde sinerjistik stimülasyona yol açarlar (59). IL-1 ve TNF- α polimorfizmleri ile AS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ve özellikle son yıllarda popüler hale gelen TNF- α blokerleri ile yapılan tedavilerde, TNF polimorfizmi tespit edilen Romatoid Artrit, Psöriatik Artrit ve AS'li hastalarda daha iyi terapötik yanıtlar elde edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (58). IL-6 da yukarıda belirtildiği gibi IL-1 ve TNF- α ile yakın etkileşim içinde olan bir sitokindir. Özellikle TNF- α blokerleri ile yapılan tedavilerin bu polimorfizmi taşıyanlarda daha iyi sonuçlar vermesi ve AS'de inflamasyonla doğru orantıda saptanan serum IL-6 seviyelerinin bulunması AS ile IL-6 gen polimorfizmi arasında da muhtemel bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada AS'de serum IL-6 seviyeleri hastalık aktivitesi, tutulum şiddeti ve fonksiyonel yetersizlikle uyumlu olarak yüksek tespit edilmiştir. AS'de kardiyovasküler risk parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada AS'li hastalarda kontrol grubuna göre artmış, CRP ve serum IL-6

değerleri saptanmıştır ve bu değerler hastalık aktivitesinin saptanmasında kullanılan BASDAI ile ilişkili bulunmuştur (66). Bal ve ark. yaptıkları çalışmada serum IL-6 seviyelerini BASDAI ile gösterilen hastalık aktivitesi ve yine serum CRP, IL-2 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkili bulmuşlardır ve serum IL-6'yı hastalık aktivitesinde kullanılabilecek yeni bir parametre olarak önermişlerdir (8). Buna benzer başka bir çalışmada ise yine IL-6 serum düzeyleri ile beraberinde bakılan IL-1 beta, IFN-gamma ve TNF- α 'ya göre BASDAI arasında korelasyon bulunmuştur (61). Park ve ark 3 yıllık izleme dayalı yaptıkları çalışmada serum leptin, IL-6, IFN-gamma ve TNF- α seviyelerini incelemişlerdir. IFN-gamma hariç diğer inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyleri ile BASDAI arasında korelasyon saptamışlardır (62). Tüm bu çalışmalar IL-6'nin hastalık aktivitesi ile paralel seyreden bir gösterge olduğunu destekleyici niteliktedir. Son yıllarda yoğunluk kazanan genetik polimorfizm çalışmalarına ve serum IL-6'nin hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olduğunun ortaya konmasına rağmen IL-6 polimorfizmi ile yapılmış çalışma sayısı azdır. Serum IL-6'nin özellikle hastalık aktivite parametreleri ile bağlantılı saptanmasından dolayı AS tedavisinde yapılacak olan gelişmelerin IL-6 yönünde sürdürülmesi de öngörülebilir. Ancak genetik yatkınlığın kanıtlanmış olduğu bir hastalık olan AS'de genetik polimorfizm çalışmalarının hızlandırılması, tedaviden de önce hastalığın erken tanısına ve hatta aile taramaları ile hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan önlenmesine olanak sağlayacak gibi gözükmektedir.

Bu bilgiler ışığında sitokinlerin düzenleyici ve kodlayıcı bölgelerindeki polimorfizmlerin AS'nin genetik yatkınlığında risk oluşturabileceği söylenebilir.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda AS ile ilişkili sitokin polimorfizm örnekleri mevcuttur. Literatür taramamızda IL-6 polimorfizmi ve AS ile ilgili sadece bir çalışmaya rastlanmıştır (67). Bizim çalışmamız IL-6 -174 polimorfizmi ile AS arasındaki ilişkiyi araştıran ikinci, IL-6 polimorfizminin AS'de klinik verilerle ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda IL-6 gen polimorfizmi ile AS arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece GC genotipi hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. IL-6 GC genotipi kontrol grubuna göre hasta grubunda

%53,5 bulundu. Aile öyküsü olanlarda ise %60 oranında saptandı. Bu veriler hastalığın genetik yatkınlığında IL-6 GC genotipinin etkili olduğunu gösterebilir.

Radyolojik hasar şiddetini gösteren BASRI toplam puanının ortalaması GG ve CC genotipini taşıyanlarda 6,92 hesaplandı. Aile öyküsü bulunan ve GC genotipi saptananlarda bu ortalama 7,9 gibi daha yüksek değerlerde saptandı. GC genotipi olanlarda BASRI skorunun yüksek olması bu genotipin daha yoğun radyolojik hasar oluşmasından sorumlu tutulabileceğini ve dolayısıyla hastalık şiddetinin prediktif bir değeri olabileceğini düşündürmektedir. Toplam skor olarak arada fark bulunmasına rağmen BASRI alt skalalarında, sakroiliak, servikal, lomber ve kalça grafiler açısından tek tek karşılaştırma yapıldığında belirgin olmayan olan değer farklılıkları saptanmıştır. Bu da aynı zamanda hasta değerlendirme ve izleminde tek bir bölgenin grafisinden çok tutulan alanların seri grafilerinin daha önemli olabileceğini göstermektedir.

Literatür taraması yapıldığında AS'de IL-6 gen polimorfizmini içeren sadece bir çalışmaya rastlandı. Bizim çalışmamızla aynı metodla ve aynı pozisyonda olan IL-6 polimorfizminin incelendiği, Collado-Escobar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 98 AS'li hasta ve 157 kontrol olgusunda ve ek olarak 52 HLA-B27 pozitif olguda -174 IL-6 polimorfizmi incelenmiştir. Çalışmada sadece periferik kandan izole edilen DNA ile IL-6 polimorfizmine bakılmış olup hastaların demografik, klinik ve fonksiyonel verileri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada sadece CC genotipi, 79 kişiden oluşan HLA-B27 pozitif hasta grubunda %6,33 gibi düşük frekansta saptanmış olup bizim çalışmamızda belirlenen GC genotipinde yoğunluk saptanmamıştır. Bu çalışmada IL-6 polimorfizmi ile AS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili yoktur (67). Ancak genetik polimorfizm farklı etnik gruplarda farklı dağılımlar gösterebilir ve bu da sonuçları etkileyen muhtemel sebeplerden biri olabilir.

Çalışmamızda -174 IL-6 polimorfizmi genotip dağılım oranları ile EDASMI, BASMI, BASDAI, BASFI ve ASQOL skalaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. EDASMI ve BASMI hastalığın klinik bulgularını değerlendiren ve hastalığın progresyonunu takipte kullanılan skalalardır.

Hastalığın fonksiyonel değerlendirmesinde kullanılan BASFI skalası ise AS'ye bağlı gelişen fonksiyonel durumunu değerlendirdiği kadar özellikle hastanın kişilik özelliklerinden de etkilenmektedir. Yaşam kalitesi açısından bakıldığında ASQOL skalası sadece AS'ye bağlı olmayıp kişinin gerek ailesel, gerekse iş yaşantısına bağlı stres ve depresyon durumlarını da yansıtabilir (68-71). Sonuç olarak bu skalaların hepsi gerek hastanın psikolojik ve fiziksel özelliklerinden gerekse değerlendiren hekimin tecrübe ve değerlendirme yeteneklerinden etkilenmektedir. Genetik polimorfizm ise bu etkileşimlere bağlı olmayıp hastanın tüm hayatı boyunca taşıdığı bir belirteçtir. Dolayısıyla bu parametreler ile genetik polimorfizmler arasında bir bağlantı kurulamayabilir.

Çalışmamızda -174 IL-6 polimorfizmi ile AS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak GC genotipinin kontrol grubuna göre hasta grubunda ve aile öyküsü tanımlayan grupta daha yüksek saptanması ve yine BASRI toplam puanının bu grupta daha yüksek bulunması hastalığın genetik yatkınlığında ve hastalık şiddetinde bu genotipin etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu etkinin daha net olarak ortaya çıkarılmasında daha geniş hasta popülasyonlarını tarayan çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızın ikinci temel parametresi olan VEGF, endotel hücreleri için bilinen en spesifik mitojenik faktördür. Vaskülogenezis ve anjiogenezde önemli derecede rol oynar. Vücutta olagelen birçok fizyolojik (vaskülogenez, anjiogenez veya Kemotaksis gibi) ve patolojik olayda (kanser, neovasküler hastalıklar veya kronik inflamatuvar hastalıklar gibi) rol almasından dolayı son yıllarda oldukça popüler olmuştur. Endokondral kemik oluşumunda da anjiogenezin ve dolayısıyla VEGF'ün önemli rolü vardır. VEGF'ün aynı zamanda osteoblastlar üzerinde de kemotaktik etkileri vardır. AS tanısı için gerekli olan sakroileitin histolojik çalışmaları sinovit ve subkondral kemik ödeminin eklem hasarına yol açtığını göstermektedir. Sakroileitin patogenezinde eklem aralığına geçerek fibrovasküler sinoviyal dokuyu infiltre eden ve yeni damar oluşumunu destekleyen inflamatuvar hücreler yer almaktadır (72). Bu bulgular AS patogenezinde anjiogenezin önemini göstermektedir.

Serum VEGF seviyelerine bakılarak yapılan çalışmalarda artmış VEGF düzeyleri AS 'de artmış hastalık aktivitesi, BASDAİ ile bağlantılı bulunmuştur (6). Goldberger ve ark. Yaptıkları çalışmada serum VEGF düzeyleri ile BASMI arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Aynı zamanda bu çalışmada medikal tedavi almayan hastalarda VEGF düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Yine inflamasyonun belirteçleri olan sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerindeki artışa paralel olarak serum VEGF düzeyleri yüksek saptanmıştır (73).

Çalışmamızda AS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VEGF +405 G/C polimorfizmi BASRI skalasında CC genotipinin frekansı daha yüksek saptandı. BASRI toplam GG genotipinde 6.7, GC genotipinde 7.1 ve CC genotipinde 7.6 bulundu. Genotip dağılımı açısından farklı olsa da IL-6 polimorfizmi ile benzer olan bu sonuçlar yine hastalığın şiddetinde genetik etmenlerin rol alabileceğini göstermektedir.

Birçok inflamatuvar hastalık ile VEGF bağlantısı incelenmiş olmasına rağmen VEGF gen polimorfizmi ile AS ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmıştır (7). 157 AS'li ve 140 sağlıklı kontrol olgusunun dahil edildiği bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak -2578/-1154/-634 pozisyonlarında VEGF polimorfizm haplotip dağılımına bakılmıştır. İncelenen bu haplotipler CGC, CGG, AAG, AGG, CAG ve AGC'dir. Servikal spinal tutulum frekansı AGG taşıyıcılarında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptanmış. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da BASRI toplam skoru yine AGG taşıyıcılarında daha yüksek oranda saptanmış. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak VEGF polimorfizmi ile AS'de radyolojik hasar ile gösterilen hastalık şiddetini destekleyen ilişkili sonuçlar bulunmuştur.

VEGF tarafından kodlanan anjiyogenik sitokinlerin artritlik sinoviyumlarda yüksek düzeylerde saptanması VEGF'yi genetik çalışmalar için daha değerli bir hedef durumuna getirmiştir. Kanada'da PsA'li hastalarda yapılan bir çalışmada ilginç olarak VEGF polimorfizmi kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (74). Dolayısıyla VEGF polimorfizminin PsA da koruyucu polimorfizm olabileceği söylenmiştir. Romatoid Artritli hastalarda ise tam tersine hasta grubunda daha yüksek oranlarda bulunarak hastalık

oluşumunda risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (75). Ancak bu iki çalışmada bizim çalışmamızdan farklı bir metodla tek nükleotid polimorfizmi bakılarak haplotipler incelenmiştir. PsA ile +936 VEGF polimorfizminin ilişkisi incelenmiş olup ayrıca bu haplotipler ile hastalık parametleri karşılaştırılmayıp sadece haplotip dağılım oranlarına bakılmıştır. Her ne kadar PsA spondiloartropati ailesi içinde yer alan bir hastalık olsa da bu çalışmada farklı pozisyonda bakılan VEGF polimorfizminin bulunması ve farklı etnik grupta yapılmış olması bizim çalışmamızdan ayrılan noktalarıdır.

VEGF geni yüksek oranda polimorfik olduğu için klinik görünümleri etkileyen VEGF üretimi de multipl polimorfizmler ile belirliyor olabilir ve bu da tek bir polimorfizmin etkisinin az oluşunu açıklayabilecek bir olasılıktır. VEGF üretiminde etkisi olabilecek polimorfizmlerin yapılacak olan daha geniş çalışmalarla belirlenmesi ve bunların aynı anda bakılacak olan VEGF gibi inflamatuvar belirteçlerle desteklenmesi gerekmektedir. Literatür taramamızda VEGF polimorfizmi ve serum VEGF düzeylerinin birlikte incelendiği çalışmaya rastlanmadı.

AS'de -174 IL-6 polimorfizminde olduğu gibi +405 VEGF polimorfizminde de genotip dağılım oranları ile EDASMI, BASMI, BASDAI, BASFI ve ASQOL skalaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda AS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VEGF +405 G/C polimorfizmleri arasında GG, GC ve CC genotip taşıyıcılarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. Ancak BASRI toplam puanının CC genotipi taşıyıcılarında daha yüksek oranda saptanması yine hastalık şiddetinde VEGF polimorfizminin etkili olabileceğini göstermektedir. bu ilişkinin ortaya konmasında geniş hasta grupları ile yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tartışılan bu genlerin hastalık patogeneziyle olası ilişkisinin kanıtlanması durumunda ve Moleküler biyoloji ve genetik alanında çalışmaların sürdürülmesi ve laboratuvar analizlerinde daha ucuz ve pratik yöntemlerin kullanılması ile, belki de bu genetik varyasyonlar klinik verilere destek olarak gerek hastalığın erken dönemlerinde tanısal alanda gerekse aile taraması hastanın risk durumunun belirlenmesinde yol gösterici olacaklardır.

Çalışmamız MHC dışı bölgelerdeki genlerin de özellikle AS şiddetinde etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar IL-6 ve VEGF polimorfizmleri ile BASRI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir ilişkinin var olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar özellikle hastalık şiddetinde non-MHC genlerin etkili olabileceğini göstermektedir. Sakroileit AS tanısında gerekli olan bir parametredir ve sakroileit oluşumunda IL-6 ve VEGF'nin etkili olabilecekleri dolayısıyla hastalık patogenezinden sorumlu tutulabilecekleri gösterilmiştir. -174 IL-6 ve +405 VEGF polimorfizmleri ile AS arasında saptanan bu ilişki aynı zamanda hastalık patogenezinde etkili olan yolların ortaya çıkarılmasına da yardımcı olacaktır. AS'nin inflamatuvar gidişatını içeren genler arasındaki ilişkiyi içeren daha ileri ve geniş çalışmalar, hastalık şiddetini belirlemede genetik faktörlerin nasıl etkili olduğunun açıklığa kavuşturulmasında gereklidir.

VI. SONUÇ

Son yıllarda AS'nin patogeneğinde var olan genetik faktörlerin ortaya konmasında çok büyük gelişmeler olmuştur. Ancak bunların nasıl AS'ye sebep olduğu veya bu genetik faktörlerin tetikleyicilerinin neler olduğu henüz netlik kazanamamıştır. AS'de en güçlü genetik faktör olan HLA-B27'nin yanında diğer MHC genleri de araştırılmaktadır. Ancak HLA-B27 kadar etkin ve güçlü bir gen henüz tanımlanamamıştır. Non-MHC genlerinden en anlamlı sonuçlar IL-1 ile yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Çalışmamızda non-MHC genlerinden IL-6 -174 G/C ve VEGF +405 G/C polimorfizmleri ile AS arasındaki ilişki araştırıldı. Ancak incelenen bu polimorfizmler ile AS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. IL-6 GC genotipinin kontrol grubuna göre hasta grubunda %50'nin üzerinde bulunması ve aile öyküsü olanlarda ise %60 oranında saptanması ve yine bu grupta BASRI toplam puanının daha yüksek saptanması bu polimorfizmin hastalığın genetik yatkınlığında ve ayrıca hastalık şiddetinde etkili olduğunu gösterebilir. BASRI skalasında VEGF CC genotipinin frekansı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GG ve GC genotiplerine oranla daha yüksek saptandı. Bu durum hastalığa bağlı oluşan radyolojik hasar şiddetinde VEGF polimorfizminin rol alabileceğini göstermektedir. Genetik yatkınlıkların ortaya çıkarılmasında daha geniş hasta gruplarını içeren ve aile taraması şeklinde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu genetik belirteçlerin ortaya konması ile birlikte hastalığa erken tanı koyabilmek, hastalığın seyri konusunda önceden fikir sahibi olmak ve etkin tedavileri geliştirmek mümkün olabilecektir.

VII. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, VEGF ve IL-6 gen polimorfizmlerinin AS'ye yatkınlıktaki rollerinin araştırılması ile klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan erişkin hastalar çalışmaya alındı. Sistemik hastalığı olan ve AS dışında başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak alındı. Hastaların demografik ve klinik değerlendirmeleri kaydedildi. Olguların periferik kanlarından DNA'ları izole edildi. Özgün primerler ile istenilen bölgeler PCR ile çoğaltıldı. PCR ürünlerine, Nla III (IL-6) ve BsmFI (VEGF) ile enzim kesimi yapıldı. %3'lük jelde yürütülerek UV altında görüntülendiler. IL-6 -174 G/C ve VEGF +405 G/C polimorfizmleri hasta ve kontrol grubunda belirlendi. İstatistiksel veri analizi için SPSS 15.0 programı kullanıldı. IL-6 ve VEGF polimorfizmleri hasta ve kontrol grubunda ki-kare testi kullanılarak belirlendi. Tüm fizik muayene ölçümleri ve değerlendirme skalalarının kendi içlerinde karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ve Pearson korelasyon yöntemi kullanılarak yapıldı. Gen polimorfizmleri ile fizik muayene bulgularının ve fonksiyonel değerlendirme skalalarının karşılaştırılması Kruskal-Wallis Testi ile yapıldı. Elde edilen veriler için $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 71 AS'li ve 74 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya alınan hasta grubunun (61 erkek, 10 bayan) yaş ortalaması 37,6 (SS:10,6), kontrol grubunun (49 erkek, 25 bayan) yaş ortalaması 40,3(SS:9,9) olarak

bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

IL-6 polimorfizmine 71 AS ve 74 sağlıklı kontrol olgusunda bakıldı. VEGF polimorfizmine 64 AS ve 63 sağlıklı kontrol olgusunda bakıldı. İncelenen 71 AS'li hastada IL-6 GG genotipi; 19 hastada (%26.8), GC; 38 hastada (%53.5), CC; 14 hastada (%17.9) saptandı. 74 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda ise GG genotipi 41 olguda (%55.4), GC genotipi 31 olguda (%41.9), CC genotipi 2 olguda (%2.7) bulundu. 64 hastada bakılan VEGF gen polimorfizminde GG genotipi; 14 hastada (%21.9), GC; 38 hastada (%59.4), CC; 12 hastada (%18.8) saptandı. 63 olgudan oluşan kontrol grubunda ise GG genotipi 23 olguda (%36.5), GC genotipi 34 olguda (%54.0), CC genotipi 6 olguda (%9.5) bulundu. Genotip dağılımları hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermedi. Genotip dağılımları ile klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bağlantı saptanmadı.

Çalışmamızda IL-6 -174 G/C ve VEGF +405 G/C polimorfizmleri ile AS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak IL-6 GC genotipi kontrol grubuna göre hasta grubunda %50'nin üzerinde ve aile öyküsü olanlarda ise %60 oranında saptandı. Radyolojik hasar şiddetini gösteren BASRI toplam puanının aile öyküsü bulunan ve GC genotipi saptananlarda 7,9 gibi daha yüksek değerlerde saptandı.

Sonuç: IL-6 GC genotipinin kontrol grubuna oranla hasta grubunda ve ayrıca hasta grubu içinde de aile öyküsü olanlarda daha yüksek oranlarda saptanması bu genotipin genetik yatkınlıkta etkili olabileceğini göstermektedir. BASRI toplam puanının da bu genotipte daha yüksek saptanması hastalık şiddetinin öngörülmesinde rolü olabileceğini de düşündürmektedir. AS'de IL-6 -174 G/C ve VEGF +405 G/C polimorfizmlerinin rolünü belirlemede daha güçlü kanıtlar elde etmek için geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Vasküler endotelial büyüme faktörü, İnterlökin-6, ankilozan spondilit, polimorfizm.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Aim: In this study, we aimed to investigate the roles of polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6) in susceptibility to ankylosing spondylitis (AS), and assess the relationships with clinical, laboratory and radiological findings.

Patients and methods: Adult AS patients diagnosed according to the modified New York criteria were included in the study. Patients with systemic illness or another inflammatory romatologic disease were excluded. Healthy volunteers constituted the control group. The demographic and clinical assessments of the subjects were recorded. DNA's were isolated from peripheral bloods. Desired locations with specific primers were duplicated with polymerase chain reaction (PCR). Enzyme cuts were carried out to PCR products with Nla III (IL-6) and BsmFI (VEGF). They were executed in 3% gel and monitorized under ultraviolet light. IL-6 -174 G/C and VEGF +405 G/C polymorphisms were determined in the patient and control groups. Statistical analysis were performed by SPSS 15.0. IL-6 and VEGF polymorphisms were determined with chi-square test in the patient and control groups. All physical examination and assessment scales were compared by Mann-Whitney U test with Pearson correlation method. The comparisons of gene polymorphisms with physical examination and functional assessment scales were done with Kruskal-Wallis test. Data were considered as statistically significant at $p<0.05$.

Results: 71 AS patients and 74 healthy volunteers were included in the study. The mean ages were 37,6 (SD: 10.6) for the patient group (61 men, 10

women) and 40.3 (SD: 9.9) for the controls (49 men, 25 women). Age and sex differences were not significant between the groups ($p>0.05$).

IL-6 polymorphisms were analyzed in all patients and controls. However; owing to technical failures, VEGF polymorphisms were analyzed in 63 AS patients and 64 controls. In 71 AS patients, IL-6 genotypes were GG in 19 (26.8%), GC in 38 (53.5%), and CC in 14 (19.7%). In the control group consisting of 74 healthy volunteers, IL-6 genotypes were GG in 41 (55.4%), GC in 31 (41.9%) and CC in 2 (2.7%). In 64 AS patients, VEGF gene polymorphisms were GG in 14 (21.9%), GC in 38 (59.4%) and CC in 12 (18.8%). In the control group of 63 healthy volunteers, genotypes were GG in 23 (36.5%), GC in 34 (54%) and CC in 6 (9.5%). Genotype distributions did not show significant differences among the patient and control groups. Additionally, no significant relationship was found between the genotype distributions and clinical, laboratory and radiological parameters.

In this study, no significant relationship was determined between AS and IL -6 -174 G/C and VEGF +405 G/C polymorphisms. Nevertheless, IL-6 GC genotype was more than 50% in the patient group with respect to the controls and 60% with family history. BASRI score revealing the severity of radiologic damage was 7.9 and was higher with family history and GC genotype

Conclusions: IL-6 GC genotype was more frequent in the patient group with respect to controls and additionally this frequency was more dense in the patients with family history. These findings reveal that this genotype may influence the susceptibility to the disease. Higher BASRI scores in this genotype also make us consider a possible role in foreseeing the severity of the Disease. Further studies with wider patient populations are needed for more powerful evidences in order to determine the roles of IL-6 -174 G/C and VEGF +405 G/C polymorphisms in ankylosing spondylitis.

Key words: Vascular endothelial growth factor, interleukin-6, ankylosing spondylitis, polymorphism

IX. EKLER

EK-1 Spondiloartropatiler için AMOR Kriterleri

Amor Kriterleri	
Parametreler*	Skor
A. Klinik belirtiler veya geçmiş hikayesi	
1. Lomber veya dorsal bölgenin sabah tutukluğu veya gece ağrısı	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Gluteal ağrı	1
Yer değiştiren gluteal ağrı ise	2
4. Sosis ayak veya el parmakları	2
5. Topuk ağrısı veya başka iyi tanımlanan entezis	2
6. İritis	2
7. Artrit başlamasından önce 1 ay içinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
8. Artrit başlamasından önce 1 ay içinde akut daire	1
9. Psöriazis, balanitis veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
B. Radyolojik bulgular	
10. Sakroileit (iki taraflı 2. derece veya ek taraflı 3. derece)	3
C. Genetik yatkılık	
11. HLA-B27 varlığı veya AS, üveit, reaktif artrit, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığı aile hikayesi	2
D. Tedaviye yanıt	
12. NSAİİ aldıktan sonra 48 saat içinde belirgin düzelme veya bırakıldıktan sonra ağrının hızlı kötüleşmesi	2
*Toplam ≥ 6 puan spondiloartropatiyi düşündürür.	

EK-2 Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu Kriterleri (ESSG)

ESSG Kriterleri	
Kriterler	Tanım
Aşağıdaki 5 başlıktan en az dördünü karşılayan ağrının olması	
İnflamatuvar spinal ağrı	1. 45 yaşından önce başlangıç yaşı
	2. Sinsi başlangıç
	3. Egzersiz ile rahatlama
	4. Sabah spinal tutukluluk
	5. En az 3 aydır devam etmesi
VEYA	
Sinovit	Geçmiş veya mevcut asimetrik oligoartrit veya mevcut asimetrik artrit veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede artrit
VE	
Aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlası	
Pozitif aile öyküsü	AS, psöriazis, akut iritis, ReA veya inflamatuvar barsak hastalığı olan birinci veya ikinci derece akraba
Psöriazis	Geçmişte veya mevcut olan
İnflamatuvar barsak hastalığı	Endoskopi veya radyografi ile doğrulanan ve bir hekim tarafından teşhis edilen Geçmişte veya mevcut olan Ülseratif Kolit veya Crohn hastalığı
Gluteal ağrı	Geçmişte veya mevcut olan yer değiştiren gluteal ağrı
Entezis	Geçmişte veya mevcut olan kendiliğinden ağrı veya muayenede aşil tendonu ve plantar fasyanın yapışma yerinde hassasiyet
Akut diyare	Artrit başlamadan önce 1 ay içinde görülen diyare atağı
Üretrit veya servisit	Artrit başlamadan önce 1 ay içinde görülen nongonokokal üretrit veya servisit
Sakroileit	Derece 0: normal; 1: şüpheli; 2: minimal; 3: orta; 4: tamamen kapanma (ankiloz)

EK-3 Edmonton AS Metroloji İndeksi (EDASMI)

EDASMI		
Parametreler	Ölçüm	Puan
Servikal rotasyon	≥ 4 cm	0
	2.8 - 3.9 cm	1
	2.0 - 2.7 cm	2
	1.4 - 1.9 cm	3
	< 1.4 cm	4
Göğüs ekspansiyonu	≥ 6 cm	0
	4.5 - 5.9 cm	1
	3.0 - 4.4 cm	2
	2.3 - 2.9 cm	3
	< 2.3 cm	4
Lateral lomber fleksiyon	≥ 18 cm	0
	13.8 - 17.9	1
	10.2 - 13.7	2
	5.7 – 10.1	3
	< 5.7 cm	4
Kalçanın internal rotasyonu	≥ 47 cm	0
	42 – 46.9 cm	1
	36 – 41.9 cm	2
	27 – 35.9 cm	3
	< 27 cm	4
Toplam puan 0-16		

EK-4 Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI)

BASMI		
Parametre	Ölçüm	Puan
Tragus duvar mesafesi	< 15 cm	0
	15-30 cm	1
	> 30 cm	2
Modifiye schober	> 4 cm	0
	2-4 cm	1
	< 2 cm	2
Servikal rotasyon	> 70°	0
	20°-70°	1
	< 70°	2
Lateral lomber fleksiyon	> 10 cm	0
	5-10 cm	1
	< 5 cm	2
İntermalleoler mesafe	> 100 cm	0
	70-100 cm	1
	< 70 cm	2
BASMI toplam = 0-10		

EK-5 Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

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 puan (0-10)= |__|__| , |__|

EK-6 Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI)

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

0 10
KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

0 10
KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

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

0 10
KOLAY  MÜMKÜNDEĞİL

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

0 10
KOLAY  MÜMKÜNDEĞİL

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 10
KOLAY  MÜMKÜN DEĞİL

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak



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



8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



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



10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak



Toplam puan (0-10): |__|__| , |__|

EK-7 Doudagos Fonksiyonel İndeks (DFI)

DFI	Evet-0	Zorlukla-1	Hayır-2
1.Ayakkabılarını giyebiliyor musun?			
2.Pantolon veya pijamanı giyebiliyor musun?			
3.Kazağını giyebiliyor musun?			
4.Banyo küvetine girebiliyor musun?			
5.Ayakta 10 dakika durabiliyor musun?			
6.Merdivenle bir kat çıkabiliyor musun?			
7.Koşabiliyor musun?			
8.İskemleye oturabiliyor musun?			
9.İskemleden kalkabiliyor musun?			
10.Otomobile binebiliyor musun?			
11.Yerden bir şey almak için eğilebiliyor musun?			
12.Çömelebiliyor musun?			
13.Yatağa uzanabiliyor musun?			
14.Yatakta dönebiliyor musun?			
15.Kendi başına yataktan kalkabiliyor musun?			
16.Sırt üstü uyuyabiliyor musun?			
17.Yüzükoyun uyuyabiliyor musun?			
18.İşini/ev işini yapabiliyor musun?			
19.Öksürüyor veya hapşurabiliyor musun?			
20.Derin nefes alabiliyor musun?			

Toplam puan: 0-20

EK- 8 AS Yaşam Kalitesi Soru Formu (ASQoL)

ASQoL	Evet-1	Hayır-0
1. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.		
2. Bazen içimden ağlamak geliyor.		
3. Giyinmede zorluk çekiyorum.		
4. Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.		
5. Hastalığımın dolayısı uyumak imkansız		
6. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.		
7. Her zaman yorgunum.		
8. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.		
9. Dayanılmaz ağrım var.		
10. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor.		
11. Evdeki işleri yapmam imkansız		
12. Kolayca yoruluyorum.		
13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.		
14. Her zaman ağrım var.		
15. Hastalığımın dolayısı çok şey kaçırdığımı hissediyorum.		
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.		
17. Hastalığım moralimi bozuyor.		
18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum.		

Toplam puan: 0-18

EK-9 Bath AS Radyolojik İndeks (BASRI)

BASRI	
A - Sakroiliak eklemler	
0 normal	Değişiklik yok
1 şüpheli	Şüpheli değişiklik
3 orta	Sakroiliak eklemden erozyon, skleroz, genişleme, daralma veya kısmen ankiloz gelişimi
3 orta	Sakroiliak eklemden erozyon, skleroz, genişleme, daralma veya kısmen ankiloz gelişimi sonrası orta veya ileri sakroileit
4 ağır	Total ankiloz
B - Ön-arka ve yan lomber ve yan servikal omurga	
0 normal	Değişiklik yok
1 şüpheli	Tanımlanmış herhangi bir değişiklik yok ama şüpheli durumlarda
2 hafif	İki veya daha az vertebrada sindesmofit ve/veya herhangi bir vertebrada kareleşme, erozyon, skleroz varlığında
3 orta	İki vertebrada füzyon ve/veya 3 ve daha fazla vertebrada sindesmofit
4 ağır	Üç ve daha fazla vertebrada füzyon
C - Kalça eklemleri	
0 normal	Değişiklik yok
1 şüpheli	Tanımlanmış herhangi bir değişiklik yok ama şüpheli durumlarda
2 hafif	Hafif değişiklikler
3 orta	Orta şiddette değişiklikler
4 ağır	Ağır değişiklikler

Toplam puan: 0-12

X. KAYNAKLAR

1. Arasıl T: Ankilozan spondilit. Beyazova M, Gökçe K.Y: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000;1577-1591
2. Russel AS. Spondyloarthropathies. Klippel JH, Dieppe PA (ed.) Rheumatology. Mosby, Barcelona 1994;3-23
3. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilite Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B44-B50
4. Reveille J D, Ball E J et al. HLAB-27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2001;13:265-272
5. Khan MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. Curr Opin Rheumatol 2000, 12:235-238
6. Drauart M, Saas P et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondyloarthropathies. Clin Exp Immunol 2003;132:158-162
7. Seo J S, Lee S S et al. Influence of VEGF gene polymorphisms on the severity of ankylosing spondylitis. Rheumatology 2005;44:1299-1302
8. Bal A, Unlu E et al. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2007;26:211-215
9. Akkoç N, Khan MA. Ankilozan spondilitin ve ilişkili spondiloartropatilerin epidemiyolojisi. Özgöçmen S (ed): Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler: İstanbul, Veri Medikal, 2008;117-131
10. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J: Ankylosing Spondylitis. Arasıl T, (ed): Kelley Romatoloji: Ankara, Güneş Kitabevi, 2006;1125-1173

11. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-27
12. Erturk M, Alaca R, Tosun E, Duruoz MT. Evaluation of the Amor and ESSG classification criteria for spondylarthropathies in a Turkish population. *Rev Rheum Engl Ed.* 1997;64:293-300
13. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Kahn MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondylarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-543
14. J M Moll j M, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* 1973;32:354-363
15. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers.. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):613-22
16. Feldtkeller E, Braun J. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: *Lancet.* 2000 Mar 25;355(9209):1096-7
17. Onen F, Akar S, Birlik M, Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):305-9.
18. Moll JMH, Wright V. An objective clinical Study of chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1973;31:1-8
19. Jenkinson TR, Mallorie PA, VWhitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21:1694-98.
20. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, et al. Does height influence the assessment of spinal and hip mobility measures used in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2035-40
21. Maksymowich WP, Cathy Mallon C, Richardson R, et el. Development and Validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;55:575–582

22. Braun J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis* 2002;61:9-23.
23. Hamersma J, Cardon R, Bradbury L et al. Is Disease Severity in Ankylosing Spondylitis Genetically Determined? *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:1396–1400
24. Calin A, Nakache JP, Gueguen A et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology* 1999;38:878-882
25. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002;41:1295–1302
26. Taylor A, Baljrsrishnan C, Calin A. Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(6) 1119-1125
27. Yazgan P, Öztürk E, Alataş N. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Dougados Fonksiyonel İndeks ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks Uygulamalarının Karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;2(1):10-16
28. Ay S, Kutlay S, Kurtaiş Y et al. Ankilozan Spondilitli hastalarda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinin (bashai) türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Romatizma, Cilt: 19, Sayı: 3, 2004*
29. Özer HTE, Sarpel T, Gülek B et al. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int* 2005;25:368-72
30. Karatepe AG, Akkoç Y, Akar S et al. The Turkish versions of Bath ankylosing spondylitis and the Dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatol. Int* 2005;25:612-8

31. Doward LC, McKenna SP, Meads D. Translation and validation of non English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) questionnaire *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:7 doi:10.1186/1477-7525-5-7
32. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20–26
33. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2006;20:521-37
34. Mackay Y K, Mack C, Bkophy S, et al. The BATH ankylosing spondylitis radiology index (BASRI). *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41:2263-2270
35. Creemers MC, Franssen MJ, van Hof MA et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9
36. Atagündüz MP, Aydın SZ, Direskeneli RH. Ankilozan spondilite radyografik görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(25):39-49
37. Wendling D, Blagosklonov O, Streit G et al. FDG-PET/CT scan of inflammatory spondylodiscitis lesions in ankylosing spondylitis, and short term evaluation during anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1663-5
38. Taurog J: Spondiloartropatiler. Soy M (ed): *Harrison Romatoloji*: İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 139-156
39. Zochling J, Heijde D. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452
40. Zochling J, Heijde D, Dougados M et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32

41. Altan L. Ankilozan spondilitte güncel tedavi seçenekleri. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51:A33-9
42. Davla K. Her Yerde Karşımda;Nedir Bu HLA Tiplendirimi? XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu; 42-52
43. Montserrat V, Martı M, Castro J. Allospecific T Cell Epitope Sharing Reveals Extensive Conservation of the Antigenic Features of Peptide Ligands Among HLA-B27 Subtypes Differentially Associated with Spondyloarthritis. J Immun. 2003;170:5778-85
44. Reveille J D, Brown M A: Ankilozan spondilitin patogenezi. Özgöçmen S (ed): Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler: İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 21-37
45. Akkoç N, Khan MA. Etiopathogenic role of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis. APLAR Journal of Rheumatology 2005; 8: 146–153
46. John D. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 2006; 18:332–341.
47. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? Arthritis Rheum 2001;44:1396–400
48. Brown M A, Edwards S et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to Ankylosing spondylitis. Human Molecular Genetics. 2000; 9: 1563-66
49. Beyeler C, Armstrong M et al. Relationship between genotype for the cytochrome P450 CYP2D6 and susceptibility to ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 1996;55:66-68.
50. Van der Paardt M, Crusius J B A et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis: no evidence for the involvement of transforming growth factor β 1 (TGFB1) gene polymorphisms. Ann Rheum Dis 2005;64;616-619

51. Jin L, Weisman M. Lack of association of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) genotypes with ankylosing spondylitis susceptibility and severity. *Rheumatology* 2005 44(1):55-60
52. Kim TJ, Kim TH. Interleukin 1 polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis in Korea *J Rheumatol*. 2008 Aug;35(8)
53. Maksymowych W P. Association of the IL1 Gene Cluster With Susceptibility to Ankylosing Spondylitis: An Analysis of Three Canadian Populations *Arthritis & Rheumatism* Vol. 54, No. 3, 2006;974–985
54. Chou C T, Timms A E et al. Chinese members with ankylosing spondylitis in Taiwanese. Replication of association of IL1 gene complex. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1106-1109
55. Timms A E, Crane A M. The Interleukin 1 Gene Cluster Contains a Major Susceptibility Locus for Ankylosing Spondylitis. *Am. J. Hum. Genet.* 75:587–595, 2004 -587
56. Tsui HW, Inman RD et al. Association of a TNAP haplotype with Ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56:234-43
57. Goedecke V, Crane AM, Jaakkola E et al. Interleukin 10 polymorphisms in ankylosing spondylitis. *Genes Immun* 2003;4:74–6.
58. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab *Ann Rheum Dis* 2008;67;511-517
59. Tutuncu Z N, Bilgie A, Kennedy L G. and A Calin Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53;425-426
60. Falkenbach A, Herold M. In ankylosing spondylitis serum interleukin-6 correlates with the degree of mobility restriction, but not with short-term changes in the variables for mobility. *Rheumatol Int* (1998) 18: 103–106
61. Gratacós J, Collado A . Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation

- between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994 Oct;33(10):927-31
62. Park M C, Lee S W. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2007 Mar-Apr;36(2):101-6.
63. Aynacıoğlu A Ő. Genetik araştırmalarda kullanılan yntemlerin farmakolojide uygulamaları Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumu 2006.
64. Temizkan G, Arda N. Molekler Biyolojide Kullanılan Yntemler. Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 88-95.
65. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ(ed). *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology.* Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1197-1208.
66. Divecha H, Satar N, Rumley A et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clinical Science* (2005) 109, 171–176
67. Collado-Escobar MD, Nieto A. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1461-3.
68. Van der Heijde D, Landewe R: Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi, fonksiyon ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. zgçmen S (ed): *Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler: İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008;206-213*
69. Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewe R, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: Patient and physician have different perspectives. *Rheumatology* 2005;44:789–795
70. McVeigh CM, Cairns AP, Diagnosis and management of ankylosing spondylitis *BMJ* 2006;333:581-585
71. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52: 1000-8

72. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ et al. Histopathologic evidence that sacroiliitis in Ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2011-24
73. Goldberger C, Dulak J, Duftner C. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in ankylosing spondylitis--a pilot study. *Wien Med Wochenschr.* 2002;152(9-10):223-5
74. Butt C, Lim S. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007, 8:1 doi:10.1186/1471-2474
75. Han SW, Kim GW et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43(9):1173-1177.