

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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SİTOKİNLER VE
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Mahmut KUL

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Alparslan YETİŞGİN

ŞANLIURFA

2016

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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SİTOKİNLER VE
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut KUL

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Alparslan YETİŞGİN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından 07.07.2015 tarih ve 15122 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitimim süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışkanlığı, bitmek bilmeyen enerjisi, bilime olan aşkı, son derece sabırlı hasta yaklaşımı, ılımlı fakat aynı zamanda otoriter idareciliğı ile her zaman kendime örnek alacağım ve neredeyse tez çalışmamın tüm aşamalarında her türlü kolaylığı sağlayarak adeta benden çok daha özverili çalışan, satırların yetersiz olduğı, teşekkürlerden fazlasını hakeden değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Alparslan YETİŞGİN'e,

Bölümümde çalışma imkanı bulduğum Doç. Dr. Pelin YAZGAN ve diğer hocalarıma, asistan eğitim süresince beraber çalışma şansını yakaladığım bölümümüzdeki değerli asistan arkadaşlarıma, rotasyonlarda tanıma fırsatı bulduğum değerleri hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem ve babama,

Her anımda yanımda olduğunu bildiğim, beni her aşamada destekleyen ve cesaretlendiren sevgili eşim Selda Kul'a ve en büyük motivasyon kaynaklarımdan olan biricik oğlum Mesut Ali Kul'a,

Teşekkürü bir borç bilirim...

Dr. Mahmut KUL

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Ankilozan Spondilit ve Tanımı	3
2.2.Epidemiyoloji	7
2.3. Etyopatogenez ve Genetik	8
2.4. Klinik Özellikler	10
2.4.1.Kas İskelet Tutulumu	10
2.4.2. Diğer Sistem Bulguları	12
2.5. Fizik Muayene Bulguları	14
2.6. Laboratuar Bulguları	17
2.7. Görüntüleme	17
2.8. Tanı	19
2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	20
2.10. Tedavi	22
2.10.1. Medikal Tedavi	24
2.10.2 Cerrahi Tedavi	30
2.11. Adiponektin	30
2.12. Rezistin	32
2.13. Visfatin	33
2.14. Fetuin-A	34
2.15. Optik Koherens Tomografi	34

3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Grupları	40
3.2. İstatiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	49
6.SONUÇ	53
KAYNAKÇA	54
EKLER	71



Tablo-1: Spondiloartropati Grubu İçinde Yer Alan Hastalıklar	4
Tablo-2: Roma Kriterleri	4
Tablo-3: New York Kriterleri	5
Tablo-4: Modifiye New York Kriterleri	5
Tablo-5: Spondiloartropatiler İçin Amor Kriterleri	6
Tablo-6: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri	7
Tablo-7: Assessment in SpondyloArthritis International (ASAS)Uzmanlarına Göre İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri	10
Tablo-8: Aksiyel Spondiloartropatiler İçin ASAS Sınıflama Kriterleri	20
Tablo-9: 2015 ACR Aktif AS Hastaları İçin Tedavi Önerileri	23
Tablo-10: Stabil AS Hastaları İçin ACR 2015 Tedavi Önerileri	23
Tablo-11: Ankilozan Spondilit Tedavisinde Anti-TNF-alfa Tedavisine Başlama Kriterleri	27
Tablo-12: Ankilozan Spondilitte Anti-TNF-alfa Tedavi Kontrendikasyonları	28
Tablo-13: Grupların Demografik Özellikleri	43
Tablo-14: Grupların Akut Faz Reaktan Seviyeleri	43
Tablo-15: Grupların Ortalama Adipo-sitokin Seviyeleri	44
Tablo-16: Grupların Ortalama Optik Koherens Tomografi Bulguları	45

Şekil-1: Grupların eğitim düzeyleri	42
Şekil-2: Grupların ortalama visfatin değerleri	44
Şekil-3: Grupların ortalama fetuin-A seviyeleri	45
Şekil-4: Grupların ortalama koroid kalınlığı değerleri	46
Şekil-5: Rezistin düzeyleri ile koroid kalınlığı arasındaki korelasyon	47
Şekil-6: Visfatin düzeyleri ile koroid kalınlığı arasındaki korelasyon	48



KISALTMALAR

ACR	: American College of Romatology
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group
AST	: Aspartat aminotransferaz
ASQoL	: Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C- Reaktif Protein
DMARD	: Yavaş etkili antiromatizmal ilaç
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
EULAR	: European League Against Rheumatism
GAS	: Görsel analog skala
HLA	: Human Lökosit Antijen
IBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
IL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
LFN	: Leflunomid
MASES	: Masstricht ankilozan spondilit entezit skoru
MES	: Mesalazin
MMP-3	: Matriks metalloproteinaz-3
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NFkB	: Nükleer faktör kappa beta
OA	: Osteoartrit

OKT	: Optik koherens tomografi
PA-AC	: Posteroanterior-akciğer
PPD	: Tüberkülin deri testi
RA	: Romatoid Artrit
RAED	: Romatizma Araştırma ve Eğitim Derneği
ReA	: Reaktif Artrit
RELM	: Rezistin like molecules
SAA	: Serum amiloid A
SİE	: Sakroiliak eklem
SOAİİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
SP	: Sulfapiridin
SPA	: Spondiloartropati
SSZ	: Sulfasalazin
STIR	: Short tau inversion recovery
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TRASD	: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Ankilozan Spondilitli Hastalarda Sitokinler ve Optik Koherens Tomografi (OKT) Bulgularının Değerlendirilmesi

Dr. Mahmut KUL

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Ankilozan spondilit (AS) etyopatogenezinde adipo-sitokinlerin rolü olduğu birçok çalışmada öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda AS hastalarında adipo-sitokinlerden bazıları yüksek, bazıları ise düşük bulunmuştur. Fakat bu adipo-sitokinlerin hangi mekanizma ile AS patogenezinde rol aldıkları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Ankilozan spondilitte kas iskelet sistemi dışında en sık etkilenen organ göz olup, olası komplikasyonların erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntem olan optik koherens tomografi (OKT) ile iyonizan radyasyona maruz kalmadan objektif ölçüm değerleri elde edilebilmektedir. Literatürde AS hastalarının OKT bulguları ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; AS'li hastalarda serum adipo-sitokin düzeylerini ve OKT bulgularını tespit etmektir. Literatür taramamızda AS hastalarında bu 2 bulgunun beraber incelendiği bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda modifiye New York kriterlerini karşılayan 47 AS hastası ve hastalarla yaş, cinsiyet, medeni durum, vücut kitle indeksi uyumlu 23 sağlıklı gönüllü incelendi. Hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde adipo-sitokin seviyeleri ile OKT bulguları değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda, AS hastalarında serum visfatin düzeylerinin yüksek, fetuin-A düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit ettik. Fakat bu farklılıklar hastalık aktivitesi veya akut faz reaktanları ile korele değildi. Rezistin ve adiponektin seviyelerinin ise kontrollere göre anlamlı bir farklılığı tespit edilememesine rağmen AS'li hastalarda rezistin seviyeleri ile CRP arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık.

Ayrıca AS hastalarının gözlerini OKT ile değerlendirdiğimizde, koroid kalınlıklarının arttığını tespit ettik. Dahası artan bu koroid kalınlığının adipo-sitokinlerden visfatin ve rezistin ile negatif korelasyonu da mevcuttu.

Çalışmamızın sonuçları, AS hastalarında adipo-sitokinlerin de inflamasyona ve hastalığın etyopatogenezinde katkısı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca OKT ile koroid kalınlığı değerlendirilerek bu hasta grubunda gelişebilecek olası göz komplikasyonlarının erken

tanısına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Adipo-sitokinlerin etyopatogenezdeki rolü ve OKT'nin AS hastalarında sağlayabileceği faydalar için, daha büyük hasta ve kontrol gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar Sözcükler: Ankilozan spondilit, adipo-sitokinler, optik koherens tomografi



ABSTRACT

Evaluation of Cytokines and Optical Coherence Tomography(OCT) Findings in Patients with Ankylosing Spondylitis

Mahmut KUL, MD

Specialty Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Many studies suggest that adipocytokines play a role in the etiopathogenesis of AS. In several studies, some of the adipocytokines in AS patients were found to be high and others were found low. But, the mechanism by which these adipocytokines are involved in the pathogenesis of AS is not yet fully understood.

Ankylosing spondylitis is the most common organs affected eye beyond the musculoskeletal system, early diagnosis and treatment is very important for possible complications. Optical coherence tomography (OCT), a non-invasive method that has recently begun to be used, provides objective measurement values without exposure to ionizing radiation. There are very few studies in the literature regarding the OCT findings of AS patients.

The aim of this study was to determine the levels of serum adipocytokines and OCT findings in AS patients. This study included 47 AS patients who met the modified New York criteria and 23 healthy volunteers with matched age, sex, marital status and body mass index. Adipocytokine levels and OCT findings were evaluated in patients and healthy volunteers.

As a result of our study, we found that serum visfatin levels were significantly higher and fetuin-A levels were lower in AS patients. But, this difference did not correlate with disease activity or acute phase reactants. Although no significant difference was found between resistin and adiponectin levels compared to controls, it was found that there was a negative correlation between resistin levels and CRP in AS patients.

Also we have found that the choroidal thickness increases in the eyes of AS patients. Moreover, we found that this increased choroidal thickness correlated negatively with visfatin and resistin from adipocytokines.

The results of our study support the idea that adipocytokines in AS patients may also contribute to the inflammation and etiopathogenesis of the disease. We also believe that OCT may be helpful in the early diagnosis of possible eye complications in this patient group by evaluating the choroidal thickness. It is clear that, for the role of adipo-cytokines in etiopathogenesis and benefits of OCT for AS patients are a necessity for studies with larger patients and control groups.

Key Words: Ankylosing spondylitis, adipocytokines, optical coherence tomography



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), etyolojisi kesin olarak belli olmayan, sakroileit ile karakterize, genetik zemini HLA-B27 ile ilişkili, ekstraartiküler bulguların da eşlik edebildiği kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Ankilozan spondilit patogeneğinde inflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri mevcuttur.

İnflamatuvar sitokinler; dolaşımdaki monositler veya lenfositler gibi farklı hücre tipleri tarafından üretilmekle birlikte yağ dokusundaki makrofajlar gibi diğer hücre kaynaklarından da üretilir. Yağ dokusu enerji deposu olmakla birlikte, immünite ve inflamasyon dahil fizyolojik ve patolojik süreçleri düzenleyen aktif bir katılımcıdır (8,9). Yağ dokusu ve özellikle adipositlerin kendisi; klasik sitokinlerin üretiminin yanı sıra, adipokinleri de üretir ve salgılar (10). Adipokinlerden bazıları leptin, rezistin, adiponektin, visfatin gibi sitokinlerdir (10).

Yapılan bir çalışmada serum rezistin düzeylerinin romatoid artritli (RA) ve spondiloartropatili (SpA) hastalarda osteoartritli (OA) hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (16).

Adiponektinin ise , insülin duyarlaştırıcı, antiaterojenik, antianjiyojenik, antiinflamatuvar ve antitümöral fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir (64).

Visfatinin inflamasyonun tetiklenmesi ve düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinen nükleer faktör kapp beta'yı (NFkB) artırdığı ve C-reaktif protein (CRP) üretimini de indüklediği bildirilmiştir (8).

Karaciğerde sentezlenen bir protein olan fetuin-A'nın düzeyi son yıllarda çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarda çalışılmış ve bu hastalıklarda bazen pozitif bazen de negatif bir akut faz reaktanı gibi davrandığı bildirilmiştir (207-208).

Ankilozan spondilitte en sık görülen eklem dışı bulgu akut anterior üveittir (57). Son yıllarda gözdeki birçok patolojik sorun, klasik muayene metodlarından daha erken, hassas ve ayrıntılı olarak, non-invaziv ve iyonizan radyasyon içermeyen bir metod olan optik koherens tomografi (OKT) ile tespit edilebilmektedir.

Bu çalışmada ki amacımız, ankilozan spondilit hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum sitokin seviyeleri ve optik koherens tomografi bulguları arasında farklılığı tespit etmeği.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit Ve Tanımı

Ankilozan spondilit (AS), etiyojisi kesin olarak belli olmayan, sakroileit ile karakterize, genetik zemini HLA-B27 ile ilişkili, ekstraartiküler bulguların da eşlik edebildiği kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Ankilozan spondilit ismini Yunanca ankylos (eğilmiş) ve spondylos (spinal omurga) sözcüklerinden almıştır (2). AS'de aksiyel iskelet tutulumunun yanısıra paraaksiyel eklemlerden omuz, kalça, diz veya ayak bileği gibi periferik eklemler de tutulabilir (3). Omurgada ilerleyici biçimde ve aşağıdan yukarıya doğru seyreden kemik füzyonuna sebep olabilen bu hastalık erken dönemde sakroiliak eklemleri (SİE) etkilerken, ilerleyen dönemlerde kostovertebral/kostosternal eklemler, interspinöz ve longitudinal ligamanlar gibi yapılarda da ankilozu yol açabilir (3). Periferik eklem tutulumu olarak kalça veya omuz eklem tutulumu yaklaşık %35'lik bir oranla birinci sırada yer alır (3). Bunlardan başka, ayak bileği, metatarsofalangeal ve temporomandibuler eklem tutulumu ile daktilit de görülebilir.

Spondiloartropatiler (SpA) ve bu grubun prototipini oluşturan AS, inflamatuvar bel ağrısı, periferik eklem artrit ve eklem dışı bulgular ile karşımıza çıkabilir (5). Bunlar; sistemik, oftalmolojik, kardiyak, gastrointestinal, renal, genitoüriner, nörolojik ve pulmoner bulgular olarak sayılabilir (4). SpA'ların en önemli özelliği sakroileit ve/veya spondilit ile birlikte seyreden aksiyel iskelet tutulumudur (6).

Spondiloartropati grubu içerisinde sınıflandırılan başlıca hastalıklar (Tablo 1); AS, reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit, undiferansiye spondiloartrit ve juvenil kronik artritir.

Tanı için ilk olarak, 1961 Roma ve 1966 New York kriterleri kullanılmaya başlanmış, ancak bu kriterlerin duyarlılıkve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle 1984'de Modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur (Tablo2-4) (66,91,92). 1990'da spondiloartropatileriçin Amor kriterleri (Tablo 5), 1991'de iseAvrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından belirlenen kriterler tanımlanmıştır (Tablo 6) (93,94).

Tablo-1: Spondiloartropati Grubu İçinde Yer Alan Hastalıklar

-
- Ankilozan spondilit
 - Reaktif artrit
 - İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artropati
 - Psöriatik artrit
 - Andiferansiye spondiloartropati
 - Juvenil kronik artrit
-

Tablo-2: Roma Kriterleri (1961)

Klinik kriterler:

- 3 aydan uzun süre var olan ve istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu
- Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
- Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
- Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
- İritis veya sekelinin öyküsü/bulgusu

RadYOlojik kriterler:

- Bilateral ankilozan spondilite özgü sakroiliak eklem değişiklikleri

Kesin Ankilozan Spondilit Tanısı:

1. Evre 3-4 sakroileit + en az 1 klinik kriter
 2. En az 4 klinik kriter
-

Tablo-3: New York Kriterleri (1966)

Tanı:

- 1-Lomber omurganın her 3 düzlemde (antefleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon) hareket kısıtlılığı
- 2-Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı
- 3-Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm veya daha az olması

(Radyografik Evreleme:

Normal=0, Şüpheli sakroileit=1, Minimal sakroileit=2, Orta derecede sakroileit=3, Ankiloz=4)

Kesin Ankilozan Spondilit:

- 1-En az 1 klinik kriter ile birlikte evre 3-4 bilateral sakroileit
- 2-Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroileit ile birlikte 1.klinik kriter veya 2.ve 3. klinik kriterler

Olası Ankilozan Spondilit:

Hiçbir klinik kriter aranmaksızın evre 3-4 bilateral sakroileit

Tablo-4: Modifiye New York Kriterleri (1984)

- 1-En az 3 aydır var olan, egzersiz ile düzeliyor istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
 - 2-Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı
 - 3-Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
 - 4-Evre 2-4 bilateral sakroileit
 - 5-Evre 3-4 unilateral sakroileit
- Kesin ankilozan spondilit:**Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroileit
-

Tablo-5: Spondiloartropatiler İçin Amor Kriterleri (1990)

Klinik Semptomlar	Puan
Lomber veya dorsal bölgenin sabah tutukluğu veya gece ağrısı	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Yer değiştiren gluteal ağrı	2
Sosis parmak	2
Topuk ağrısı veya diğer entesopati	2
İritis	2
Artritten 1 ay önce non-gonakokal üretrit veya servisit	1
Artritten 1 ay önce akut diyare	1
Yeni veya daha önce olan psöriazis ve/veya balanit	2
Radyografik Bulgular	
Sakroileit (bilateral en az grade 2 veya unilateral grade 3)	3
Genetik Yatkınlık	
HLA-B27 pozitifliği ve/veya AS, reaktif artrit, psöriyazis, üveit veya kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı aile öyküsü	2
Tedaviye Yanıt	
Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçları aldıktan sonra 48 saat içinde belirgin iyileşme veya bırakıldıktan sonra ağrının hızla kötüleşmesi	2

Amor kriterlerinde, 6 veya daha fazla puan alınması durumunda hasta SpA olarak değerlendirilir.

Tablo-6: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri.

-İnflamatuar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik, baskın olarak alt ekstremitelerde) ve aşağıdakilerden herhangi biri:

-Pozitif aile hikayesi

-Psöriazis

-İnflamatuar bağırsak hastalığı

-Yer değiştiren gluteal ağrı

-Entesopati

-Akut diyare,üretrit veya servisit

-Sakroileit (Bilateral grade 2-4 veya unilateral grade 3-4)

2.2. Epidemiyoloji

Ankilozan Spondilit en sık hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte çocuklarda veya ileri yaşlarda da görülebilmektedir (11). Hastalığa erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık rastlanılmaktadır. Fransızlarda yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken İzmir’de yapılan bir çalışmada oran (erkek/kadın oranı) 1.2 bulunmuştur (12,13). Klinik cinsiyete göre değişebilmektedir (14). Örneğin, erkeklerde spinal ve pelvik tutulum ön plandayken; göğüs duvarı, kalça, omuz ve ayak eklemlerinde tutulum daha azdır. Kadınlarda ise spinal tutulum daha hafif iken, dirsek, el/ayak bilekleri, kalça ve pelvik tutulum daha sık görülür (14).

AS’de ailesel bir yatkınlık olduğu bilinmektedir. Bu noktadan hareketle yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın HLA-B27 ile olan yakını ilişkisi net bir şekilde ortaya konmuştur (15,17). Bu ilişkinin tespitinden sonra AS ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genetik zemin üzerinde ivme kazanmıştır.

Herhangi bir toplumda HLA-B27 prevalansının AS insidansı ile kabaca orantılı olduğundan bahsedilmektedir (18). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar neticesinde AS insidansı 100,000’de 0,5–14 arasında bulunmuştur (200). Finlandiya sağlık sigorta sistemi kayıtlarında, tedavi gerektiren AS hastalarına ait yıllık insidans 100,000’de 6,9, prevalans ise %0,15 olarak

tespit edilmiştir. Kuzey Norveç'te AS'nin yıllık insidansı 100,000'de 7,6 olarak hesaplanırken, Çek Cumhuriyeti'nde 100,000'de 6,4 olarak belirlenmiştir (19,20). Ülkemizde AS'nin sıklığıyla ilgili veriler sınırlıdır. İzmir'de 2835 kişilik örneklem grubu ile yapılan çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak belirlenmiştir (21).

2.3 Etyopatogenez ve Genetik

Günümüzde AS'nin etiyolojisi halen tam olarak ortaya konamamakla birlikte hastalığın iyi bilinen bir genetik zemini vardır. AS ile güçlü ilişkisi kesin olarak ortaya konmasına rağmen, HLA-B27'nin hangi mekanizma ile AS'ye neden olduğu tam olarak anlaşılabilmiş değildir (22).

HLA-B27'nin kuzey Avrupa ve Amerika'lı AS hastalarında %80-90 oranında pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte genel populasyonda HLA-B27 pozitif bireylerin yalnızca %5-6 gibi küçük bir kısmında AS gelişmektedir. Bu nedenle genetik yatkınlığın ancak %20-40'ının HLA-B27 pozitifliği ile açıklanabileceği düşünülmektedir (31, 36).

Sağlıklı bireylerin %5'inde HLA-B27 pozitifken, farklı yayınlarda HLA-B27 pozitif kişilerin sadece %1-5'inde AS hastalığı görüldüğü belirtilmiştir (7). Ailesinde SpA olmayan HLA-B27 (+) kişilerde AS gelişme riski %5 iken, 1. derece akrabasında eğer AS var ise bu risk 5-16 kat oranında artabilmektedir (22). Günümüzde 70'den fazla aleli tanımlanan HLA-B27'nin B*2705, B*2702 ve B*2704 alt tipleri hastalık patogenezi ile açık bir şekilde ilişkili bulunmuşken, B*2706 ve B*2709'un ise AS gelişimi için oldukça düşük bir risk oluşturduğu tespit edilmiştir (5,23,25-28). AS'de yapılan ikiz çalışmalarında ise; monozigotik ikizlerin %63'ünde, dizigotiklerin de %13'lük kısmında hastalıkta birliktelik gözlenmiştir (29,30).

HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolü henüz tam olarak ortaya konulamamakla beraber bazı teoriler ileri sürülmüştür. Hastalığın patofizyolojisine bakıldığında, ilk hipotezde HLA-B27 molekülünün, CD8 pozitif T lenfositlerine öz veya yabancı olabilecek "artritojenik peptidi" sunarak rol aldığı düşünülmüştür. Fakat bunun zıddı olarak HLA-B27 (+) transgenik sıçanlarda CD8 pozitif T lenfositlerin rolünün olmadığı bulunmuştur (31-34). Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda HLA-B27 molekülünün β 2 mikroglobulin içermeyen serbest ağır zincirlerinin, hücre yüzeyinde eksprese edilerek killer immünglobulin like reseptörler gibi ilgili reseptörler aracılığı ile inflamasyonu tetikledikleri tespit edilmiştir (35). Bununla birlikte

HLA-B27 ağır zincirinin, endoplazmik retikulum içerisinde, β 2 mikroglobulin ve peptid ile birleşmeden önce yanlış katlandığı ve sonuçta “katlanmamış protein yanıtı” (unfolded protein response; UPR) oluşturarak inflamasyonu tetikleyebileceği bildirilmiştir (35-38).

AS gibi SpA grubundan olan reaktif artrit (ReA) gelişmiş ülkelerdeki en yaygın formunun C.Trachomatis’in neden olduğu ürogenital enfeksiyon sonrası ortaya çıkmasından yola çıkılarak SpA grubu hastalıkların tetikleyici bir enfeksiyon sonrası gelişebileceği araştırılmıştır (39).

AS’de bozulmuş immün yanıtın bakterilerin intestinal geçirgenliğinde artışa neden olduğu düşünülmüş ve Klebsiella Pnömoni, E.Coli gibi çeşitli bakterilere ait artmış Ig-A antikorları elde edilmesine rağmen SİE biyopsi materyallerinde herhangi bir bakteriyel ürüne rastlanılmamıştır (40).

Bir çalışmada AS’li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde yüksek miktarda TNF-alfa mesajcı RNA’sı bulunmuştur (42). AS ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişki göz önüne alındığında, ankilozan spondilitte TNF- alfanın bir rolü olabileceği öngörülmektedir.

Erken dönem Crohn hastalığına benzeyen mikroskopik ve makroskopik bağırsak enflamasyonu, ankilozan spondilitli hastaların yaklaşık olarak %20-60’ında gözlenebilmektedir (27). AS’deki bağırsak lezyonlarına daha çok akut periferik artritli hastalarda rastlanılmakla birlikte klinik genelde sessiz olmaktadır. İn vitro çalışmalarda, Crohn’lu hastaların bağırsak mukozasında TNF-alfa üretiminin arttığı kanıtlanmıştır (43). Klinik çalışmalarda anti-TNF-alfa monoklonal antikor olan infliksimabın inflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi edici etkisi gösterilmiştir (44).

Ankilozan spondilitli hastaların serumlarında ve sinovial membranlarda İnterlökin (IL)-6 ve IL-10 düzeyleri yüksek saptanmıştır (45). Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda, bozulmuş T-helper-1 (Th1) kapasitesinin AS patogenezinin bir parçası olduğu görüşüne destek vermektedir (46). Bu durum muhtemelen hastalığın başlangıcında enfeksiyona neden olan bir bakterinin etkili bir şekilde eliminasyonunun bozulmasına yol açmakta ve bağırsaktaki mukozal lenfositlerde hastalığın gelişimine yol açabilmektedir. TNF-alfanın enflamasyon alanında bol miktarda bulunması, bu ajanı biyolojik tedavinin bir hedefi haline getirmiştir. Nitekim Baeten ve ark.

yaptıkları çalışmada anti-TNF-alfa tedavisinin AS'de Th1 sitokin sekresyon bozukluğunu düzelttiğini göstermişlerdir (47).

2.4. Klinik Özellikler

2.4.1. Kas İskelet Tutulumu

Ankilozan spondilit hastalarında genelde ilk yakınma bel ağrısıdır. En az üç aydır devam eden bel ağrısının, istirahatle artıp hareket ve egzersizle gerilemesi, gecenin ikinci yarısında veya sabahın erken saatlerinde uykudan uyandırması başlıca özellikleridir (Tablo 7) (53-55).

Ağrıyı, uyluk arka yüzünde veya yer değiştiren kalça ağrısı şeklinde tarifleyen hastalar da vardır. Öksürme veya belin ani hareketler ile ağrıda artış görülebilmektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar (SOAİ) ilaçlar ile 48 saatte bel ağrısının azaldığı gözlenmektedir (1,57).

AS'nin diğer önemli bir bulgusu tutukluk olup, sabahları daha fazla olduğu ve üç saate kadar uzayabildiği bilinmektedir. Sabah tutukluğu, egzersiz ve SOAİ ilaçlar ile gerilemekte, istirahat ile artmaktadır. Hastaların çoğu bel ağrısı ve tutukluğunu tam olarak ayırt edemeyebilir. Bu nedenle doktorun ayrıntılı anamnezi oldukça önemlidir (57). Hastalık sürecinde ön planda kas iskelet sistemi etkilenmektedir. Başlıcaları; sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler ve simfizis pubis), ligamanların kemiğe tutunma noktaları, eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılardan ibarettir (48).

Tablo-7: Assessment in SpondyloArthritis international (ASAS) Uzmanlarına Göre İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

1-Başlama yaşı < 40 yaş

2-Sinsi başlangıç

3-Egzersiz ile düzelme

4-İstirahatle düzelme olmaması

5-Gece ağrısı

Tanı için 5 kriterden 4'ünün olması gerekmektedir.

AS hastalığında genellikle en erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemlerde başlar ve ilk değişiklikler (inflamasyon, skleroz) kıkırdağın daha ince olduğu iliak tarafta oluşur (49).

Hastalık ilerledikçe skleroz ve erozyon eklem her iki kenarında da meydana gelmektedir. Subkondral kemik plağındaki düzensizlikle birlikte kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz oluşmaktadır. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler (pseudowidening) oluşmakta, zamanla fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak da ankiloz meydana gelmektedir. Klasik olarak gözlenen sakroileitin özelliği, bilateral ve simetrik olmasından ibarettir (50). Sağlıklı insanlarda da 40 yaşından sonra sakroiliak eklemlerde ankiloz görülebilmektedir. Ancak yaş ile bağlantılı ankiloz, sakroiliak eklem ligamentöz (üst) bölümünde olurken, sinovyal bölümün ankilozu genelde AS'de gözlenir (51). Sakroiliak eklem tutulumunu takiben genellikle alt bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerleyen vertebra tutulumu gözlenmektedir.

Aksiyel iskelette; apofiziyal, diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler ve paravertebral ligamanlar tutulabilmektedir. Diskovertebral bileşkenin anterior kısmında oluşan inflamasyon sonucu oluşan "osteit" ilk bulgulardandır. Vertebra korpusunun anterosuperior ve anteroinferiorunda oluşan fokal kemik erozyonu kareleşmeye yol açar ve bu erozyon sonrası gelişen reaktif skleroz parlak bir görünüm (Romanus lezyonu) meydana getirir. Anulus fibrosusun superfisiyal tabakasındaki inflamasyon sonrasında oluşan ossifikasyon sonucu anterolateral kısımda belirgin olmak üzere "sindesmofit" adı verilen vertikal kemik köprüleri oluşmaktadır. AS'de sindesmofitler, bilateral, simetrik ve marjinal yerleşmeye eğilimlidir. Eş zamanlı inflamatuvar değişiklikler apofiziyel eklemlerde ankiloza ve bazı spinal ligamanların ossifikasyonuna da yol açabilmektedir. Vertebral kolonun tam füzyonu ile "bambu kamışı" görünümü meydana gelmektedir (52). Kalça, omuz gibi etkilenen diartrodial eklemlerde de kemik köprüler oluşabilmektedir. Bunların periferik ankiloz nedeniyle oluşan hareket kısıtlılığından, son plak ve subkondral kemikteki inflamasyondan veya her iki sebepten de olabileceği düşünülmektedir (51).

Periferik artrit, %30 oranında daha çok alt ekstremitelerde, asimetrik monoartiküler veya oligoartiküler şekilde görülmektedir (60). Sıklıkla diz eklemine etkilendiği ve %10'unda eşlik eden ve tekrarlayan effüzyon varlığı dikkati çekmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde omuz ve kalça tutulumu görülür. Kalça tutulumunda destrüksiyonun yavaş seyir gösterdiği ve özellikle femur başının etkilendiği gözlenmiştir (1,57). Juvenil AS, erişkin AS ile kıyaslandığında, kalça

tutulunun daha sık olduğu gör÷lmektedir (59).Entezit, hastalığın oldukça karakteristik bulgularından birisidir. Tendonların kemiğe yapışma bölgesinin inflamasyonu olarak bilinmektedir ve hastaların %25-40'ında gör÷lmektedir (60). Patolojik olarak lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyondan oluşmaktadır. Entezit, eklem dışı duyarlılığa sebep olmaktadır. Kostokondrol bileşkeler, manubriosternal eklemler, iliak kanatlar, vertebraların spinöz çıkıntıları, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, topuklar, tibial tüberküller, kalkaneusun plantar fasiası yaygın olarak entezit gözlenen bölgelerdendir. Kostovertebral eklem tutulumu ve kostokondrol bileşkeler, manubrio-sternal eklemlerde entezit gelişmesi ile öksürme-hapşırma ile artan, bazen plöritik karakterde göğüs ağrısının eşlik edebileceği bildirilmektedir (57).

2.4.2. Diğer Sistem Bulguları

Ankilozan spondilit'in özellikle başlangıcında ve seyrinde yorgunluk, uyku bozukluğu, iştahsızlık, kilo kaybı, subfebril ateş gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilmektedir. En sık gör÷len eklem dışı bulgusu olan akut anterior üveitin HLA-B27 pozitif hastalarda %25-40 oranında geliştiği raporlanmaktadır (57). Hastalığın ilk bulgusu olabilir ve aynı zamanda tekrarlayan tek taraflı üveit öyküsü olan hastaların %50'sinde SpA tespit edilmiştir (57). Üveitli hastalarda gözde kızarıklık, ağrı, bulanık görme, lakrimasyonda artış, fotofobi ve miyozis gör÷lmektedir. Uygun tedavi edilmezse, anterior veya posterior sineşiler, katarakt, glokom, maküler ödem gibi komplikasyonların ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (57).

AS'li hastalarda kardiyak tutulum; asendan aortit, aort kapak yetersizliği, ileti bozuklukları, perikardit, kardiyomiyopati, mitral kapak hastalığı olarak bulgu vermektedir (1). Klinik sessiz olabileceği gibi ciddi sorunlara da yol açabilir. Kardiyak tutulum için HLA-B27 pozitifliğinin önemli bir risk faktörü olduğu, gör÷lme sıklığının yaşla ve hastalık süresi ile korele olduğu bilinmektedir. Özellikle aort kapak yetersizliğine, AS hastalarının %2-10'unda rastlanılmaktadır (1).

Hastalık başlangıcından yaklaşık 20 yıl sonra pulmoner tutulum bulgusu olarak en sık bilateral apikal fibrozis gör÷lmektedir. Tüberküloz kaynaklı olmayan kavitasyon gelişebilmekte ve kaviteler aspergillus ile kolonize olarak ortaya çıkabilmektedir (1). Kostovertebral eklem tutulumu nedeni ile azalan göğüs ekspansiyonu, artmış diyafragmatik solunum ile kompanse edilmektedir. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde hafif azalma ile beraber restriktif tipte solunum

kısıtlılığı görülmektedir. Bununla birlikte alveolokapiller difüzyonun etkilenmediği gösterilmiştir (1).

Yapılan bazı çalışmalarda hastalığın beş yıllık seyrinden sonra obstrüktif uyku apne gelişebileceği saptanmıştır (61).

Hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar da görülebilmektedir (1).

AS hastalarında böbrek tutulumu; sekonder renal amiloidoz (Amiloid A tipi), SOAİ ilaç nefropatisi ve glomerulonefrit olarak üç farklı klinik şekilde ortaya çıkabilir. Geniş katımlı AS tanılı hasta grubuyla yapılan bir çalışmada, %8 oranında üriner bulgularda bozukluk ve proteinürisi olan hastalarda olmayanlara göre IgA ve ürik asit düzeylerinde belirgin yükseklik saptanmıştır (62). AmiloidA tipi amiloidoz hastalık başlangıcından uzun yıllar sonra aktif ve agresif AS'de gözlenmektedir (63).

Hastalık süresince omurgada instabilite, inflamasyon, disk lezyonları, kırıklar, spinal stenoz, posterior longitudinal ossifikasyonuna bağlı nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Çoğunlukla öne doğru olan atlantoaksiyel subluksasyonun AS hastalarının %2'sinde görüldüğü bildirilmektedir (1,57). Periferik artrit varlığında, C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinde, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) ve hastalık modifiye edici tedavilere dirençli AS hastalarında atlantoaksiyel subluksasyon riskinin arttığı bildirilmiştir (63). Lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesi ile nadiren de olsa kauda ekina sendromu görülebilmektedir. Bu sendrom, hastalığın ciddi ve geç dönem komplikasyonlarından (1,57).

Erken dönemde, lokal ve sistemik mediyatörlere bağlı (IL-1, TNF-alfa) inflamasyon nedeniyle, geç dönemde ise ankiloz nedeni immobilizasyon sonucunda osteoporoz gelişebilmektedir. Vertebra fraktürleri görülebilir ve bunlardan özellikle servikal bölge fraktürlerinin morbidite ve mortalitesi yüksek bulunmuştur (60).

2.5. Fizik Muayene Bulguları

Ankilozan spondilitin tanı ve takibinde özellikle sakroiliak eklemleri ve tüm omurgayı kapsayan ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesinin özenle yapılması gerekmektedir. Erken dönemde tipik AS bulgularının gözlenmesi zor olmakla birlikte, lomber omurgadaki hareket kısıtlılığı ve sakroileiti belirlemek muhtemeldir. Sakroiliak eklemleri değerlendirmek amacıyla pratikte sakroiliak ve pelvik kompresyon testlerine bakılmaktadır. Sakroiliak eklem üzerine basınç uygulanması ile ağrının ortaya çıkması sakroileiti düşündürür. Bunun dışında spesifik olmamakla birlikte sakroiliak eklem yapılan germe ile ağrının tetiklendiği birkaç test de vardır (Gaenslen, Mennel ve Patrick-Faber testleri) (65-67).

Gaenslen testinde; hasta sırt üstü yatarken bir kalçasını ve dizini fleksiyona getirir ve elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir. Hekimin her 2 dize zıt yönlerde direnç uygulaması ile test edilen taraftaki sakroiliak eklem bölgesinde ağrı hissedilmesi testin (+) olduğunu düşündürür. Patrick-Faber testinde ise, sırt üstü yatan hastada, kalça eklemi fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona zorlanırken sakroiliak eklemde ağrı hissedilmesi testin (+) olduğunu göstermektedir. Mennel testinde; yan yatan hastada altta kalan bacak, kalça ve dizden fleksiyon pozisyonuna getirilir. Üstteki bacak kalçadan hiperekstansiyona zorlanır ve bu sırada sakroiliak eklemde ağrı olması, testin (+) olduğunun bulgusudur. Bu testlerden iki yada daha fazlasının pozitif olması (uygun klinik semptomların varlığında) büyük bir ihtimalle “aktif sakroileit” varlığını düşündürmelidir (65,66).

Fakat sakroiliak eklem ligamanlarının, hareketi engelleyecek kadar kuvvetli olması, bazı hastalarda sakroileit varlığına karşın bu testlerin negatif olmasına sebep olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyonun yerini fibrozis ve ankilozun aldığı durumlarda da bu testler sırasında ağrı oluşmayabilir. Erken dönemde spinal mobilitedeki azalmaya, kemik ankilozundan ziyade, aksiyel iskeletin inflamasyonuna eşlik eden paravertebral kas hassasiyeti ve kas tutukluğunun yol açtığı düşünülmektedir (65). Bu hastalarda, inspeksiyonla lomber lordozun azaldığı tespit edilmektedir.

1937’de Dr.Von Schober tarafından tanımlanan Schober testi, AS’li hastalarda öne fleksiyonu değerlendirmede kullanılan bir testtir (48). Lomber Schober testinde; hasta ayakta dik dururken posterior superior iliak çıkıntıları birleştiren çizgi ve 10 cm üzerisi işaretlenir ve

hastadan dizler ekstansiyonda iken yere değmeyi hedefleyerek öne eğilmesi istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafede 15 cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu düşündürür. Dorsal Schober testinde ise; 7. servikal vertebranın spinöz çıkıntısı ile altındaki 30. cm işaretlenir ve hastadan aynı şekilde eğilebildiği kadar öne eğilmesi söylenir. Aradaki farkın 5 cm'den az olduğu durumlarda dorsal kısıtlılıktan söz edilir. Spinal mobilitayı değerlendirmede, günümüzde daha sık olarak kullanılan test ise; Macrea ve Wright'ın 1969'da tanımladığı modifiye Schober testidir (69).

Modifiye Schober testi, diğer iki teste göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğundan Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) ölçüm parametreleri içinde yer almıştır (70). Bu test için posterior superior iliak çıkıntı (venüs gamzeleri) hizasındaki 5. lomber vertebranın spinöz çıkıntısının 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir. Hastaya dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi söylenir, işaretlenen bu mesafede oluşan farkın tespit edilmesiyle ölçüm gerçekleştirilmektedir. Modifiye Schober testinde; 5 cm'den az miktarda artış gözlenmesi spinal mobilitada (öne fleksiyonda) azalma olduğu anlamına gelmektedir (70).

Benzer şekilde, dizler tam ekstansiyondayken hastanın mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan "el parmak yer mesafesinin (EPY)" ölçümü ile de spinal mobilita (öne fleksiyon) hakkında fikir elde edilebilmektedir. EPY mesafesi kadınlarda 0, erkeklerde ise 10 cm'e kadar normal kabul edilebilmektedir (70). Belin lateral fleksiyon hareketini değerlendirmek için ise; topuklar ve sırt duvara yaslanmış vaziyette dizlerin bükülmesi ve gövdenin öne eğilmesine izin verilmeden hastadan yapabildiği kadar yana eğilmesi söylenir. Hastanın 3. parmak ucuyla yer arasındaki mesafe yana eğilmeden önce ve sonra ölçülür. Ardından iki ölçüm arasındaki mesafe not edilir. Sağlıklı bireylerde 10 cm ve daha azı normal kabul edilir. Son olarak lateral spinal fleksiyon için sağ ve solun ortalaması alınmaktadır (70).

Servikal omurganın tutulumu ise servikal rotasyonların derecesi yanı sıra, oksiput-duvar mesafesi yada tragus-duvar mesafesi ölçümü ile değerlendirilebilmektedir. Sağlıklı bireylerde servikal rotasyonlar 70-80 derecedir. Oksiput-duvar mesafesi ölçümünde; ayak topukları duvara değecek şekilde, çene horizontal düzlemde sırt duvara dönük iken oksiput ile duvar arası uzaklık hesaplanır. Oksiput-duvar mesafesi için tekrarlanan 2 ölçüm yapılır ve en iyi ölçüm sonucu not edilir. Sağlıklı bireylerde oksiput-duvar mesafesi 0 cm'dir. Tragus-duvar mesafesi ölçümünde ise yukarıda anlatılan test ile aynı pozisyonda sağ ve sol tragus ile duvar arası uzaklık ayrı ayrı ölçülüp ortalaması not edilir. Sağlıklı bireylerde tragus-duvar mesafesi 15 cm'den daha azdır.

Hastalık ilerledikçe tüm düzlemlerde spinal mobilite progresif olarak azalmakta ve postür bozuklukları meydana gelmektedir. Lomber lordoz düzleşip, torakal kifoz artışı oluşmaktadır. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yer çekiminin de etkisi ile boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize olur, torakal omurganın da katılımı ile antefleksiyon postürü ortaya çıkmaktadır. Bu durum, kişi dik durumdayken duvara yaslandığında oksiput-duvar ve tragus-duvar mesafesi ölçümü ile objektif olarak değerlendirilebilir (70).

Ölçüm sırasında çenenin nötral pozisyonda, gözlerin ufuk çizgisine paralel olması ve aşırı ekstansiyonun önlenmesine dikkat edilmelidir. Eğer kalça eklemleri de tutulmuşsa zaman içerisinde fleksiyon deformiteleri de gelişmektedir. Bu nedenle hastalar ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizlerini hafif fleksiyona getirmek zorunda kalabilirler (67). Bu postür değişikliği, çoğu zaman hastalık başlangıcından 10 yıl sonra gözlenmektedir (72).

Kalça hareketlerinin değerlendirilmesinde kullanılan test intermalleolar mesafe ölçümüdür (70). Bu ölçümde, hasta supin pozisyonda yatarken her iki bacağına yere paralel şekilde olabildiğince açmaya çalışır ve bu sırada her 2 medial malleol arası mesafe ölçülerek not edilir. Sağlıklı bireylerde 100 cm ve üzerindedir. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma da meydana gelebilmektedir. Göğüs ekspansiyonundaki kısıtlanmayı değerlendirmek amacıyla; birkaç zorlu ekspiryum ve inspiyumu ardından, 4. interkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek derin inspiyumu ve ekspiryumu arasındaki fark kaydedilmektedir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte bu farkın 5 cm altında olması kısıtlılık açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir (70). Geç dönemde abdominal solunumun ön planda olması ile karın bombeleşerek futbol topuna benzer karın görüntüsü ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca bu hastalarda entezit nedeniyle bazı bölgelerde kompresyonla hassasiyet saptanabilmektedir. Entezit değerlendirmesinde Masstricht ankilozan spondilit entezit skoru (MASES) baz alınmaktadır (69). Bunlar; 1.ve 7. kostokondral bölge (sağ-sol), spina iliaka anterior superior (sağ-sol), krista iliaka (sağ-sol), spina iliaka posterior superior (sağ-sol), lomber 5.vertebra spinöz proçesi, aşil tendon proksimali insersiyosu (sağ-sol) olmak üzere 13 bölge olarak değerlendirilmektedir. Tüm bölgelere 0-1 arası puan verilir ve toplam skor 0-13 arasında olacak şekilde hesaplanmaktadır (70).

2.6. Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilitte tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. En karakteristik laboratuvar anormallik, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve diğer akut faz reaktanlarındaki, özellikle de CRP'deki yükselmedir (73). Bununla birlikte ESH ve CRP tetkiklerinin normal olması AS hastasında aktif hastalık olmadığını göstermez. ESH veya CRP yüksekliği yaklaşık %75 hastada tespit edilmesine rağmen klinik ile hastalık aktivitesi arasında ilişki net olarak saptanamayabilir (74). ESH veya CRP'nin hastalık aktivitesi ölçümünde birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (75).

Hafif düzeyde normokrom anemi hastaların %15'inde tespit edilebilir. Bazı hastalarda serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesinde yükselme tespit edilebilirse de, bu yükselmenin hastalığın aktivite veya süresi ile ilişkisi bulunmamıştır (76).

Çalışmalarda bir apolipoprotein olan ve interlökin 1, 2 ve TNF-alfa'ya yanıt olarak karaciğer ve sinoviyadan sentezlenen serum amiloid-A (SAA)'nın BATH Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi(BASDAI)ile korele olarak AS'de yükseldiği gösterilmiştir (77).

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da, matriks metalloproteinaz 3 (MMP-3)'ün radyolojik progresyonun bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiş olup, aynı çalışmada eşik değerinin 68 ng/ml alınması halinde özgüllük ve duyarlılığın %70 seviyesinde olduğu belirtilmiştir (78).

2.7. Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri, AS'nin tanı, sınıflama ve takip aşamalarında sıkça kullanılmaktadır. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi ve kemik sintigrafisi olmak üzere 5 temel görüntüleme yöntemine tanıda ihtiyaç duyulabilmektedir. Yaklaşık %5 hasta dışında hemen tüm hastalarda görülen SİE tutulumunun görüntülenmesi, modifiye New York kriterlerine göre sınıflamada ve AS tanısında oldukça önemli bir noktadır (79).

AS'de tipik radyografik değişiklikler aksiyel iskelette ve özellikle de SİE'de gözlenir. Direkt radyografi ile esas olarak, erozyon, skleroz, sindezmozit ve ankiloz gibi geç dönemde

ortaya çıkan değişiklikler gözlenebilmektedir. Modifiye New York tanı kriterlerinden birisi olan direkt radyografi ile sakroileitin görülmesi için genellikle birkaç yılın geçmesi gerekmektedir. Sakroileit tanıda oldukça önemli bir bulgu olsa da hastaların %5'inde görülmeyebilir (79,81).

SİE'yi radyografik olarak değerlendirmek için çoğunlukla oblik çekilen Ferguson ve Barsony yöntemleri tercih edilmektedir. AS'de SİE radyografisinde eklem yüzeylerindeki netliğin kaybı ilk bulgulardandır (82). Bu bulanıklaşma dejeneratif eklem hastalığından AS'nin ayırımı için önemlidir. Sonraki dönemlerde eklem yüzeylerinde yer yer erozyonlar ve subkondral alanın sklerozu izlenebilmektedir. İliak taraf eklem yüzeyinin daha ince olmasından dolayı erozyonlar önce eklemin iliak yüzünde görülür (82).

Erozyonların büyümesi neticesinde eklem aralığında yalancı genişleme görülebilmektedir. Eklem kıkırdağının kaybı ile eklem aralığında daralma meydana gelir. Sonrasında eklem aralığında yer yer kemik köprüler gelişmeye başlar ve bunu eklem aralığının tümünün kapandığı ankiloz süreci takip eder. Spinal kolona ait sıklıkla ilk direkt radyografik bulgu,diskovertebral köşelerin yıkımına eşlik eden çevre kemik dokunun reaktif sklerozudur.Bu tipik görünüm, parlak köşe ya da Romanus bulgusu olarak isimlendirilmektedir.

Normalde konkav olan vertebra gövdesi,köşelerinin erozyonu neticesinde düzleşir ve vertebralarda tipik kareleşme oluşur. İnterspinöz, supraspinöz ligaman ve faset eklem ossifikasyonu neticesinde ön arka grafilerde üçlü tren rayı (Trolley-track sign) denilen bulgu gözlenir. AS hastalarının vertebra grafilerinde uzun dönemde osteoporotik çökme kırıkları da meydana gelebilmektedir. Kalça ekleminin tutulumu direkt grafide eklem aralığında erozyondan ziyade konsantrik daralma şeklinde gözlenirken femur başının pelvis içine doğru yer değiştirdiği protrüzyo asetabuli de izlenebilir.

Pelvisin direkt radyografisi, inflamatuvar bel ağrısı yakınması olan hastada SİE'nin görüntülenmesinde halen ilk basamak yöntemdir (83). Ancak SİE'nin düzensiz S biçiminde olması, sakral ve iliak parçaların radyografide üst üste gelmesi ve eklemin karmaşık yapısı nedeniyle direkt radyografi her zaman yeterli olmamaktadır (84). Direkt radyografinin inflamasyondan dolayı oluşan yapısal hasarı görüntülediği için erken sakroileitin tespitinde sensitivitesi oldukça düşüktür. BT ile skleroz veya erozyon gibi kemik dokusundaki anormallikler daha erken tespit edilebilmekle birlikte kemik iliği ödemi ya da yumuşak doku değişiklikleri

hakkında yeterince bilgi edinilememesinin yanı sıra daha yüksek radyasyon maruziyetine de neden olur.

MRG, preradyografik sakroileiti olan hastaların yaklaşık %50'sini tespit edebilen, günlük pratikte sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (85). MRG'de kemik iliği ödemi, yumuşak doku inflamasyonu gibi AS'de görülebilen durumlar özel sekanslar ile gözlenebilmektedir. Aktif lezyonların görüntülenmesinde T2 ağırlıklı gradient eko, yağ baskılı sekanslar (T2-FS), STIR teknik (short tau inversion recovery) ve T1 ağırlıklı kontrastlı turbo spin eko sekansları (T1/Gd-DTPA) (Gadolinium 30 diethylenetriamin pentaacetic acid) uygun MR tekniklerindedir. İntravenöz (İV) olarak gadolinium'un inflame doku içinde kontrastlanması aktif hastalık için önemli bilgiler verebilmesine rağmen, maliyet artışı, çekim süresinin uzaması, hasta uyumunu azaltabilmesi gibi nedenlerle standart olarak uygulanmamaktadır. STIR tekniği ile yağ dokusuna ait sinyal tamamıyla baskılanabilir ve daha üstün yağ-su kontrastı sağlama imkanı sunar (69).

Sakroileitin gösterilmesi için MRG'nin kullanılmadığı durumlarda kemik sintigrafisi başvurulan yöntemlerden biridir(88). İV verilen Tc 99m'in asimetrik tutulması daha anlamlıdır

Entezopatinin görüntülenmesi için özellikle de erken evrelerde ultrasonografi, MRG'ye göre daha duyarlıdır (87).

2.8.Tanı

Ankilozan Spondilit daha çok hayatın 3. dekadında ortaya çıkan, hastalığın ilerlemesiyle %90 hastada radyografik sakroileitin görüldüğü kronik inflamatuvar bir hastalıktır (89).

Tanı için 1961 Roma ve 1966 New York kriterleri kullanılmış, ancak bu kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, 1984'de modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur (Tablo2-4) (66,91,92). 1990'da spondiloartritler için Amor kriterleri (Tablo 5), 1991'de ise Avrupa spondiloartropati çalışma grubu tarafından belirlenen kriterler kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 6) (93,94).

Amor kriterlerine göre, SpA tanısı koymak için en az 6 puan lazımdır. Bu kriterlerden hiçbiri erken hastalık tanısında yardımcı değildir ve daha çok hastalığın sınıflandırılmasında

yardımcı olabilmektedir. 2009'da aksiyel SpA için Assessment in Spondylo Arthritis International Society (ASAS) tarafından sınıflama kriterleri belirlenerek hastalığın erken dönemde de tanımlanabilmesi amaçlanmıştır (Tablo 8) (69).

2009 ASAS kriterleri, tüm aksiyel SpA'ların değerlendirilmesinde; özellikle direkt radyografinin anlamlı olmadığı erken evre hastalarda tanı ve tedavi planlanması açısından önemlidir. Radyografinin anlamlı olmadığı bu evredeki hastalara non-radyografik aksiyel SpA tanısı konulmuş ve %12'sinin ilk 2 yıl içinde AS tanısı aldığı bildirilmiştir (69).

Tablo-8: Aksiyel Spondiloartropatiler İçin ASAS Sınıflama Kriterleri

Bel ağrısı süresi >3 ay olanlar ve başlangıç yaşı <45 yaş olan hastalarda tanı koymak için;

*Görüntüleme de sakroileit + ≥ 1 SpA bulgusu veya HLA-B27 pozitifliği + ≥ 2 SpA bulgusu**

(*Görüntüleme de sakroileit: MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroileit için oldukça anlamlı / Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit)

(**SpA bulguları: inflamatuvar bel ağrısı/ artrit/ entezit/ üveit/ daktilit/ psöriyazis/ chron-ülseratif kolit/ SOAİİ'lere iyi yanıt/ SpA için aile öyküsü/ HLA-B27 pozitifliği/ CRP yüksekliği)

2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

BASDAI: Yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak duyarlı bölgeler, sabah tutukluğu süresi ve şiddetini değerlendirmek üzere 6 sorudan oluşan bir ankettir (EK-1). Sorular 10 cm uzunluğundaki horizontal görsel analog skala üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu süresi ve şiddeti üzerine sorulan iki sorunun ortalaması alınır. Bu skor diğer dört sorunun skorlarıyla toplanır ve ortalaması alınır.

Klinik çalışmalarda, BASDAI skorunun 4'ten büyük olması durumunda hastalığın aktif dönemde olduğu kabul edilir. BASDAI'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılığı kanıtlanmıştır (95).

Fonksiyonel durumun değerlendirmesinde Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) (EK-2) kullanılır. 10 sorudan oluşan bir ankettir. Hastaların belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığı 10 cm'lik görsel analog skala (GAS) üzerine işaretlenir. 10 sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır.

Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için; servikal rotasyonlar, tragus/oksiput duvar mesafesi, lomber schober testi, lomber lateral fleksiyon, el parmak-zemin mesafesi, göğüs ekspansiyonu ve intermalleoler mesafe ölçümleri kullanılabilir.

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI): Birçok farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek geliştirilmiştir (EK-3). BASMI tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir. Ölçülen bu 5 parametrenin her biri için 1, 2 veya 3 olacak şekilde skor belirlenmiş olup toplam skor kaydedilir. BASMI skoru ne kadar yüksek olursa hastanın AS'ye bağlı limitasyonu o kadar fazladır.

Ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL): AS hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiştir (89). Bu anketi oluşturan maddeler soru şeklinde değildir. AS hastalarının kullandığı ifadelerle oluşturulmuş 18 maddeli bir skaladır (Ek-4). Yedi madde hastaların günlük yaşam fonksiyonlarını, iki madde sosyal ilişkilerini, yedi madde ruhsal durumlarını, iki madde hissettikleri ağrı şiddetini değerlendirmektedir. Skaladaki ifadeler olumsuz cümle şeklinde, net, kısa, kolay ve anlaşılırdır. Cümlelerin karşısında evet ve hayır seçenekleri vardır. Her 'evet' cevabı bir puan olarak değerlendirilir. Toplam puanın yüksekliği, yaşam kalitesinin o kadar kötü olduğunu göstermektedir. ASQoL'in Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2007 yılında Duruözve ark. tarafından sözlü bildiri şeklinde sunulmuştur (80).

2.10 . Tedavi

Ankilozan spondilit hastalığında erken tanı, tedavi ve hasta eğitimi prognozu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Özellikle erken tanı ile, omurga ve eklemlerde kısıtlılık veya deformiteler oluşmadan hastanın eğitilmesi çok önemlidir.

AS tedavisi, Assessment in Spondylo Arthritis International Society (ASAS) ve European League Against Rheumatism (EULAR) gruplarının önerileri baz alınarak düzenlenmektedir (97,99).

ASAS/EULAR önerilerinde tedavinin başlıca amaçları arasında (97,99);

- 1-Ağrı, tutukluk, yorgunluk gibi semptomların azaltılması,
- 2-Eklemlerin hareketliliğinin korunması,
- 3-Spinal hastalığa bağlı oluşabilecek deformitelerin engellenmesi,
- 4-Günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesinin sağlanması,
- 5-Eklemler ile ilgili veya sistemik komplikasyonların erken tanı ve tedavisi yer almaktadır.

Kısacası verilecek tedavinin hedefi; semptomları kontrol altına almak, fiziksel fonksiyonu korumak ve arttırmak ile beraber hasarı önlemek olmalıdır (97). Etkili bir tedavi için ise en önemli etken; hastalığın gelişimi ve tedavisi konusunda hastanın eğitilmesi ve tedaviye aktif katılımının sağlanmasıdır. 2011 Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneğinin (TRASD) tedavi önerilerinde (98), tedavinin hastanın özelliklerine göre planlanması amaçlanmıştır.

Bu planlama;

- Hastalığın mevcut belirti ve bulguları (aksiyel, periferik, entezal, ekstraartikuler tutulum)
- Semptom ve klinik bulgular ve prognostik göstergelerin düzeyi (hastalık aktivitesi/inflamasyon, ağrı, işlevsellik, aktivite ve katılımın kısıtlanması, yapısal hasar, kalça tutulumu ve spinal deformiteler)
- Demografik ve tıbbi özellikler (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, diğer ilaçlar)
- Hastanın istek ve beklentileri dikkate alınarak yapılmalıdır.

Ankilozan spondilitin ideal tedavisi için farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler beraber uygulanmalıdır (98).

2015 American College of Rheumatology (ACR) tedavi önerileri ise Tablo 9 ve Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo-9: 2015 ACR Aktif AS Hastaları İçin Tedavi Önerileri (191-195)

-
- Aktif AS hastalarına SOAİİ tedavisi kuvvetle önerilir.
 - Sürekli SOAİİ alımı talebe bağlı alıma göre daha çok önerilir.
 - Öncelik tercih olarak herhangi bir SOAİİ önerilmemektedir.
 - SOAİİ tedavisine rağmen aktif AS hastalarına SAARDs (Slow Acting Anti-Rheumatic Drugs) ile tedavi önerilmemektedir.
 - SOAİİ'e rağmen aktif AS hastalarında, kuvvetle anti-TNF-alfa tedavisini önerilmektedir. (Beraberinde inflamatuvar bağırsak hastalığı ya da rekürren iriti olan hastalar dışında öncelikli tedavi olarak herhangi spesifik bir anti-TNF-alfa ajanı önerilmemektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ya da rekürren iritisi olan hastaların tedavisinde infliksimab veya adalimumab tercih edilmelidir).
 - SOAİİ yanıtı ve anti-TNF-alfa kullanımı için kontrendikasyonu bulunan aktif AS hastalarına non-anti-TNF-alfa biyolojik ajanlar yerine disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD)'ları kullanmak daha çok önerilmektedir.
 - İlk anti-TNF-alfa kullanmasına rağmen aktif AS hastalarına bir DMARD eklemek ya da non-anti-TNF-alfa biyolojik ajan kullanmak yerine başka bir anti-TNF-alfa kullanması daha çok önerilmektedir.
 - Aktif AS hastalarında sistemik glukokortikoid kullanımı kuvvetle önerilmemektedir.
-

Tablo-10: Stabil AS Hastaları İçin ACR 2015 Tedavi Önerileri (191)

-
- SOAİİ tedavisine rağmen izole aktif sakroileit olan AS hastalarının glukokortikoidler lokalenjeksiyon şeklinde önerilmektedir.
 - SOAİİ tedavisine rağmen aksiyeliskelet semptomları stabil ancak aktif entezit ve/veya periferik artritli hastalarda glukokortikoidler lokal enjeksiyon şeklinde önerilmektedir. Fakat Aşil, patellar ve kuadriseps tendon enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.
-

2.10.1. Medikal Tedavi

Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar: 2010 ASAS/EULAR, 2011 TRASD ve 2015 ACR tedavi önerilerinde ağrı ve katılığı olan AS hastalarında ilk sıra ilaç tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (98,99,191). Mekanik bel ağrısında etkinliği %15 iken, AS'da bu oran %70-80'lere kadar çıkmaktadır (100). Amor SpA sınıflandırma kriterlerinde; optimal dozda (naproksen 1500 mg/gün veya diklofenak 150 mg/gün) alınan bu ilaçlara 48 saat içinde iyi yanıt alınması ve kesildikten 48 saat sonra semptomların tekrar başlaması yer almaktadır (93). AS'de sadece spinal değil, periferik eklem ağrısında da etkinliği kanıtlanmış (kanıt düzeyi 1b) olup, fiziksel fonksiyon ve mobilitenin düzelmesinde de katkısı vardır (99).

Ayrıca bazı çalışmalarda bu ilaçların devamlı veya yüksek doz kullanımları sonucu, özellikle akut faz yanıtları yüksek hastalarda, hastalığın radyolojik progresyonunu azalttığı bildirilmiştir (100-102).

SOAİİ'lerin birbirlerine üstünlükleri olmayıp, farklı SOAİİ'lere farklı yanıtlar alınabilmektedir. Özellikle gece ağrısı ve sabah tutukluğu ön planda olan hastalarda uzun etkili SOAİİ'ler (naproksen, sulindak, diklofenak vb.) tercih edilmelidir. Optimal etkinin ortaya çıkması için gereken süre yaklaşık 2-4 hafta olup, ilaç kesildikten hemen sonra semptomlar tekrar başlayabilmektedir (97).

Kortikosteroidler (KS): 2011 TRASD önerilerinde; uzun süreli düşük doz oral kortikosteroid kullanımının aksiyel hastalığın tedavisinde yeri olmadığı bildirilmiştir (98).

Yine 2015 ACR önerilerine baktığımızda, aktif AS hastalarında sistemik glukokortikoidler kuvvetle önerilmemektedir (103). Sistemik kullanımı önerilmemekle birlikte, oligoartikuler seyirli AS hastalarında periferik ekleme lokal olarak enjeksiyon şeklinde yapılabilmektedir (103). Ayrıca inflame eklemin KS ile lokal tedavisi hızlı ve uzun süreli analjezi oluşturabilmektedir. AS'de en sık etkilenen eklem olan sakroiliak ekleme KS enjeksiyonları (BT eşliğinde) ile ilgili başarılı sonuçlar mevcuttur (104).

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar

Sulfasalazin (SSZ): 2010 ASAS/EULAR önerilerinde sulfasalazin ve metotreksat dahil olmak üzere hastalık modifiye edici ilaçların aksiyel hastalıkta etkin olduğuna dair bir veri

bulunmamaktadır (99). 2015 ACR önerilerinde ise, sulfasalazinin spinal ağrıda küçük bir etkisinin olduğu fakat yan etki riskinin ise plasebodan çok daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca sülfasalazin, periferik eklem sayısında düzelme yapmamasına rağmen, periferik artrit semptomlarında bir miktar iyileşme sağlayabilmektedir (197).

11 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir derlemede sulfasalazinin hastalığın erken dönemlerinde, yüksek ESH düzeyi olanlarda ve periferik artriti olan AS hastalarında plasebodan daha yararlı olduğu gösterilmiştir (105). İlacın kullanımını sınırlayan yan etkiler arasında en sık görülenleri; baş ağrısı, bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık ve anoreksidir. Daha ciddi ve nadir görülen yan etkileri arasında ise Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrozis,hepatolojik ve hematolojik bozukluklar sayılabilir.

Mesalazin: SSZ, kolonik bakteriler tarafından yapıtaşlarına ayrılan, sulfapiridin (SP) ve mesalazin (MES) dimerinden oluşur. SP sistemik dolaşıma geçer, RA'da etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (106). MES ise kalın bağırsakta aktivite gösterir,inflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) etkili bulunmuştur (107).

İntestinal bulguların SpA'lar ile sık birlikteliğinden faydalanılarak MES, AS tedavisindedenenmiştir. SSZ'in (2 gr/gün) yapıtaşları ile (SP 1.25 gr/gün ve 5-ASA 800 mg/gün-MES'in uzun etkili formu) karşılaştırıldığı bir çalışmada 5-ASA grubu etkinbulunmamış, SSZ ile SP ise 5-ASA'ya göre daha üstün, birbiri ile aynı etkinliktesaptanmıştır (108). Yalnızca MES formülasyonunun etkinliğini araştıran başka birçalışmada ise 1.5 gr/gün uygulamasını takiben klinik ve laboratuvar değerlendirmelerdeAS'de faydalı olduğu bildirilmiştir (109). MES dozunun arttırılması ile (3-4 gr/gün)yanıt farklılığı sağlanmazken yan etkide artış ortaya çıkmıştır (110).

Metotreksat (MTX): Ankilozan spondilitte MTX kullanımıyla ilgili yapılançalışmalarda aksiyel iskelete etkisinin olmadığı; periferik eklem hastalığında ise etkisikonusunda yeterli delil olmadığı saptanmıştır (111).

Leflunomid (LFN): AS'de LFN kullanımının hem aksiyel hem de periferik bulgularda etkinliği gösterilememiştir (112).

Altın Tuzları, Antimalaryal İlaçlar, Azatiyopirin: Olumlu gözükten vaka sunumlarınakarşın altın tuzları ve antimalaryal ilaçların etkinliği kanıtlanamamıştır.

Azatiyopürintedavisi ile kısıtlı etkinlik gösterilmiş, ancak yan etkilerin, özellikle myelosupresyonun sık olması nedeni ile kullanımını limitlendirilmiştir(113).

Pamidronat: AS'de sadece osteoporozda değil, hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (114). Hastalık aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme gözlenmemiştir (114).

2015 ACR önerilerine göre; çok düşük kanıt düzeyleri ve klinik etkilerinin olmamasına dayanarak, SOAİİ kullanmasına rağmen aktif AS hastalarına DMARD'ların kullanılması önerilmemiştir. Bunun yerine anti-TNF-alfa tedavisi verilebilir. Kontrendikasyonları nedeniyle bu tedaviyi kullanamayan ya da kullanmak istemeyen hastalarda sulfasalazin ya da pamidronat tedavi seçenekleri arasındadır. Ayrıca sulfasalazin periferik artritli hastalarda da düşünülebilir (191).

TNF-alfa Blokerleri: Ankilozan spondilit patogeneğinde, TNF-alfanın enflamasyonda rol oynayabileceği bilinmektedir (115,116). 2015 ACR tedavi rehberine göre; anti-TNF-alfa kullanımı kuvvetle önerilmesine rağmen, hastaya ilacın yararları ve olası zararları hakkında bilgilendirme sonrası başlama kararının verilmesi vurgulanmıştır.1 ay boyunca en az 2 farklı SOAİİ'e yanıt alınamaması yetersiz yanıt olarak değerlendirilmiştir. Herhangi bir anti-TNF-alfa tedavisinin seçiminde, bir ilacın diğerine göre daha etkin olması ya da daha düşük toksisiteye sahip olmasınınabakılmakla beraber bu verilerle ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. 2 yıllık açık etiketli küçük bir çalışmada infliksimab veya etanercept alan hastalar arasında klinik sonuçlar açısından farklılık tespit edilmemiştir (198-199).

Kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerle, anti-TNF-alfa ajan kullanımının indirekt kıyaslamasının test edildiği iki meta-analizde hastalık aktivite yanıtlarında ASAS kriterleri için %20 iyileşme açısından aralarında fark saptanmamıştır. Herhangi bir anti-TNF-alfa ilacı diğerine önerilmesini destekleyecek kanıt kalitesi yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Sadece inflamatuvar bağırsak hastalıkları ya da rekürren iritisi olan hastaların tedavisinde infliksimab veya adalimumab'ın tercih edilmesi önerilmiştir (192-195).

Gorman ve ark.'ın çalışmasında, TNF-alfa konsantrasyonunun hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemesine rağmen, AS'li hastaların serumlarında inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre daha yüksek düzeyde TNF-alfa'ya rastlanmıştır (116).

AS hastalığı tedavisinde kullanılan anti-TNF-alfa ajanlar; infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab ve certolizumab'dır. Tüm anti-TNF-alfa ajanlarının ASAS 40 düzelme kriterleri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (116-120). İnfliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab gibi ilaçları içeren, 2014 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde bu ilaçların, hastalık aktivitesinde ve fonksiyonel durumda iyileşme sağladığı belirtilmiştir (186). Yine 2007'de yapılan bir meta-analizde de 3 ajanın da (adalimumab, etanercept, infliksimab) AS hastalığında etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır (120).

Bu ilaçlar, sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini de arttırmaktadır (116). Ayrıca anti-TNF-alfa ajanlarının 2 yıllık kullanımının değerlendirildiği farklı çalışmalarda, sakroiliak eklemdaki inflamasyonu engellemekte çok etkili olmakla birlikte, oluşan sindesmofitlerin büyümesini tam olarak durduramadıkları saptanmıştır (121,122). Bununla birlikte aynı çalışmalarda; eroziv hasar gelişmeden erken dönemde başlanan tedavi ile sindesmofit ve ankiloz gelişmesinin önlenebileceği belirtilmiştir (121,122).

Güçlü etkilerine rağmen, anti-TNF- alfa ajanların yüksek maliyeti ve uzun dönem güvenlik verilerinin yetersiz olması nedeniyle, doğru hasta seçimi yapılmasının çok önemli bir yeri vardır. Bu bulgulara dayanarak, AS'li hastalarda anti-TNF-alfa ajanlarının kullanımı için ASAS tarafından 2010'da güncellenen bir konsensus geliştirilmiştir (Tablo-11) (123).

Tablo-11: Ankilozan Spondilit Tedavisinde Anti-TNF-Alfa Tedavisine Başlama Kriterleri

-
- 1-New York/ASAS kriterlerine göre AS tanısı almalıdır.
 - 2-4 haftadan uzun süren BASDAI \geq 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.
 - 3-Hastalar en az 2 SOAİİ'yi en az 4 hafta boyunca kullanmış olmalıdır.
 - 4-Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal KS enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalıdır.
 - 5-Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta sulfasalazin kullanmış olmalıdır.
 - 6-Enteziti olan hastalar uygun lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.
 - 7-Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF- α öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.
-

Bazı özel durumlarda bu tedavinin kullanılmasının bazı kontrendikasyonları vardır(Tablo-12) (121).

Tablo-12: Ankilozan Spondilitteanti-TNF-Alfa Tedavi Kontrendikasyonları

-
- 1-Gebelik ve laktasyon,
 - 2-Aktif enfeksiyon varlığı, yüksek enfeksiyon riski taşıyan hastalar (kalıcı üriner katater varlığı, kronik bacak ülseri, vb.),
 - 3-Geçirilmiş tüberküloz,
 - 4-Son 12 ayda geçirilmiş septik artrit,
 - 5-Persistan ve tekrarlayıcı pulmoner enfeksiyon varlığı,
 - 6-Lupus ve multipl skleroz öyküsü,
 - 7-Orta-ciddi konjestif kalp yetmezliği öyküsü (New York Heart Associated(NYHA) evre 3-4)
 - 8-Aşağıdaki durumlar hariç malign ve premalign durumlar varlığı;
 - Bazal hücreli karsinom
 - 10 yıldan uzun bir süre önce tanı konulup tedavi edilmiş malign olgular
-

Ayrıca bu tedaviye yeni başlayan veya halen kullanmakta olan hastalar yan etki profili açısından dikkatli takip edilmelidir. Anti-TNF-alfa ajanlarına bağlı gelişebilecek başlıca yan etkiler; infüzyon reaksiyonları, tüberküloz ve granülom enfeksiyonları, demyelinizan hastalıklar, lupus benzeri hastalık, hepatik enzimlerde artış, hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), konjestif kalp yetmezliğinde alevlenme, dispne, psöriatik deri lezyonları, sekonder malignitelerdir (116). Bu ilaçlarla tedavi edilen hastalar, başta tüberküloz olmak üzere, viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı daha yatkın olmaktadırlar. Romatoloji araştırma ve eğitim derneği (RAED) 2005 yılı uzlaşma toplantısı sonuçları dikkate alındığında; tedavi öncesi bakılan tüberkülin deri testi (PPD) 0-5 mm ise; latent veya aktif tüberküloz olmadığı ve biyolojik ajana profilaksiye gerek olmadan başlanabileceği bildirilmiştir. Eğer yapılan PPD sonucu 5-10 mm arasında ve çekilen posteroanterior akciğer (PA-AC) grafisi de normal ise, latent tüberküloz açısından hastalara 1 ay; PPD > 10 mm ise 9 ay profilaktik tedavi (izoniazid) düzenlenmelidir (71).

Eğer hastaların çekilen PA-AC grafisinde tüberküloz düşündürecek patolojik bulgu saptanmışsa ve balgamda aside dirençli bakteri de mevcutsa bu hastalar aktif tüberküloz olarak kabul edilmeli ve anti-TNF-alfa tedavisi uygulanmamalıdır.

Sonuç olarak; AS hastalarında anti-TNF-alfa ajanları; ağrının azalması, akut faz reaktanları, hastalık aktivitesi ve fonksiyonelliğın düzelmesi ile yaşam kalitesinin artmasında etkili olup,uygun hastalar için erken dönemde iyi bir tedavi seçeneğidir (97).

İnfliksımab: İnfliksımab,bir monoklonal şimerik (fare-insan) antikordur. Ankilozan spondilit hastalarında İV olarak 6-8 haftada bir 5 mg/kg olarak kullanılması tavsiye edilmektedir. İnflamatuar bağırsak hastalığının veya tekrarlayan üveitin eşlik ettiğı AS hastalarında, psöriyazis hastalığında ise cilt ve tırnak bulgularına etkinliğı bildirilmiştir (125). AS hastalarında 8 yıl boyunca infliximab tedavisi kullanım sonuçlarında %90 oranında parsiyel remisyon veya düşük hastalık aktivasyonu gözleendiğı ve 8 yıl kullanımının güvenli olduğı bildirilmiştir (126).

Etanercept: İnsan IgG'nin Fc kısmına bağılı p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin-alfa'ya bağılandığı da bildirilmiştir. AS hastalarında haftada iki defa 25 mg veya haftada bir defa 50 mg dozunda deri altına enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında bağırsak semptomlarına ve tekrarlayan üveit atakları olan AS hastalarında etkisinin olmadığı gösterilmiştir (125,127). Psöriyazis hastalarının cilt ve tırnak bulgularının tedavisinde etkili olduğı gösterilmiştir (125).

Adalimumab: İnsan kaynaklı bir monoklonal TNF-alfaantikorudur. AS hastalarında 14 günde bir 40 mg deri altına enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Üveit ataklarında, inflamatuvar bağırsak hastalığında, psöriyazis hastalarının cilt ve tırnak bulgularının tedavisinde etkili olduğı gösterilmiştir (125,127).

Golimumab: İnsanTNF-alfa'sınaözgül bir insan monoklonol antikorudur. AS hastalarında ayda bir defa 50 mg deri altı enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada fiziksel fonksiyon ve uyku kalitesi üzerine anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir (182).

Certolizumab: Certolizumab pegol, TNF-alfaya karşı rekombinant hümanize bir Fab antikorudur. 325 aktif aksiyel SpA tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmada, ASAS 20 ve ASAS 40 cevaplarında plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Ayrıca bu etkisi 24. haftada da korunmuştur. Diğer anti-TNF-alfa ajanlarla karşılaştırıldığında etki ve yan etkileri de benzer bulunmuştur (183).

2.10.2. Cerrahi Tedavi

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde vertebralarda füzyon gelişmesi, hareket kabiliyeti ve elastisitesinde kısıtlanmaya yol açar.

Omurganın esnekliğindeki azalma; fraktür, dislokasyon, atlantoaksiyal/atlantookspital subluksasyon, spinal deformite, spinal stenoz ve kalça patolojilerinin gelişme riskini arttırır (128).

Bu komplikasyonların geliştiği hastalarda cerrahi tedavi gereksinimi doğabilir.

Spinal Fraktür: Ankilozan spondilit hastalarında, artmış vertebra kırığı riski vardır. Yapılan bir çalışmada travma öyküsü olmayan hastalarda rastlantısal vertebral fraktür oranı %16,7 saptanırken, kontrol grubunda ise bu oran % 2,6 olarak bulunmuştur (129). Aynı zamanda bu kırıklar nörolojik bulgulara neden olabilir. Nörolojik bulgu olmadığında genellikle korse ile immobilizasyon önerilmektedir (54).

Spinal Deformitelerin Düzeltilmesi: İlerlemiş olgularda sıklıkla torakolomber kifoz meydana gelir. Bunun düzeltilmesi için en sık kullanılan cerrahi yöntem wedge osteotomi yöntemidir. Yapılan bir meta-analizde ortalama 37-40° civarında düzelme sağlanmış, işlem dolayısıyla oluşan mortalite riski de % 4 olarak belirtilmiştir (131).

2.11. Adiponektin

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından keşfedilen ve bu nedenle de farklı isimlendirilen adiponektinin diğer sinonimleri şöyledir: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement related protein of 30 kDa (Acrp30)”, “adipoQ” ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)” (178-181).

İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkilendirilmiştir (132). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globuler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan meydana gelir. İnsan

plazmasında adiponektinin başlıca 3 formu mevcuttur; trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (132).

Adiponektin dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur ve farklı toplumlarda, farklı metotlarla ölçülen çalışmalarda plazma düzeyleri değişiklik gösterebilmektedir (133).

Birçok üretici tarafından çeşitli ölçüm metodları (yarışmalı RIA, sandviç ELISA) geliştirilmiştir ve tüm testlerin tayin limiti, doğrusallığı ve kesinliği değişiklik göstermektedir (134).

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusuna göre daha fazladır. Visseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş gözlenmiştir. Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak netlik kazanmamakla birlikte visseral adipoz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktörler salınıyor olabileceği öne sürülmüştür (135).

Plazma adiponektin konsantrasyonunun vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif korele olduğu, obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken, kilo verildiğinde düzeylerinin arttığı bulunmuştur (133).

Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına rağmen, adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (136). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşmektedir (132). Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken döneminde henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı saptanmıştır (133).

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği iştahı azaltmasından çok, termogenezi artırması yoluyla (137). Adiponektin, karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır. Böylece yağ asidi oksidasyonunu artırarak ve karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (138). Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu tetikler. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye sebep olur. Bundan dolayı insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (137). Adiponektin

düzelelerinin vücut yağ oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyonu vardır (139).

Adiponektin düzeyleri, açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserit ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterme eğilimindedir (139). C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (140). İnsülin, glukokortikoidler, testosteron, beta-adrenerjik agonistler ve TNF- α ise adiponektin düzeylerini azaltır (141,142). Oksidatif stresin adiponektin ekspresyonunu azalttığı bildirilmektedir (143).

2.12. Rezistin

Rezistin 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin 114 aminoasitlik polipeptiddir. Rezistin mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisine sahiptir (144). Sekrete edilen 94 aminoasitlik kısımda 11 sistein kalıntısı yer almaktadır. Rezistin disülfid dimerleri şeklinde sekrete edilir ve her dimerizasyon için tek bir sistein mevcuttur (144).

Rezistin, Resistin like molecules (RELM) denilen bir protein ailesindedir. Bu gruba ait 3 değişik protein; RELM- α , RELM- β ve rezistindir. Bu ailenin karakteristik özelliği C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment bulundurmasıdır. RELM- α 'nın allerjik olaylarla ilişkili olduğu, RELM- β 'nin ise özellikle bağırsağa spesifik olduğu vurgulanmıştır (145).

Farelerde rezistin, yağ dokusu miktarı ve adiposit farklılaşmasına bağlı olarak primer beyaz yağ dokusunda sentezlenir (146). İnsanda rezistinin başlıca kaynağının adipoz dokuyu infiltre eden makrofajlar olduğu varsayılmaktadır (147). Akciğer, plasenta ve pankreasın β hücrelerinden de daha düşük seviyelerde sentezlenebilmektedir (148,149). Salınımını, inflamatuvar süreçler, glukokortikoidler ve lipopolisakaritler artırırken, TNF- α , β adrenerjik uyarı ve PPAR- γ ise azaltmaktadır (145).

Beyaz yağ dokusunda rezistin gen ekspresyonu, kahverengi yağ dokusuna oranla daha fazla bulunur. Meme dokusunda rezistin mRNA'sının ekspresyonunun az olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin memenin kendi özel yağ dokusundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gonadlarda rezistin mRNA'sının ekspresyonu yüksek seviyede iken bu cinsiyete ve depo yağ düzeyine göre değişmektedir (150).

Rezistin, antidiyabetik bir ilaç olan thiazolidinedionların (TZD) mekanizması araştırılırken keşfedilmiştir. TZD özellikle yağ hücresinde (3T3- L1 yağ hücresi) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını arttıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı arttıran antidiyabetik etkisi olan bir ilaçtır.

Obez farelerde anti-rezistin antikorlarla rezistin nötralize edildiğinde glukoz toleransının ve insülin duyarlılığının arttığı, normal farelerde ise intraperitoneal rezistin enjeksiyonunun glukoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye sebep olduğu gözlenmiştir (145).

Rezistin hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokinleri upregüle ettiği ve inflamasyonu arttırdığı saptanmıştır (151).

2.13. Visfatin

Visfatin daha önce "pre B cell colony enhancing factor" (PBEF) olarak bilinen ve 2005 yılında Fukuhara tarafından keşfedilmiş bir sitokindir (184). Visfatinin bir adipokin olup olmadığı da halen şüphelidir (160). Visseral yağ dokusu artışıyla visfatin değerleri arasında korelasyon tam olarak saptanamamıştır (152). Aktive lenfositlerden salındığı düşünülen, 52 kDa ağırlığında bir moleküldür (153).

Ancak son yayınlarda sentez yerinin adipositler olduğu öne sürülmüştür (152-155). Visfatinin düşük plazma glikoz seviyeli farelerde ve kültür hücrelerinde insülinmimetik etkileri olduğu saptanmıştır (152).

Kültür ortamındaki insan adipositlerinde hipergliseminin visfatin overekspresyonunu tetiklediği gösterilmiştir (154).

İnflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselmektedir (156,157). Visfatinin hücresel rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, adiposit differansiasyonu üzerine otokrin ve parakrin etkileri olabileceği, ayrıca insülinin periferik dokudaki etkisini düzenleyen endokrin fonksiyonları olabileceği öngörülmüştür (158).

Obeziteyle visfatinin ilişkisine ait veriler çok çelişkilidir. Haider, morbid obezlerde visfatinin belirgin yükseldiğini ve gastrik band cerrahisi sonrası ise serum düzeylerinin düştüğünü göstermiştir (159). Başka bir çalışmada ise plazma visfatin düzeyleri obez kişilerde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (155).

2.14. Fetuin-A

Fetuin-A dolaşımında mevcut olan bir glikoproteindir. İlk defa 1944 yılında izole edilmiş olup son yıllarda inflamatuvar süreçler ve ateroskleroz üzerine olan etkileri nedeniyle birçok araştırmaya konu olmuştur (185). Fetuin-A'nın en önemli üretim yeri karaciğerdir. Kemik ve ektopik kalsifiye lezyonlar gibi lokalize kalsifiye dokularda da yoğun biçimde bulunur (161-163).

Önceki çalışmalardan elde edilen verilere göre fetuin-A seviyelerinde artış, yüksek kemik turnover ile ilişkilidir. Bu da dolaşımdaki fetuin-A'nın absorbe olmuş kemik matriksinden de salınabileceğini düşündürmektedir (162). İn vivo ve in vitro etkileri ile fetuin-A çok fazla fonksiyonu olan bir moleküldür. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizması, insülin rezistansı, proteaz aktivitesinin kontrolü, keratinosit migrasyonu gibi çok farklı alanlarda normal ve patolojik süreçlerde farklı rolleri olduğu tespit edilmiştir (164).

2.15. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, radyasyon içermeyeni bir tıbbi görüntü yöntemidir.

Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultrasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok dahayüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına imkan sağlar (165).

OKT tekniği ilk olarak, Massachusettes Teknoloji Enstitüsü'nde fizikprofesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından geliştirilmiştir (166). Oftalmolojide ilk kullanımını ise, Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde cihazın bir biyomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla başlamıştır (167).

Bu çalışmalarda kullanılan teknik ilk olarak Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından (artık Zeiss Humphrey Systems,Inc olarak biliniyor) ticari OKT olarak pazarlanmıştır. Son yıllarda ultra yüksekçözünürlüklü olarak bilinen fourier domain OKT cihazları da kullanılmaktadır. Bucihazlar makula hastalıkları ve glokomun tanı ve takibinde, stratus OKT cihazları ilebirlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Optik Koherens Tomografi'ninÇalışma Prensibi: Optik koherens tomografi teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir (low coherence interferometry). Koherent ışık, lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı belirtmektedir. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığı çeşididir (çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir).

SLD cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki ışık göze gönderilmekte, bu sırada ışık, ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze yönlendirilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak tekrar döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birikir (165).

Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir ve bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirtir. Böylece ultrasonografinin A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilmiş olur. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-

512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A-scan çizgiler yan yana getirilerek B-scan ultrasonografi görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilmiş olunur. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve 2'de 12-15 µm iken, OKT-3' te 8-10 µm'dir (168).

OKT'de başlıca dört test yönteminden yararlanılmaktadır.

- a. Peripapiller retina sinir lif tabakası kalınlık ölçümü
- b. Ganglion hücre kalınlığı ölçümü
- c. Optik sinir başı analizi
- d. Maküla analizi

a. Peripapiller Retina Sinir Lif Tabakası Kalınlık Ölçümü: Bu değerlendirmede OKT ile optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta ve oluşan bu kesit iki boyutlu düzleme çevrilmektedir. Yapılan tekrar edilebilirlik (reproducibility) çalışmalarında en güvenilir sonuç 3.45 mm çaplı dairesel kesitlerde bulunmuştur (169,170).

Ek olarak, büyük ve peripapiller atrofisi olan diskler de daha iyi değerlendirildiğinden, standart olarak 3.45 mm çaplı dairesel kesitler alınmaktadır (169,170). Retina sinir lif tabakası (RNFL) kalınlığı, otomatik bilgisayar algoritması ile ölçülmektedir. Taramanın süresi OKT 1-2'de 1 saniye, OKT 3'de ise 0,5 saniye sürmektedir. OKT ile ölçülen RNFL kalınlığında, normal ve glokomlu gözler arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (170).

OKT 1-2 ile ortalama peripapiller RNFL kalınlığı 95 µm olanların %50'sinde görme alanı kaybı olduğu saptanmıştır (171). Üstündağ ve ark.'ın yaptığı çalışmada sağlıklı ve glokomu olan hastaların gözleri OKT ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda 2 grup arasında RNFL kalınlıklarında anlamlı farklar olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca OKT ile saptanan RNFL kalınlık ölçümlerinin görme alanı indeksleri ile kuvvetli korelasyon gösterdiği de belirtilmiştir (172).

Glokomda kırmızı ışiksiz fotoğraflarla saptanan fokal RNFL defektleri ile OKT ile peripapiller RNFL ölçümlerinde saptanan fokal defektler arasında büyük oranda korelasyon olduğu saptanmıştır (173).

OKT 1-2'de ortalama RNFL kalınlığı normalde 100- 130 µm arasında yer almakta, 100 µm altındaki değerler glokom lehine, 130 µm üzerindeki değerler ise optik sinir başı ödemi lehine yorumlanmaktadır. OKT 3'de RNFL kalınlığı yaşa göre oluşturulmuş bir normogram içinde gösterilerek hekime değerlendirme açısından kolaylık sağlamaktadır. Fourier domain OKT cihazlarında ise yaşa ve ırksal değişime göre normotansif hasta veritabanı ile karşılaştırma yapılarak değerler saptanmaktadır. Glokomda görme alanı kaybı ya da optik sinir çukurlaşması tespit edilerek glokom tanısı konduğunda %10-50 arasında RNFL kaybının çoktan geliştiğini saptanmıştır (174).

b. Ganglion Hücre Kalınlığı (Ganglion Cell Complex GCC): Ganglion hücre kompleks kalınlığı son dönemde OKT ile ölçülebilmektedir.

Retinadaki ganglion hücreleri 3 tabakadan oluşur :

- 1) Ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lif katmanı (NFL)
- 2) Ganglion hücre gövdesinden oluşan ganglion hücre katmanı (GCL)
- 3) Ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç-plexiform tabaka (IPL)

Her üç katman birlikte ganglion hücre kompleksi (GCC) olarak adlandırılır. Glokomda ganglion hücre ölümünden dolayı bu tabaka incelmıştır. Yeni çıkan OKT cihazları doğrudan bu 3 katmanın kalınlığının kaybının analizine imkan sağlayabilmektedir.

c. Optik Sinir Başı Analizi: Optik sinir merkezinden geçen 30 derece aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak optik sinir başı ve optik sinir çukurunun topografik haritası oluşturulabilmektedir. Program yazılımı sayesinde retina pigment epiteli, koryokapillaris ve foto reseptörlerin bittiği yer optik sinir başının başlangıcı olarak kabul edilmekte ve buna göre disk sınırları otomatik olarak tespit edilebilmektedir. Bu durum özellikle tilted disk gibi kenarın saptanmasında güçlük oluşturan disk anomalilerinde OKT'ye avantaj vermektedir.

OKT ile elde edilen optik sinir başı görüntü ve parametreleri ile diğer bir görüntüleme yöntemi olan confocal scanning laser ophthalmoscopy (SLO, HRT) ile elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (175,176).

d. Makula Analizi: Foveadan geçen 30 derece aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak santral ve parasantral makülada; alt, üst, temporal ve nazalde olmak üzere 8 makula kadrantının

retina kalınlıklarını gösteren topografik bir harita oluşturulabilmektedir. Glokomda santral foveal bölgede ve maküla kadranlarında retina kalınlığında azalma olduğunu gösteren yayınlar vardır (177).

Görme alanı defektleri ve peripapiller RNFL incelmeleriyle uyumlu olarak maküla kadranlarında da retinal incelme olduğutespit edilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Harran Üniversitesi etik kurulundan 10.07.2015 tarihinde onay alınmıştır. Çalışma için gerekli olan mali destek Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulu (HÜBAK) tarafından sağlanmıştır.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Aralık 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı almış anti-TNF tedavisi alan 23 kişi, SOAİİ tedavisi alan 24 kişi olmak üzere toplam 47 AS hastası ve 23 sağlıklı gönüllü değerlendirildi.

Çalışma kriterlerine uyan hastaların tümüne ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı anlatıldı. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden çalışmaya katılmak istediklerine dair onay alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek gibi demografik özelliklerinin yanı sıra, yakınma süresi, tanı süresi, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, sistemik tutulum öyküsü, ağrı, sabah tutukluğu sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıp kaydedildi. Hastaların kontrollerinde rutin olarak yaptırmış oldukları hemogram, üre, kreatin, AST, ALT, ESH ve CRP düzeyleri kaydedildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 20-50 yaş arasında olmak
- VKİ < 29.9 kg/m²
- Kan basıncı < 140/90 mm Hg
- Açlık kan şekeri (AKŞ) < 100 mg/dl
- LDL < 190 mg/dl
- TG < 500 mg/dl

Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri:

- Özgeçmişinde AS dışında romatizmal hastalık olması,
- DM, hipertansiyon veya koroner hastalığı öyküsü olması,
- Özgeçmişinde üveit veya glokom öyküsü,
- Antihipertansif veya antilipidemik kullanma öyküsü,
- Kronik böbrek veya karaciğer hastalığı öyküsü,
- Şu an aktif enfeksiyonu olanlar,
- Son 6 ay içinde cerrahi girişim öyküsü olanlar.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamız katılımcıların, en az 1 yıldır anti-TNF-alfa grubu ilaç alan AS hastaları, özgeçmişinde anti-TNF-alfa ajan kullanma öyküsü olmayan, SOAİİ kullanan AS hastaları ve sağlıklı gönüllüler olmak üzere 3 gruba ayrılması şeklinde dizayn edildi. Her üç grubun da demografik verileri kaydedildi. Tüm katılımcıların kan basınçları ölçüldü. Tansiyon ölçerken hastaların en az 15 dakika dinlenmiş olmalarına ve öncesinde çay veya kahve içmemiş olmalarına özen gösterildi. Her katılımcının tansiyonu 3 defa ölçüldü ve 3 ölçümün ortalaması alınarak sistolik/diastolik (mm Hg) olacak şekilde kaydedildi.

Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden sabah aç karnına 08.00 ve 09.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alındı. Hemogram, üre, kreatin, AST, ALT, ESH, CRP, glukoz ve lipit profili çalışıldı. Ayrıca birer tüp kan örneği adipokinlerin analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Serum adiponektin, visfatin, rezistin, fetuin-A düzeyleri ticari olarak bulunabilecek enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak, üreticinin önerileri ve son kullanma tarihleri göz önüne alınarak çalışıldı.

Tüm grupların OKT'si, alanında deneyimli personeller tarafından Heidelberg Engineering, Spectralis, spectral domain cihazında çekildi. Her üç grupta da OKT'de RNFL, GCC, koroid kalınlığı ve makula kalınlığı değerlendirildi. Çalışmaya alınanlarının bazılarının kan tetkiklerini verip, fizik muayenelerinin yapıldığı günlerde OKT cihazının arızalı olması ve bu kişilerin tekrar gelmek istememesi nedeniyle 70 kişilik (47 AS hastası ve 23 sağlıklı gönüllü) çalışma grubundan 52'sinin her iki gözünün OKT değerleri elde edilebildi. 17 sağlıklı gönüllünün 34 gözü, 17 anti-TNF-alfa tedavisi alan hastanın 34 gözü ve anti-TNF dışı tedavi alan 18 hastanın 36 gözü olmak üzere toplam 104 göz değerlendirildi.

SOAİİ veya anti-TNF-alfa ilaç alan hasta gruplarında ayrıca BASMI, BASDAI, BASFI ve ASQoL değerleri hesaplandı.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI), ESH ve CRP ölçümleri kullanıldı. Fonksiyonel durum için hastaların BASFI değerleri hesaplandı. Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için servikal rotasyon, tragus/oksiput-duvar mesafesi, lomber schober, el parmak zemin mesafesi, lomber lateral fleksiyon, göğüs ekspansiyonu, intermalleolar

mesafe ölçümü yapıldı.Hastaların BASMI değerleri kaydedildi. Ayrıca yaşam kalitelerini değerlendirmek için de ASQoL anketi uygulandı.

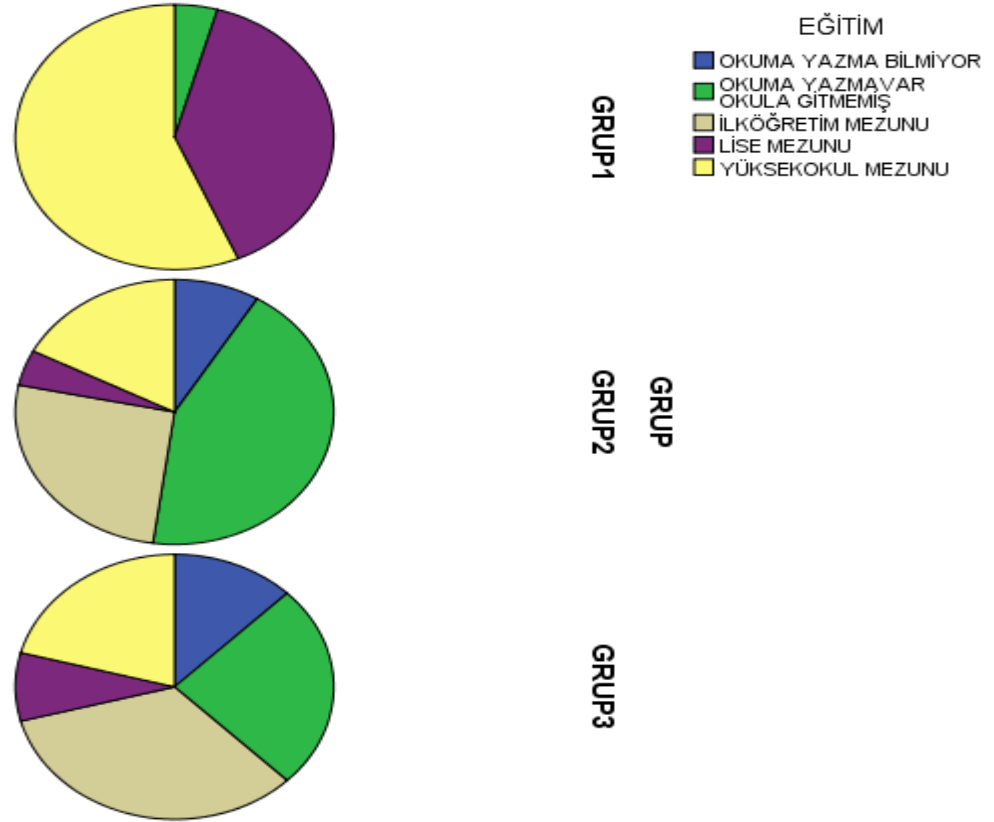
3.2. İstatiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında istatistiksel anlamlılıklarda, parametrik değerler one way ANOVA, non parametrik değerler ise Kruskal-Wallis Testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 23 sağlıklı gönüllü (grup 1), 23 anti-TNF-alfa tedavisi alan AS hastası (grup 2) ve özgeçmişinde anti-TNF-alfa ajan kullanma öyküsü olmayan, SOAİİ ile takip edilen 24 AS hastası (grup3) alınmıştır. Grupların demografik özellikleri Tablo 13’de gösterilmiştir. Gruplar arası yaş, cinsiyet, medeni durum ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p değerleri; p=0,48, p=0,56, p=0,59, p=0,64). Grupların eğitim düzeyleri ise Şekil 1’de gösterilmiştir. Buna göre 1. Gruptakilerin çoğunluğu yüksekokul mezunuydu (n=13,%56). 2. gruptakilerin çoğunluğunun okuma yazması mevcut olup okula gitmemişti(n=10,%43,5).Grup 3’tekilerin ise çoğunluğu ilköğretim mezunuydu (n=8, %33,3).

Şekil 1:Grupların Eğitim düzeyleri



Tablo13:Grupların demografik özellikleri

	Grup 1*	Grup 2**	Grup 3***	p
Yaş (yıl)	29,78±0,89	31,95±1,12	31±0,98	0,48
Cinsiyet (erkek/kadın)	19/4	22/1	19/5	0,56
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	24,9±0,31	24,7±0,47	25,3±0,47	0,64
Medeni Durum (evli/bekar)	11/12	15/8	17/7	0,59

Veriler ortalama±SS veya oran olarak verilmiştir. *Grup1: Sağlıklı gönüllüler,**Grup 2: Anti-TNF-alfa alan AS hastaları, ***Grup3: Özgeçmişinde Anti-TNF-alfa ajan kullanım öyküsü olmayan, SOAİİ kullanan AS hastaları

Grupların ESH ve CRP düzeyleri şöyleydi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı;

Tablo 14:Grupların akut faz reaktan seviyeleri

	Grup 1*	Grup 2*	Grup 3***	p
Sedimentasyon (mm/saat)	6,43±0,64	12,3±1,8	15,8±2,3	0,02
C-reaktif protein (mg/dl)	0,2±0,02	0,49±0,1	0,92±0,16	<0,01

Veriler ortalama±SS veya oran olarak verilmiştir. *Grup1: Sağlıklı gönüllüler,**Grup 2: Anti-TNF-alfa alan AS hastaları, ***Grup3: Özgeçmişinde Anti-TNF-alfa ajan kullanım öyküsü olmayan, SOAİİ kullanan AS hastaları

3 grup arasında ANOVA analiz testi ile ESH ve CRP arasında anlamlı farklılık tespit edildikten sonra, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için post-hoc analizi yapıldı. Post hoc analiz sonuçlarına göre; ESH düzeyleri grup 2 ve grup 3'te grup 1 e göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,04, p<0,01). Bununla birlikte grup 2 ve 3'ün ESH'leri arasında anlamlı fark yoktu (p=0,5). CRP düzeyleri ise grup 3'te 1 ve 2. gruba göre yüksekti (p<0,01,p=0,01). 1. ve 2. grupların CRP düzeyleri arasında fark yoktu (p=0,15).

Her üç grubun ortalama adipo-sitokin seviyeleri Tablo 15'de gösterilmiştir. Sadece visfatin ve fetuin-A için anlamlı fark varken, adiponektin ve rezistin değerlerinin gruplar arasında anlamlı farkı yoktu.

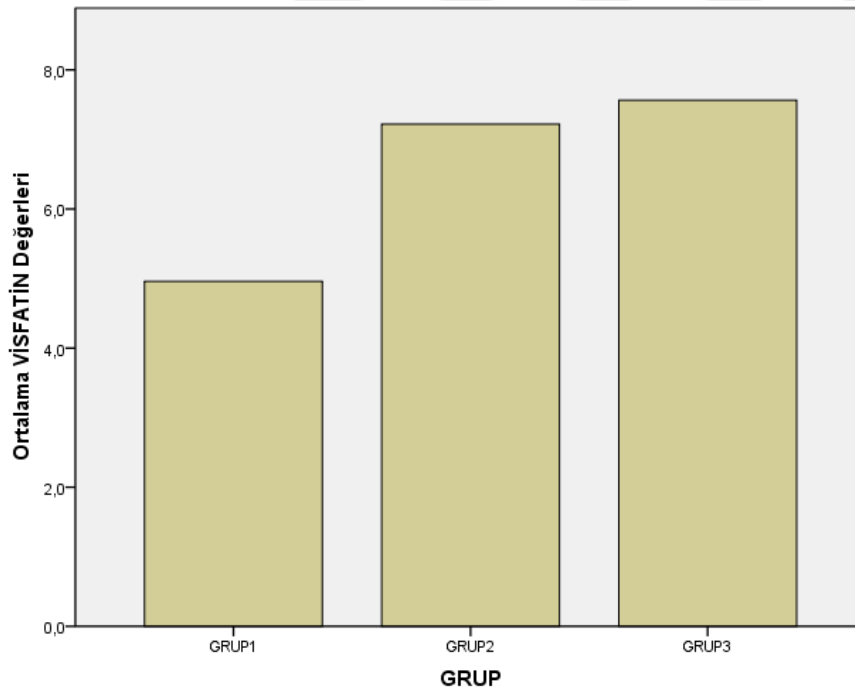
Tablo15:Grupların ortalama adipo-sitokin seviyeleri

	Grup 1*	Grup 2**	Grup 3***	p
Adiponektin (ng/ml)	59,78±2,15	59,76±1,91	59,37±2,23	0,30
Visfatin(ng/ml)	4,960±0,26	7,114±0,66	7,564±0,35	<0,01
Fetuin-A (ng/ml)	3930,93±213,73	3789,91±206,96	2892,39±146,48	<0,01
Rezistin (ng/ml)	2603,83±136,28	2388,51±118,51	2510,08±147,34	0,21

Veriler ortalama±SS veya oran olarak verilmiştir. *Grup1: Sağlıklı gönüllüler,**Grup 2: Anti-TNF-alfa alan AS hastaları, ***Grup3: Özgeçmişinde Anti-TNF-alfa ajan kullanım öyküsü olmayan, SOAİİ kullanan AS hastaları

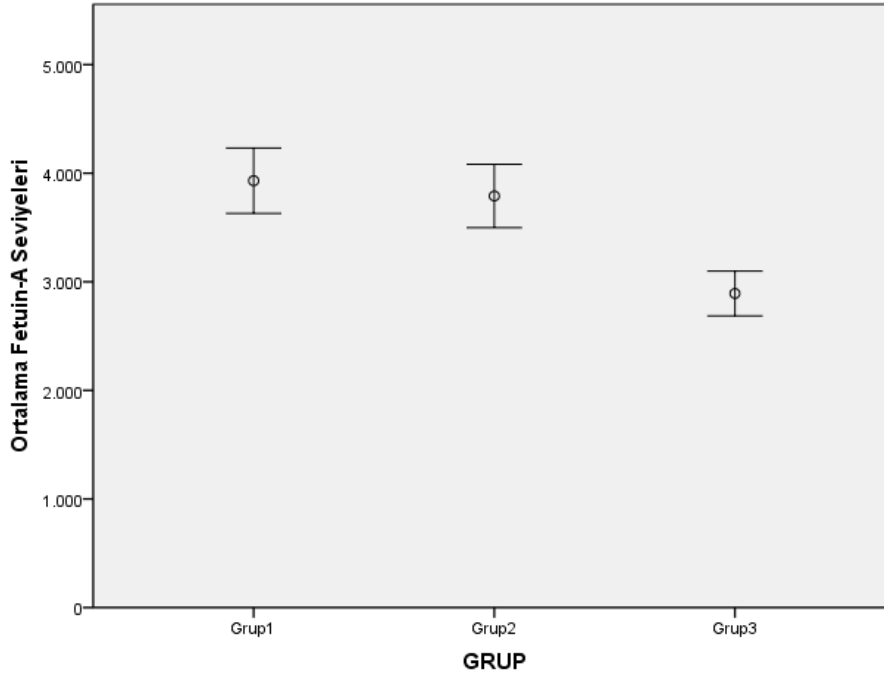
3 grup arasında ANOVA analiz testi ile visfatin ve fetuin-A arasında anlamlı farklılık tespit edildikten sonra, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için post-hoc analizi yapıldı. Post hoc analiz sonuçlarına göre; visfatin, grup 2 ve 3'te grup 1'deki sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,01$, $p<0,01$) (şekil 2). Grup 2 ve grup 3'ün kendi arasında ise visfatin değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,721$)

Şekil 2:Grupların ortalama visfatin değerleri



Fetuin-A düzeyleri 3. grupta diğer 2 gruba göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,01$, $p<0,01$). Grup 1 ve grup 2 arasında ise fark yoktu($p=0,74$) (şekil 3)

Şekil 3: Grupların ortalama fetuin-A değerleri



Grupların optik koherens tomografi bulguları Tablo 16’da gösterilmiştir. Buna göre gruplar arası koroid kalınlığında anlamlı bir fark çıkmasına rağmen, RNFL, GCC, makula kalınlıklarında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

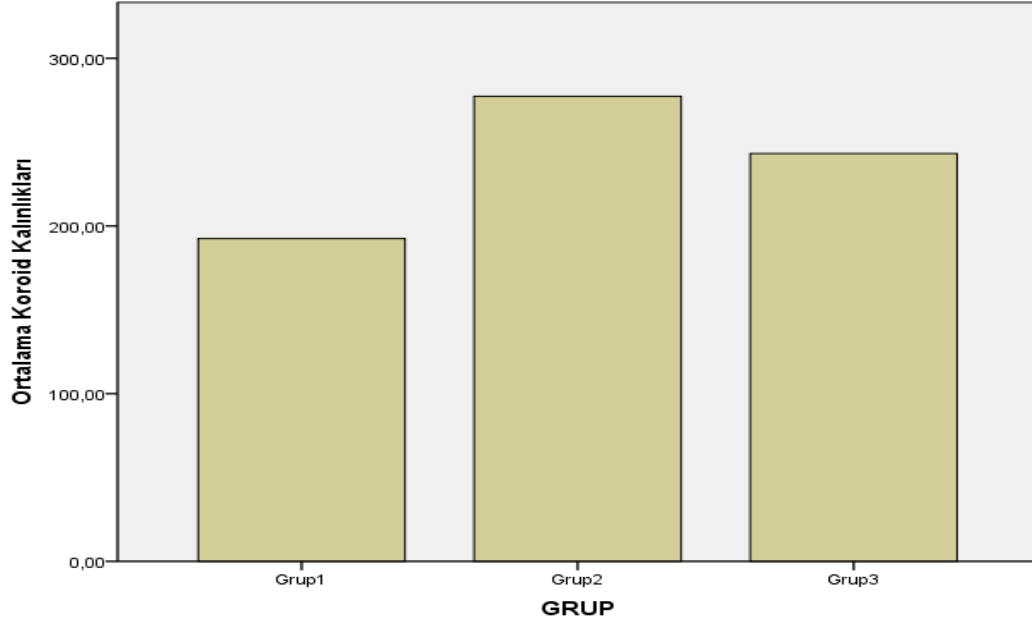
Tablo 16:Grupların Ortalama Optik Koherens Tomografi Bulguları

	Grup 1*	Grup 2**	Grup 3***	p
RNFL(birim)	105,29±1,7	104,72±0,88	105,29±1,67	0,86
GCC(birim)	15,9±0,90	16,38±1,18	13,94±0,58	0,14
Koroid Kalınlığı(birim)	192,5±8,11	277,5±12,55	243,20±13,50	<0,01
Makula Kalınlığı(birim)	222,41±3,10	218,38±7,44	219±2,68	0,39

Veriler ortalama±SS olarak verilmiştir. OKT: Optik Koherens Tomografi RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer GCC:Ganglion Cell Complex, *Grup1:Sağlıklı gönüllüler,**Grup 2:Anti-TNF-alfa alan AS hastaları, ***Grup3: Özgeçmişinde Anti-TNF-alfa ajan kullanım öyküsü olmayan, SOAİİ kullanan AS hastaları

Post-hoc analizi kullanılarak,koroid kalınlığının 2. ve 3. grupta 1. gruba göre yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p; p<0,01, p<0,01).Bununla birlikte grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark yoktu(p=0,09) (şekil 4).

Şekil4:Grupların ortalama koroid kalınlığı değerleri

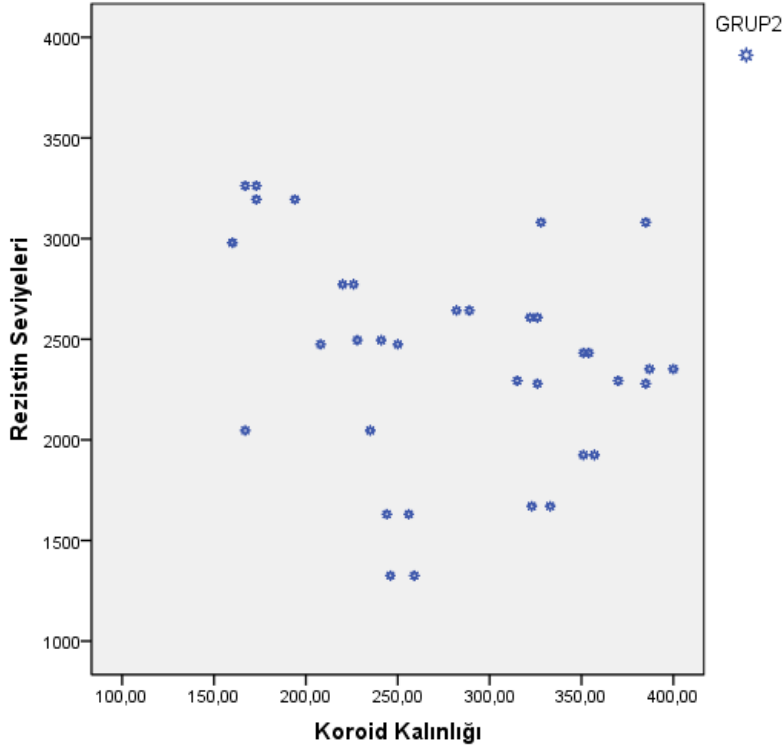


Korelasyon Analiz Sonuçları

Grup 2’de;

Adiponektin, fetuin-A ve visfatin düzeyleri ile ESH, CRP, BASDAI ,BASMI, BASFI, ASQOL, RNFL, GCC, makula kalınlığı ve koroid kalınlığı arasında korelasyon yoktu ($p>0,05$).Rezistin düzeyleri ile CRP($r=-0,35$, $p=0,04$), RNFL($r=-0,38$, $p=0,02$) ve koroid kalınlıkları ($r=-0,38$, $p=0,02$) arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı (şekil 5).

Şekil 5: Rezistin düzeyleri ile koroid kalınlığı arasındaki korelasyon

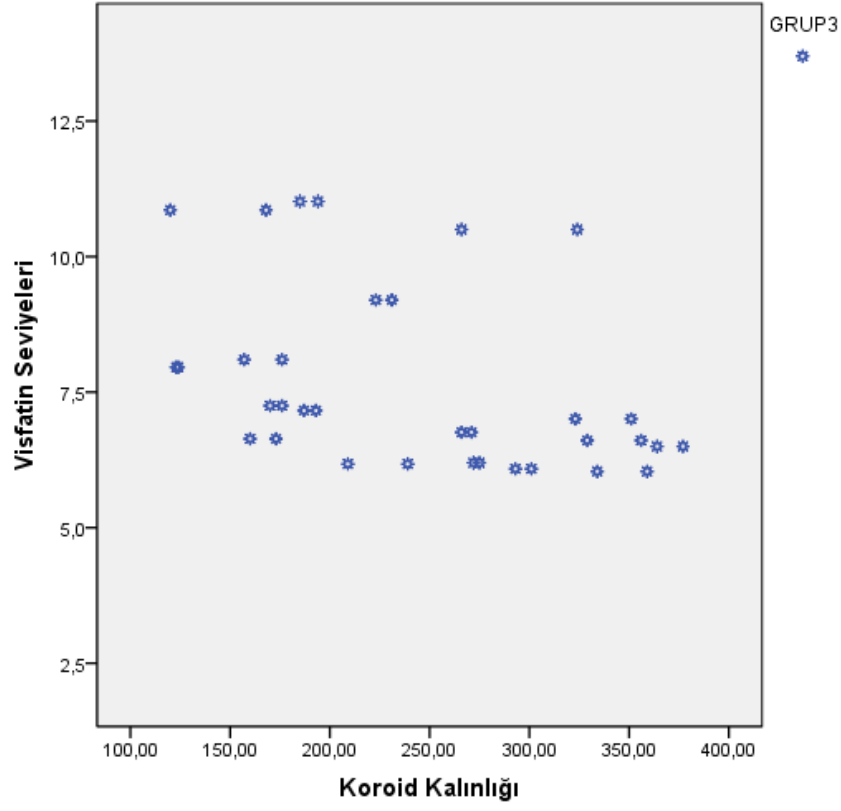


RNFL ile BASDAI arasında negatif korelasyon($r=-0,41$, $p=0,01$),GCC ile BASDAI arasında negatif korelasyon($r=-0,54$, $p=0,01$)tespit edildi.Koroid kalınlığı ile ESH ($r=-0,31$, $p=0,14$), ve BASMI arasında ($r=-0,40$, $p=0,12$) negatif korelasyon vardı. Makula kalınlığı ile CRP arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0,38$, $p=0,21$).

Grup 3' de;

Adiponektin ile BASDAI ($r=0,37$, $p=0,01$) BASFI ($r=0,46$, $p=0,02$) ve ASQoL ($r=0,42$, $p=0,03$) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Fetuin-A ile BASMI arasında pozitif korelasyon; ($r=0,35$, $p=0,13$), rezistin ile BASDAI ($r=0,30$, $p=0,04$), BASFI ($r=0,35$, $p=0,02$) ve ASQoL ($r=0,29$, $p=0,04$) arasında pozitif korelasyon, visfatin ile koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon($r=-0,58$, $p<0,01$) tespit edilmiştir (şekil 6). GCC ile BASDAI arasında negatif korelasyon($r=-0,56$, $p=0,01$), makula ile CRP($r=-0,44$ $p=0,01$) ve BASDAI ($r=-0,40$ $p=0,02$) arasında negatif korelasyon tespit ettik.

Şekil 6: Visfatin düzeyleri ile koroid kalınlığı arasındaki korelasyon



5.TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, genetik zemini HLA-B27 ile ilişkili, ekstraartiküler bulguların da eşlik edebildiği kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Ankilozan spondilit patogeneğinde inflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri mevcuttur. AS ile HLA-B27 arasında ilişki net bir şekilde ortaya çıkarıldıktan sonra çalışmalar bu alanda ivme kazanmasına rağmen hastalık patogeneğinde rolü olabileceği tartışılan adipositokinlerin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma vardır.

Ankilozan spondilitte kas iskelet sistemi dışında da tutulum olabilmektedir. Bunlardan en sık etkileneni ise gözdür. Son zamanlarda iyonizan radyasyon içermeyen OKT ile göz bulguları hakkında fikir edinilebilmektedir. AS'de OKT ile ilgili çok az sayıda çalışma olmakla birlikte (232), literatürde bu hasta grubunda OKT bulguları ile beraber serum adipositokinlerin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık.

Bizim bu çalışmadaki amacımız AS patogeneğinde rolü olabilecek adipositokinleri araştırmak ve AS'li hastalarda OKT bulgularını değerlendirmektir.

Çalışmamıza en az 1 yıldır anti-TNF-alfa ajan kullanan 23 ve özgeçmişinde anti-TNF-alfa ile tedavi öyküsü olmayan, SOAİİ kullanan 24 AS hastası olmak üzere toplam 47 AS hastası ile yaş, cinsiyet, medeni durum ve vücut kitle indeksi açısından uyumlu 23 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmamız sonucunda literatürle uyumlu olarak AS'li hastalarda serum visfatin değerleri yüksek ve fetuin-A değerleri düşük tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Keza literatürle uyumlu olarak OKT ile AS'li hastalarda koroid kalınlığının kontrollere göre yüksek olduğunu tespit ettik ($p < 0,01$). Ayrıca AS'li hastalarda koroid kalınlığı ile anti-TNF-alfa tedavisi alan AS'li hastalarda rezistin ($r = -0,38$, $p = 0,02$), ve anti-TNF-alfa tedavisi almayan, SOAİİ alan AS'li hastalarda ise visfatin ($r = 0,59$, $p < 0,01$) değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bulduk.

Syrbe ve ark. AS hastalarında kontrollere göre serum visfatin ve rezistin değerlerini yüksek bulmuşlardır (211). Kocabaş ve ark. da rezistin seviyelerinin AS'li hastalarda yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (220). Bu sitokinlerden bazılarının IL-6'yı arttırarak bazısının ise NFkB'yi arttırarak inflamasyonda etkili olabileceği tespit edilmiştir (8,212).

Visfatinin nötrofil apopitozunu önlediği ve NFkB aktivasyonu yoluyla inflamasyonda rol aldığı bilinmektedir (8). Ayrıca monositlerden IL-6 salınımını indükleyerek CRP yapımını artırabileceği tartışılmıştır. Ancak visfatin ile CRP arasında net bir ilişki gösterilememiştir (8).

Çalışmalarda visfatin daha çok AS dışındaki diğer inflamatuvar hastalıklarda değerlendirilmiştir. 2015 yılında Syrbe ve ark. AS'li hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla visfatin düzeyini daha yüksek tespit ettikleri çalışmalarında, visfatinle ESH ve CRP arasında korelasyon bulamamışlardır (211). RA hastalarında yapılan bir çalışmada da visfatin, ESH ve CRP ile korele çıkmamıştır (212). Karaciğerde yağlanmanın da eşlik ettiği morbit obez kişilerde yapılan bir çalışmada ise visfatinin ESH ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle korele olduğu ortaya çıkmıştır (213).

RA hastalarında TNF-alfa blokör tedavisinin visfatin değerleri üzerine çelişkili sonuçları vardır. Örneğin; bir çalışmada anti-TNF-alfa tedavisinden sonra visfatin değerleri düşük bulunmasına rağmen diğer bir çalışmada 6 aydan fazla anti-TNF-alfa ajan alanların serum visfatin değerlerinde sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (214,215).

Bizim çalışmamızda ise visfatin düzeyi, AS'li hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla yüksek bulundu. Bununla birlikte visfatinle hastalık aktivitesi, ESH ve CRP arasında korelasyon tespit etmedik.

Syrbe ve ark.'ın çalışmasında AS'li hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla serum rezistin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (211). Ayrıca rezistinle CRP arasında korelasyon da saptanmıştır.

Senolt ve ark. RA, psoriatik artrit, SpA ve osteoartritli hastaları içeren çalışmalarında serumda, sinovyal dokuda ve sinovyal sıvıda rezistin düzeylerini değerlendirmişlerdir (16). Çalışmalarının sonucunda ise serum rezistin seviyelerinin RA'lı ve SpA'lı hastalarda osteoartritli hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak RA ve SpA arasında rezistin seviyeleri arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığını da belirtmişlerdir.

Biz çalışmamızda, AS'li hastalar ve sağlıklı kontrollerin rezistin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Bunda çalışmaya alınan kişi sayısının azlığı da etken olmuş olabilir.

RA hastalarında TNF-alfa blokör tedavisi ile rezistin seviyelerinin düştüğünün gösterilmiş olması, rezistinin doğrudan inflamasyonla ilgili olduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir (221).

Bokarewa ve ark. çalışmalarında rezistinin RA'lı hastaların inflamasyon eklemlerinde lokal olarak biriktiğini göstermişler ve düzeylerinin intrartiküler lökosit sayısı ve IL-6 düzeyleri ile korele olduğunu saptamışlardır (150). Rezistinin güçlü düzenleyici fonksiyonları olan sitokin ailesinin yeni ve önemli bir üyesi olduğunu belirtmişler ve tanımlanmış özelliklerinin RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda rezistinini terapötik hedef yapabileceğini öngörmüşlerdir.

Migita ve ark. RA'lı hastalarda serum rezistin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve hastalık aktivite belirteçleri, CRP ve ESH ile korele olduğunu bildirmişlerdir (218). Ayrıca dolaşımdaki TNF-alfa düzeyi ile de pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bundan dolayı rezistinin inflamatuvar romatizmal süreçte rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda ise anti-TNF-alfa tedavisi alan hasta grubunda rezistin ile CRP arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ve diğer çalışmalarla tutarlı çıkmıştır. Buna karşın Kocabaş ve ark. AS'lilerde serum rezistin değerleri ile CRP arasında bir korelasyon bulamamışlardır (220). Syrbe ve ark. da bu çalışmaya atfen onların çalışmasındaki yetersiz sayıda hasta olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (211).

AS'de fetuin-A seviyeleri ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen çeşitli inflamatuvar hastalıklarda fetuin-A seviyeleri araştırılmıştır. Örneğin, Gerdes ve ark.'ın psöriyazis hastaları ile sağlıklı kişilerin serum fetuin-A seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grupta anlamlı şekilde düşük düzeyler saptamışlardır (222).

Sato ve ark. tarafından yapılan diğer çalışmada RA hastalarında fetuin-A seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu rapor edilmiştir (208). Sarı ve ark.'ın AS hastalarında yaptığı çalışmada ise fetuin-A düzeyinin AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiş ve bunun AS'de görülen sindesmotilerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (210). Przepiera ve ark. çalışmalarında AS'li hastalarda serum fetuin-A düzeylerini düşük bulmuşlar ve bu düzeylerin CRP ile negatif korelasyon gösterdiklerini tespit etmişlerdir (207).

Bizim çalışmamızda da AS'li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre fetuin-A düzeyleri düşük bulunmuştur. Fetuin-A hastalık patogenezinde rol alabilir fakat AS de bu konuda çalışılmış çok az

sayıda çalışma mevcuttur. Fetuin-A değerlerinin AS'de daha ayrıntılı değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmalarda obezite, koroner arter hastalığı, DM gibi düşük dereceli sistemik inflamasyonla seyreden durumlar ile serum adiponektin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (225,226).

Eric toussirot ve ark. AS'li hastalar ve sağlıklı kişiler arasında serum adiponektin düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Ayrıca adiponektin değerleri ile ESH, CRP ve BASDAI arasında korelasyon da saptamamışlardır (227).

Bir çalışmada RA'lı hastaların inflame eklemlerinde yüksek miktarda adiponektin bulunmuştur (228). Bununla birlikte adiponektin düzeylerinin AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada kontrollere göre anlamlı bir farkı tespit edilememişken diğer bir çalışmada ise adiponektinin AS'li hastalarda kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur (227,230).

Schaffler ve ark. yaptıkları çalışmada RA'lı hastaların sinoviyal sıvısında adiponektin değerlerini osteoartritli hastalarla kıyaslamışlardır(231). Sonuçta RA'lı hastaların sinoviyal sıvısında osteoartritlilere göre daha yüksek adiponektin düzeyleri saptanmış olmakla birlikte ESH veya CRP ile korelasyonu tespit edilememiştir(231).

Bizim çalışmamızda da AS hastalarında adiponektin düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca adiponektin düzeyleri ile hastalık aktivitesi veya akut faz reaktanları arasında korelasyon da yoktu. Bu durum adiponektinin inflamasyondan ziyade yağ dokusu miktarı ile orantılı olabileceği görüşlerini desteklemektedir.

AS'li hastalarda OKT bulguları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte, Kola M. ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada AS'lilerde sağlıklı kontrollere kıyasla OKT'de koroid kalınlığı yüksek tespit edilmiş olup, hastalık durumu ve aktivasyon indeksleri ile korelasyon saptanmamıştır(232).

Bizim çalışmamızda da AS'li hastaların OKT ile ölçülen koroid kalınlığı değerleri, sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte anti-TNF-alfa tedavisi alan AS'li grupta koroid kalınlığı ile ESH ve BASMI arasında negatif korelasyon ve SOAİİ alan grupta da koroid kalınlığı ile BASFI arasında negatif korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda OKT ile ölçülen koroid kalınlığı ile anti-TNF-alfa tedavisi alan AS'li hastalarda rezistin ($r=-0,38$, $p=0,02$), ve anti-TNF-alfa tedavi almayan, SOAİİ alan AS'li hastalarda ise visfatin ($r=0,59$, $p<0,01$) değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit ettik. Literatürde AS'li hastalarda OKT bulguları ile adipositokinlerin beraber incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlamadığımızdan, çalışmamızın ileride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutabileceğini umuyoruz.

Kim ve ark. posterior üveiti olan Behçet hastaları ile sağlıklı gönüllülerin koroid kalınlıklarını OKT ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grupta daha yüksek değerler tespit etmişlerdir. (233).

AS gibi kronik inflamasyonla giden hastalıklarda inflamasyona sekonder olarak koroid kalınlığının artabildiği bilinmektedir. Bu durum AS hastalarında olası göz komplikasyonlarının erken tanısı amaçlı kullanılabilir fakat ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

Tuzcu ve ark. yaptığı bir çalışmada AS'li hastalar ile kontrol grubu arasında OKT ile RNFL, GCC ve makula kalınlığını değerlendirmişlerdir (234). Çalışma sonucunda AS'li hastalar ile

kontroller arasında RNFL, GCC, makula kalınlığı arasında fark tespit edilmemiştir. Trail ve ark. ise HLA-B27 (+) anterior üveitli gözlerde makula kalınlığının sağlıklı gözlere kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (235). Schulman ve ark. RNFL ve makula kalınlığını anterior üveiti olan (AS, idiopatik üveit, reaktif artrit, crohn hastalığı) hastalarda değerlendirmişler ve RNFL değerini sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (236).

Birçok çalışma sonuçlarına göre AS'de RNFL, GCC veya makula kalınlığı aktif üveit varken anlamlı olarak artabilmektedir. Gözle ilgili aktif şikayeti olmayanlarda RNFL, GCC veya makula kalınlığında artış olmayabilir. Fakat bunun teyiti için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.SONUÇ

Ankilozan spondilitli hastalar ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi uyumlu sağlıklı kontroller arasında yaptığımız çalışma sonucunda AS'li hastaların serumunda sağlıklı kontrollere göre visfatin seviyeleri yüksek ve fetuin-A seviyelerinin ise düşük olduğunu tespit ettik ($p<0,01$). Bu sonuçlar hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanları ile korele değildi. Rezistin ve adiponektin seviyelerinde ise kontrollere göre anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Ek olarak AS'li hastalarda rezistin seviyeleri ile CRP arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.

AS'li hastalarda koroid kalınlığını sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmamızla birlikte ($p<0,01$), RNFL, GCC ve makula kalınlığı arasında ise kontrollere göre fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). AS'li hastalarda daha yüksek bulduğumuz koroid kalınlığı ile anti-TNF-alfa tedavisi alan AS'li hastalarda rezistin ve anti-TNF-alfa tedavisi almayan, SOAİİ alan AS'li hastalarda ise visfatin değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit ettik.

Bu sonuçlar adipo-sitokinlerin AS gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda patogenezin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Fakat hangi mekanizma ile inflamasyondan sorumlu olduklarını anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca AS li hastalarda inflamasyona sekonder olarak koroid kalınlığı da artabilmektedir. Bu durum OKT ile değerlendirilerek hastalık ve olası göz komplikasyonları hakkında fikir edinmek için erken tanı aracı olarak kullanılabilir.

KAYNAKÇA

- 1- Arasil T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (ed.ler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2011: 2241-61.
- 2- Arnett FC. Ankylosing Spondylitis. In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology, 14th ed. vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2001: 1311-23
- 3- Linden Sjeff M. Van Der, Heijde D. V.D. Maksymowych W.P. Ankylosing Spondylitis, Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier 2009 s:1169 -1175
- 4- Yu D. Lories R. Inman R.D. Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and Reactive Arthritis Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier 2013 s:1195
- 5- Khan MA. Update on spondyloarthropaties. Ann Intern Med 2002;136(12):896-907
- 6- Baeten D. Keyser F.D. Romatoloji El Kitabı. Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler. Veri Medikal Yayıncılık 2008: 07
- 7- Yang, T., Duan, Z., Wu, S., Liu, S., Zeng, Z., Li, G., Wang, S., Fan, D., Ye, D., Xu, S., Zhang, L. and Pan, F. 2014. Association of HLA-B27 genetic polymorphisms with ankylosing spondylitis susceptibility worldwide: a meta-analysis. Modern Rheumatology, 24(1), 150-61.
- 8- Kenji Oki, Kiminori Yamane, Nozomu Kamei, Hideki Nojima and Nobuoki Kohno. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance, Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Nov;67(5):796-800.
- 9- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92: 347-55.
- 10- Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları. Mersin Üniv Sağlık Bilim Dergisi 2008;1: 1-9.
- 11- Sampaio-Barros, P.D, Bertolo M.B Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. J Rheumatol 2001;28:560-5
- 12- Saraux A, Guedes C, Allain J Devauchelle V, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le Goff P. Prevalance of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rheumatologie de l'Ouest . J Rheumatol 1999;26:2622-7
- 13- Onen F, Akar S, Birlik M Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalance of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in urban area of Izmir, Turkey. J Rheumatol 2008;35:305-9.
- 14- Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in womenand men. J Rheumatol 1993;20:2069-72

- 15-** Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. I: Rheumatology, Hochberg MC , Mosby, 2003.p.1153-9
- 16-** Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, Anderlová K, Müller-Ladner U, Pavelka K, Haluzík M. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-63.
- 17-** Belachew DA, Sandu N, Schaller B, Guta Z. Ankylosing Spondylitis in sub-Saharan Africa. *Postgrad Med J.* 2009;85(1005):353-357
- 18-** Çay H. Fatih. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J. Immunol Rheumatol Special Topics* 2011;4(1):1
- 19-** Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence , prevalance, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):229
- 20-** Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondilitis and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):310-7
- 21-** Akkoç N. Türkiye’de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması. *RAED Dergisi* 2010/2:1-8
- 22-** Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in Ankylosing Spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol* 1989;16(5):613-6
- 23** Khan M. HLA and spondyloarthropathies. *The HLA Complex in Biology and Medicine* Edited by Mehra N New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010:422-46.
- 25-** Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2478-81.
- 26-** Fiorillo MT, Cauli A, Carcassi C, Bitti PP, Vacca A, Passiu G, Bettosini F, Mathieu A, Sorrentino R. Two distinctive HLA haplotypes harbor the B27 alleles negatively or positively associated with ankylosing spondylitis in Sardinia: implications for disease pathogenesis. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(5):1385-9
- 27-** Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Bonfiglioli R, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Frequency of HLA-B27 and its alleles in patients with Reiter syndrome: comparison with the frequency in other spondyloarthropathies and a healthy control population. *Rheumatol Int.* 2008;28(5):483-6.
- 28-** Olivieri I, D’Angelo S, Scarano E, Santospirito V, Padula A. The HLA-B*2709 subtype in a woman with early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2805-7.)
- 29-** Jarvinen P. Occurance of ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol* 1989;16(5):631-6

- 30-** Brown MA, Kennedy LG, Mac Gregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1823-8
- 31-** Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
- 32-** Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342(8872):646-50
- 33-** May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, Taurog JD. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003;170(2):1099-105
- 34-** Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, van den Brandt J, Reichardt HM. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1977-84
- 35-** Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, Breban M, McMichael AJ, Bowness P. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *The Journal of Immunology*. 2004;173(3):1699-710.
- 36-** Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63(5):1099-112.)
- 37-** Smith JA, Turner MJ, DeLay ML, Klenk EI, Sowders DP, Colbert RA. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic IFN-beta induction via X-box binding protein 1. *Eur J Immunol*. 2008;38(5):1194-203.41
- 38-** DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2633-43.
- 39-** Yan Yu D T, McGonagle D., Marzo-Ortega H., Bosch F. V., D. Leirisalo-Repo, M. Kelley's Textbook Of Rheumatology Eighth Edition Saunders Elsevier 2009 s:1196
- 40-** Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, Häberle J, Bollow M, Eggens U, Distler A, Sieper J: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 24:1101-1105, 1997.
- 42-** Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and In situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499- 505.
- 43-** Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med* 2008;205:331-7.

- 44-** Van Der Heijde D, Oijkmans O, Geusens Petal. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-591.
- 45-** Gratacós J Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, Molina R, Ballesta A, Muñoz-Gómez J. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: *Br J Rheumatol*. 1994 Oct;33(10):927-31.
- 46-** Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A Sieper J, Braun J. (2000) Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 60(1):36–42
- 47-** Baeten D, Franco salinas G, TNF blockade abrogates the induction of T celldependent humoral responses in an allotransplantation model. *J Leukoc Biol*. 2011 Aug;90(2):367-75)
- 48-** Vernon-Roberts B, Hochberg MC, Silman A, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Ankylosing spondylitis: pathology. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1205-10
- 49-** Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003. p. 1183-92.
- 50-** Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2001;68:557-63.
- 51-** Lipsky DC, Klippel HJ, Dieppe PA. Reactive arthritis and reiter's syndrome: Etiology and pathogenesis. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby; 1998. p. 6-12, 1-6
- 52-** Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1193-1204.
- 53-** Kabasakal Y. Doğanavsargil E, Gümüşdis G(ed). *Spondiloartritler. Romatoloji Elkitabı*. İzmir. Güven Kitapevi, 2003;501-539.
- 54-** Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* 2005; 118:592–603.
- 55-** Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 –1053)
- 57-** Gensler L. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* 5th ed. vol. 2. Philadelphia: Mosby, Elsevier Limited, 2011: 1129-134.

- 59-** Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Leach TJ, Weisman MH, Davis JC Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(2): 233-7.
- 60-** Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 777-83.
- 61-** Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010; 31(3): 547-54.
- 62-** Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, Lim SJ, Lee YA, Hong SJ, Yang HI. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int.* 2012 Dec 27
- 63-** Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007; 34(2): 371-3.
- 64-** Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746–26749.
- 65-** Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH : *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1161-81
- 66-** Arnett F. Ankylosing spondylitis. *Arthritis and Allied conditions A textbook of rheumatology* Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1997. p. 1197-208
- 67-** Silman A, Smolen J, Khan M,. Clinical features of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby; 2000. p. 1060-83
- 69-** Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewe R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68 Suppl 2:ii1-44
- 70-** Bellamy N. *Musculoskeletal Clinical Metrology*. Lancaster Kluwer Academic Publishers; 1993.
- 71-** N. Akkoç, O. Aydınтуğ, A. Cefle, N. Çakır, V. Çobankara, L. Çöplü, A. Dinç, H. Direskeneli, E. Doğanavşargil, E. Erken, İ. Ertenli, İ. Fresko, B. Göker, A. Gül, V. Hamuryudan, Ş. Haznedaroğlu, A. Işık, M. İnanç, Y. Karaaslan, G. Keser, S. Kirazlı, C. Korkmaz, F. Oksel, F. Önen, G. Öngen, M. Özhan, Ş. Özkara, S. Pay, T. Pırıldar, T. Şentürk, E. Terzioğlu, E. Tunç, R. Tunç, E.S. Uçan, Ş. Yavuz, H. Yazıcı, E. Yücel. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
- 72-** Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, Vazquez-Mellado J, Flores D, Vastesaeger N, Collantes E; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA

working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010;49:73-81

73- Göksoy T. Ankilozan spondilit. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Yüce Dağıtım, İstanbul 2002; 622-36)

74- Khan MA, Kushner I: Diagnosis of ankylosing spondylitis. In Cohen AS, editor: *Progress in clinical rheumatology*, vol 1, Orlando, 1984, Grune & Stratton, pp 145–178

75- Poorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H, van der Linden S. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 1999;26:980–984

76- Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-8

77- Chen CH, Yan Yu DT, Chou CT. Biomarkers in Spondyloarthropathies. *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies*. Landes Bioscience and Springer Science 2009 p:122-132

78- Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H Poole AR, Wang N, van der Heijde D. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural daage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56(6):1846-53

79- Braun J., Baraliakos X., *Imaging in Ankylosing Spondylitis*. *Ankylosing Spondylitis And The Spondyloarthropathies* Mosby, Elsevier 2006;187

80- Duruöz T ve ark. Ankilozan spondilit yaşam kalitesi ölçütünün (ASQOL) Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği.(sözel sunum/ O-03). 21. Ulusal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kongresi, 24-29 Ekim 2007, Kervansaray Otel Lara-Antalya. Program, Konuşma ve Bildiri Özetleri. s. 50.

81- Rudawaleit M. Van der Heijde D. Landewe R, Listing J, Akkoç N, Brandt J Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83

82- Lawson TL., Foley WD, Carrera GF, Berland LL, The sacroiliac joints: anatomic plain roentgenographic and computed tomographic analysis. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6(2):307-14

83- Linden S V.D. Baeten D. Maksymowych W. *Ankylosing Spondylitis Kelley's Textbook Of Rheumatology*, Ninth Edition Saunders Elsevier 2013 s:1207-17

84- Bellamy N, Park W, Rooney PJ. What do we know about the sacroiliac joint? *Semin Arthritis Rheum*. 1983;12:282–313

85- Weber U, Lambert RGW, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eightyseven subjects, *Arthritis Rheum* 62:3048–3058, 2010

- 87-** Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol* 2003;30(4):774-8
- 88-** Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19(1):51-7
- 89-** Braun J, Sieper J. Ankylosing Spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-90
- 91-** Gran JT, Husby G, Klippel HJ. Ankylosing spondylitis: Prevalence and demography. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby; 1998. p. 6-15: 1-6
- 92-** van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism* 1984;27:361-8
- 93-** Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires* 1990;57:85-9.
- 94-** Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism* 1991;34:1218-27..
- 95-** Ataç kınanç tıpta uzmanlık tezi; Ankilozan spondilitte hastalık aktivite ve fonksiyon ölçeklerinin türkçe versiyonlarının farklı yanıt skalarının performansının: Nümerik derecelendirme skalası ve görsel analog skalasının karşılaştırılması
- 97-** Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:423-32.
- 98-** Bodur H, Sivas F, Yılmaz O. Turkish league against rheumatism national recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Turk J Rheumatol* 2011:173–86.
- 99-** Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:896-904.
- 100-** Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:1623-9.
- 102-** Haroon N, Kim TH, Inman RD. NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis Bagging big game with small arms? *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:1593-5.
- 103-** Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:243-6.

- 104-** Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, Mosher D, Sutton E.. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthritis: results of a 6 month controlled study. *The Journal of rheumatology* 2000;27:719-22
- 105-** Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology* 2006;33:722-31.
- 106-** Neumann VC, Taggart AJ, Le Gallez P, Astbury C, Hill J, Bird HA. A study to determine the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 285-7.
- 107-** Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892-5.
- 108-** Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R, Bird H. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996;39: 1400-5.
- 109-** Thomson GT, Thomson BR, Thomson KS, Ducharme JS. Clinical efficacy of mesalazine in the treatment of the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2000;27: 714-8.
- 110-** Van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma I, Bezemer PD, Dijkmans BA. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1558-60.
- 111-** Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Francisco J, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-2.
- 112** Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Dec 2005; 64:1761-4.
- 113** -Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowat A. PMID: 10955360 Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 2054-5.
- 114-** Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, Skeith KJ, Aaron SL, Homik J, Davis P, Sholter D, Russell AS. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-73.
- 115-** Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, Molina R, Ballesta A, Muñoz-Gómez J. 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. *British journal of rheumatology* 1994;33:927-31.
- 116-** Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *The New England journal of medicine* 2002;346:1349-56.

- 117-** Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:3230-6.
- 118-** van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:2136-46.
- 119-** Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93
- 120-** McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2007;11:1-158
- 121-** van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:3063-70.
- 122-** van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:1324-31.
- 123-** van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:905-8.
- 124-** Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:423-32.
- 125-** van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extraarticular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012; 4(6): 413-22.
- 126-** Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sörensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(9): 1690-9.
- 127-** Baraliakos X, Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14(5): 422-7.

- 128-** Fox MW, Onofrio BM, Kilgore JE. Neurological complications of ankylosing spondylitis. *J Neurosurg* 1993; 78: 871-8.
- 129-** Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39:85–89..
- 131-** Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis: a structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:399–406.
- 132-** Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
- 133-** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83
- 134-** Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25
- 135-** Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 288:1102-7.
- 136-** Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-5.
- 137-** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10
- 138-** Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
- 139-** Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;11:1551-7.
- 140-** Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.

- 141-** Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-9.
- 142-** Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1266-71.
- 143-** Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
- 144-** Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistinlike molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001;276:25970-3.
- 145-** Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007;83:192-203.
- 146-** Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- 147-** Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumie A. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006;49:744-7.
- 148-** Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1394-7.
- 149-** Minn AH, Patterson NB, Pack S. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:641-5.
- 150-** Satman I, Yilmaz T, Sengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
- 151-** Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789-95.
- 152-** Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes, role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005; 5:333–339.
- 153-** Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1431-1437
- 154-** Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Woltz M. The release of the adipokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49:1909-1914
- 155-** Pagano C, Pilon C, Oliveri M, Mason P, Fabris R, Serra R. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J*

Clin Endocrinol Metab 2006; 91:3165-3170.

156- Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113:1318 -1327.

157- Nau GH, Richmond JF, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:1503-1508.

158- Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005 Aug;11(8):344-7.

159- Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1578-1581.

160- Arner P. Visfatin: a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:28–30.

161- Gejyo, F. and K. Schmid. Purification and characterization of the two forms of human plasma alpha 2HS-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*, 1981. 671(1): p. 78-84.

162- Quelch, K.J., W.G. Cole, and R.A. Melick. Noncollagenous proteins in normal and pathological human bone. *Calcif Tissue Int*, 1984. 36(5): p. 545-9.

163- Kazama, J.J., F. Gejyo, and I. Ei. The immunohistochemical localization of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHS2G). *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(4): p. 851-2.

164- Mori K., M. Emoto, and M. Inaba. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2010. 5(2): p. 124-46.

165- Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri . *Glokom-Katarakt Oftalmoloji Dergisi* 2007, Cilt 2, Sayı 2. 077-082.

166- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Joel S. Schuman, William G. Stinson, Warren Chang, Michael R. Hee, Thomas Flotte, Kenton Gregory, Carmen A. Puliafito, and James G. Fujimoto. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-1181.

167- Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1584-1589.

168- Fujimoto JG, Hee MR, Huang D. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Second edition. Thorofare, NJ: Slack Inc. 2004,3-20.

- 169-** Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA.: Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:1889-1898.
- 170-** Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz*. 2000;30:404- 408.
- 171-** Williams ZY, Schuman JS, Gamell L. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:538-546.
- 172-** Üstündağ C. Glokomlu gözlerde optik koherens tomografi ile saptanan retina sinir lifi kalınlıklarının görme alanı indeksleri ile korelasyonu. *T Oft Gaz*. 2001;31:600-604.
- 173-** Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1999;106:570-579.
- 174-** Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:807-812
- 175-** Schuman JS, Wollstein G, Farra T, Aydın A. Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:504-512.
- 176-** Zangwill LM, Bowd C, Berry CC. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and optical coherence tomograph. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:985-993.
- 177-** Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydın A, Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:218-225.
- 178-** Shcherer PE, William S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes. *J Biol. Chem*. 1995;270 (45):26746- 9.
- 179-** Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than a just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26: 2442-2450.
- 180-** Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M.. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-812.
- 181-** Shapiro, Scherer PE,. The crystal structure of complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol*. 1998; 8:335-338.
- 182-** Deodhar A, Braun J, Inman R D, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum* 2010 62(9):1266-71

183- Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebocontrolled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:39)

184- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):426-30. Epub 2004 Dec 16.

185- Pedersen KO. Fetuin, a New Globulin Isolated from Serum. *Nature*. 1944;154(3914):575-575.).

186- Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014).

191- Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.

192- Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, Dougados M. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631-4.

193- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-51.

194- Cobo-Ibanez T, del Carmen OM, Munoz-Fernandez S, Madero-Prado R, Martin-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:731-2.

195- Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, Ménard JF, Muraine M, Savoye G, Le Loët X, Tharasse C, Vittecoq O. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:761-4.

197- Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1988;31:1111-6.).

198- Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, Triolo G. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-40.

199- Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Lagana B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. *J Med Econ* 2012;15:473-80.

200- Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*, 53:850-5 (2005).

207-Przepiera-Bedzak H, Fischer K, Brzosko M, Serum Interleukin-18, Fetuin-A, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, and Endothelin-1 in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 3;17(8). pii: E1255. doi: 10.3390/ijms17081255.

208- Sato H., Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, Gao P, Yamashita H. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSN) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*, 2007. 46(20): p. 1685-91.

210-Sari I, Kebapcilar L, Taylan A, Bilgir O, Kozaci DL, Yildiz Y, Yuksel A, Gunay N, Akkoc N. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*, 2010. 13(1): p. 75-81

211- Uta Syrbe, Johanna Callhoff, Kristina Conrad, Denis Poddubnyy, Hiltrun Haibel, Susann Junker, Klaus W. Frommer, Ulf Muller-Ladner, Elena Neumann and Joachim Sieper. Serum Adipokine Levels in Patients With Ankylosing Spondylitis and Their Relationship to Clinical Parameters and Radiographic Spinal Progression *Arthritis and rheumatology* Vol. 67, No. 3, March 2015, pp 678–685 DOI 10.1002/art.38968

212- M.A. Gonzalez-Gay , T.R. Vazquez-Rodriguez1 , M.T. Garcia-Unzueta , A. Berja , J.A. Miranda-Filloo , J.M. de Matias , C. Gonzalez-Juanatey , J. Llorca. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF- α therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:56–62.

213- Auguet T, Terra X, Porrás JA, Orellana-Gavaldà JM, Martínez S, Aguilar C, Lucas A, Pellitero S, Hernández M, Del Castillo D, Richart C. Plasma visfatin levels and gene expression in morbidly obese women with associated fatty liver disease. *Clin Biochem* 2013;46:202–8.

214- Klaasen R, Herenius MM, Wijbrandts CA, de Jager W, van Tuyl LH, Nurmohamed MT, Prakken BJ, Gerlag DM, Tak PP. Treatment-specific changes in circulating adipocytokines: a comparison between tumour necrosis factor blockade and glucocorticoid treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1510–6.

215- Kim KS, Choi HM, Ji HI, Song R, Yang HI, Lee SK, Yoo MC, Park YB. Serum adipokine levels in rheumatoid arthritis patients and their contributions to the resistance to treatment. *Mol Med Rep* 2014;9: 255–60.

- 218-** Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, Eguchi K. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 698-701.
- 219-** Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, Hasunuma T, Kawai S. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2011;50:269–75
- 220-** Kocabas H, Kocabas V, Buyukbas S, Melikoglu MA, Sezer I, Butun B. The serum levels of resistin in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Rheumatol Int* 2010;32:699–702.
- 221-** Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM, Martin J, Dessein PH, Llorca J. Anti-TNF- α therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:311–6.
- 222-** Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Baurecht H, Mrowietz U. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Exp Dermatol*, 2014. 23(5): p. 322-5.
- 225-** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–9
- 226-** Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocr Metab* 2002;87(6):2764–9.
- 227-** É. Toussiro, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huédé G, Saas P, Wendling D. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 1383–1389
- 228-** M.Otero, R.Logo, R.Gomez Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. “Changes in plasma level of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol.65, no.9, pp.1198–1201, 2006.
- 230-** C.S.Derdemezis, T.D.Filippatos, P.V.Voulgari, A.D.Tselepis, A.A.Drosos, and D.N.Kiortsis. “Leptin and adiponectin levels in patients with ankylosing spondylitis. The effect of infliximab treatment”. *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol.28, no. 6, pp.880–883, 2010.
- 231-** Schaffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Scholmerich J, Muller-Ladner U, Gay S. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA*. 2003;290(13):1709-10. Erratum in: *JAMA*. 2004;291(5):563
- 232-** Mehmet Kola, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, Serdar OF, Mollamehmetoglu S, Ayar A. ‘Evaluation of Choroidal Thickness in Ankylosing Spondylitis’, *Ocular Immunology & Inflammation*, 2014; 22(6): 434–438
- 233-** Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet’s uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54: 6033–6039

- 234-** Esra Ayhan Tuzcu, Ustun N, Ilhan N, Yagiz E, Daglioglu MC, Coskun M, Ilhan O, Keskin U, Yengil E. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell–Inner Plexiform Layers Thickness in Ankylosing Spondylitis. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2014; 22(6): 429–433
- 235-** Traill A, Stawell R, Hall A, Zamir E. Macular thickening in acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2007;114:402.
- 236-** Shulman S, Goldenberg D, Habet-Wilner Z, Goldstein M, Neudorfer M. Optical coherence tomography characteristics of eyes with acute anterior uveitis. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:543–546.



EKLER

EK-1: BASDAI(Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)

ADI SOYADI:
BASDAI

TARİH:

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

ÖRNEK:



1-Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2-Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



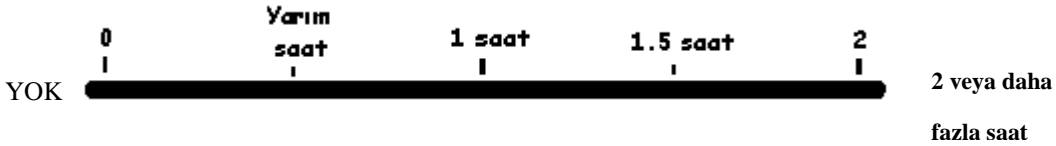
4-Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



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



6-Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



TOPLAM SKOR:

EK-2: BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)

ADI SOYADI:
BASFI

TARİH:

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

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

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

0 10
| |
KOLAY  ZOR

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

0 10
| |
KOLAY  ZOR

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

0 10
| |
KOLAY  ZOR

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

0 10
| |
KOLAY  ZOR

5- Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 10
| |
KOLAY  ZOR

6- Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

0 10
| |
KOLAY  ZOR

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

0 10
| |
KOLAY  ZOR

8- Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

0 10
| |
KOLAY  ZOR

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

0 10
| |
KOLAY  ZOR

10- Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10
| |
KOLAY  ZOR

TOPLAM BASFI SKORU:

EK-3 : BASMI (Bath Ankilozan Spondilit Meteroloji İndeksi)

BASMI

HASTA ADI SOYADI:**TARİH:**

	1	2	3
TRAGUS DUVAR(CM)	<15	15-30	>30
LOMBER FLEKSİYON(CM)	>4	2-4	<2
SERVİKAL ROTASYON(DERECE)	>70	20-70	<20
LOMBER LATERAL FLEKSİYON(CM)	>10	5-10	<5
İNTERMALLEOLAR MESAFE(CM)	>100	70-100	<70

TOPLAM SKOR:

EK-4: ASQoL (Ankilozan Spondilitte Yaşam Kalitesi)

İSİM SOYİSİM:

TARİH:

ASQoL (Ankilozan Spondilitte Yaşam Kalitesi)

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

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

Toplam ASQoL SKORU:

