

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA  
FEKAL KALPROTEKTİN, SERUM İNTERLÖKİN 17/23,  
MALONDİALDEHİT VE GLUTATYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİ  
VE KLİNİK, LABORATUVAR PARAMETRELERİ,  
HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇEKLERİ İLE İLİŞKİLERİ**

**Dr. Merve SOYSAL ÇAT**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA  
FEKAL KALPROTEKTİN, SERUM İNTERLÖKİN 17/23,  
MALONDİALDEHİT VE GLUTATYON PEROKSİDAZ DÜZEYLERİ  
VE KLİNİK, LABORATUVAR PARAMETRELERİ,  
HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇEKLERİ İLE İLİŞKİLERİ**

**Dr. Merve SOYSAL ÇAT**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Şehim KUTLAY**

**ANKARA  
2020**

# KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014


## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: DR.MERVE SOYSAL ÇAT
Anabilim/Bilim Dalı	: FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON AD.
Tez Danışmanı	: PROF.DR.ŞEHİM KUTLAY
Sınav tarihi: 24.12. / 2014	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Aksiyel Spondiloartropatili hastalarda fekal Kalprotektin, serum İnterlökin 17/23, Malondialdehit ve Glutatyon Peroksidaz düzeylerinin korelasyonu, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkileri"	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

  
**PROF.DR.ŞEHİM KUTLAY**  
Jüri Başkanı (Tez Danışmanı)  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**Prof.Dr.Şebnem ATAMAN**  
Jüri Üyesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**Prof.Dr.Hatice BODUR**  
Jüri Üyesi  
Ankara Numune Araştırma ve Eğitim Hastanesi

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan Sayın hocalarım Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Adile Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı ve emekli olan değerli hocamız Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin ve Prof. Dr. Ayşe Peyman Yalçın'a teşekkür ederim.

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen tez hocalarım sayın Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin, Prof. Dr. Ayşe Peyman Yalçın ve Prof. Dr. Şehim Kutlay'a ayrıca çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte ekip çalışması çerçevesinde uyumlu bir çalışma ortamı paylaştığımız, her zaman ve her konuda destek aldığım sevgili uzmanlarımız, arkadaşlarımız, hemşirelerimiz, fizyoterapistlerimiz ve klinik personellerimize teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım sayın hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin biyokimyasal analizinde katkılarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erdinç Devrim, Dr.Çiğdem Fidan'a ve Merkez Laboratuvarı'ndaki tüm çalışan personele, tezimin istatistiksel analizinde istatistiksel yöntem seçimi ve değerlendirimini gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Derya Gökmen'e teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesi için maddi destek sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitim sürem ilk gününden bugüne kadar yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, emeklerini asla ödeyemeyeceğim annem ve babam başta olmak üzere bütün aileme ve her sıkıntılı anımda destek olan sevgili eşim Çağatay Çat'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Merve SOYSAL ÇAT**

ANKARA, 2020

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. SPONDİLOARTROPATİLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ .....	5
2.2. SPONDİLOARTROPATİLERİN ALT TIPLERİ.....	7
2.2.1. Aksiyel SpA: Ankilozan Spondilit.....	8
2.2.2. Aksiyel SpA: Non-radyografik Spondiloartropati .....	9
2.2.3. Psöriatik Artrit.....	12
2.2.4. Enteropatik Artrit .....	13
2.2.5. Reaktif Artrit .....	13
2.2.6. Juvenil Başlangıçlı Spondiloartropati .....	13
2.2.7. Undiferansiye Spondiloartropati .....	14
2.3. AKSİYEL SPONDİLOARTOROPATİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ .....	14
2.4. AKSİYEL SPONDİLOARTOROPATİNİN PATOGENEZİ .....	15
2.4.1. Genetik .....	15
2.4.1.1. HLA-B27 Geni.....	15
2.4.1.2. HLA-B27 Dışı MHC Genleri.....	16
2.4.1.3. MHC Dışı Genler .....	16
2.4.2. Enfeksiyonlar .....	18
2.4.3. İnflamasyon.....	18
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER .....	19
2.5.1. Kas İskelet Tutulumu .....	19
2.5.1.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı .....	19
2.5.1.2. Sakroiliit.....	19

2.5.1.3. Entezit .....	20
2.5.1.4. Göğüs Ön Duvarında Ağrı .....	22
2.5.1.5. Aksiyel Eklem Tutulumu (Kalça ve Omuz) .....	22
2.5.1.6. Periferik Artrit.....	22
2.5.1.7. Ankioz.....	23
2.5.1.8. Daktilit (Sosis Parmak) .....	23
2.5.1.9. Osteoporoz ve Kırık .....	24
2.5.2. Kas İskelet Sistem Dışı Özellikler .....	24
2.5.2.1. Üveit.....	25
2.5.2.2. Kardiyak Tutulum .....	25
2.5.2.3. Plevropulmoner Tutulum .....	26
2.5.2.4. Renal ve Genitoüriner Tutulum .....	27
2.5.2.5. Gastrointestinal Tutulum.....	28
2.5.2.6. Nörolojik Tutulum .....	28
2.5.2.7. Cilt Tutulumu.....	29
2.6. KOMORBİDİTE .....	29
2.7. FİZİK MUAYENE .....	29
2.8. LABORATUVAR.....	32
2.9. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	35
2.9.1. Direkt Radyografi.....	36
2.9.2. Manyetik Rezonan Görüntüleme (MRG).....	37
2.9.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	39
2.9.4. Sintigrafi.....	40
2.9.5. Ultrasonografi.....	40
2.10. SINIFLAMA KRİTERLERİ .....	40
2.11. HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇEKLERİ .....	45
2.11.1. Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI).....	46
2.11.2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) .....	47
2.11.3. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI).....	48
2.11.4. Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASSES).....	49
2.11.5. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-ASDAS CRP .....	49

2.12. AYIRICI TANI.....	51
2.13. AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLERDE TEDAVİ.....	51
2.13.1. Farmakolojik Tedavi .....	51
2.13.1.1. Non-steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) .....	51
2.13.1.2. Analjezikler .....	52
2.13.1.3. Glukokortikoidler .....	52
2.13.1.4. Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD) .....	53
2.13.1.5. Anti-TNF Tedavi.....	53
2.13.1.6. Diğer Farmakolojik Ajanlar .....	54
2.13.2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon.....	55
2.13.3. Radyoterapi .....	56
2.13.4. Cerrahi Tedavi.....	56
2.14. DEĞERLENDİRME VE TAKİP .....	57
2.15. PROGNOZ .....	57
2.16. BAĞIRSAK MİKROBİYATASI VE ROMATOLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ.....	58
2.17. FEKAL KALPROTEKTİN .....	60
2.18. İNTERLÖKİN-17 VE 23 .....	64
2.19. OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLER.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	67
3.1. MATERYAL .....	67
3.1.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması .....	67
3.1.2. Demografik Değerlendirme.....	68
3.1.3. Klinik Değerlendirme.....	69
3.1.4. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	69
3.1.5. Radyografik Değerlendirme .....	69
3.2. METOD .....	69
3.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması .....	69
3.2.2. Biyokimyasal Yöntemler.....	70
3.2.2.1. Fekal Kalprotektin Ölçümü.....	70
3.2.2.2. İnterlökin-17 ve 23 Ölçümü.....	71

3.2.2.3. Malondialdehit ve Glutasyon Peroksidaz Ölçümü .....	71
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	72
4. BULGULAR.....	73
5. TARTIŞMA .....	83
6. SONUÇLAR .....	90
ÖZET.....	91
ABSTRACT.....	93
KAYNAKLAR .....	95
EKLER .....	116
EK-1. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI).....	116
EK-2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) .....	118
EK-3. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI).....	119
EK-4. Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES).....	120
EK-5. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-ASDAS CRP.....	121



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAU</b>	: Akut Anterior Üveit
<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>anti-PPM1A</b>	: Anti- Protein fosfataz magnezyum-bağlı 1A
<b>Anti-TNF</b>	: Anti-Tümör Nekrozis Faktör
<b>ARTS 1</b>	: Aminopeptidase Regulator of Tumor Necrosis Factor R1 shedding
<b>ASQoL</b>	: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire
<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>ASAS</b>	: Assessment Of Spondyloarthritis International Society
<b>AxSpA</b>	: Aksiyel Spondiloartropati
<b>BASFI</b>	: Bath Ankiozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
<b>BASDAİ</b>	: Bath Ankiozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks
<b>BASMI</b>	: Bath Ankiozan Spondilit Metroloji İndeks
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CASPAR</b>	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
<b>CH</b>	: Crohn Hastalığı
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CTX-1</b>	: C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen
<b>DISH</b>	: Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteoz
<b>DMARD</b>	: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
<b>EA</b>	: Enteropatik Artritler
<b>ERAP</b>	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>ESSG</b>	: European Spondyloarthritis Study Group
<b>EULAR</b>	: The European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği)
<b>fCal</b>	: Fekal kalprotektin
<b>GESPIC</b>	: German Spondyloarthritis Inception Cohort
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem

<b>GPO</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>HLA-B27</b>	: Humen Leukocyte Antigen-B27
<b>İBA</b>	: İnflamatuar Bel Ağrısı
<b>İBH</b>	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>IL</b>	: İnterlokın
<b>ILC</b>	: İntestinal Lenfoid Hücre
<b>IL-23R</b>	: İnterlökın-23 Reseptörü
<b>KMP</b>	: Kemik Morfogenetik Protein
<b>LPS/TLR-4</b>	: Lipopolisakkarit/ Toll like Reseptör-4
<b>MASES</b>	: Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
<b>MAPK</b>	: Mitojen ile Aktive edilmiş Protein Kinaz
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite
<b>MMP</b>	: Matrix Metalloproteinaz
<b>mNY Kriterleri</b>	: Modifiye New York Kriterleri
<b>MRG</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>mSASSS</b>	: Modifiye Stok Ankylosing Spondylitis Spine Score
<b>NK</b>	: Natural Killer Hücre
<b>NSAİİ</b>	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç
<b>nr-axSpA</b>	: Non-radyografik Aksiyel Spondiloartropati
<b>PsA</b>	: Psöriatik Artrit
<b>RAGE</b>	: Receptör for Advanced Glycation Endproducts
<b>ReA</b>	: Reaktif Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>SİE</b>	: Sakroiliak Eklem
<b>SpA</b>	: Spondiloartropati
<b>SPARCC</b>	: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
<b>STIR</b>	: Kısa-tau inversion recovery
<b>sTL</b>	: Sitotoksik T hücresi
<b>SASOS</b>	: Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru
<b>Th</b>	: T helper Hücre

<b>TGF <math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor Beta
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor Nekrozis Faktör Alfa
<b>Treg</b>	: Reglatuvar T hücresi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>uSpA</b>	: Undiferansiye Spondiloartropati
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör



## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> Spondiloartropatilerde görülen klinik özellikler ve görülme sıklıkları .....	8
<b>Tablo 2.</b> Ankilozan spondilit için modifiye New York Kriterleri 1984 .....	10
<b>Tablo 3.</b> Amor Spondiloartropati Sınıflama Kriterleri 1990 .....	10
<b>Tablo 4.</b> European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) Sınıflama Kriterleri 1991 .....	11
<b>Tablo 5.</b> Assessment Of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Spondiloartropati Sınıflama Kriterleri 2009 .....	11
<b>Tablo 6.</b> Psöriyatik artrit için CASPAR Kriterleri.....	12
<b>Tablo 7.</b> Spondiloartropatiler ile ilişkili Diğer Genler .....	17
<b>Tablo 8.</b> Entezit görülen diğer durumlar .....	21
<b>Tablo 9.</b> Aksiyel spondilartropatideki diğer biyomarkerlar .....	34
<b>Tablo 10.</b> Sakroiliak eklemin modifiye New York kriterlerine göre radyografik evrelemesi .....	36
<b>Tablo 11.</b> Sakroiliak eklemin MRG lezyonları .....	38
<b>Tablo 12.</b> İnflamatuvar bel ağrısı kriter setleri .....	44
<b>Tablo 13.</b> Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI).....	49
<b>Tablo 14.</b> Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-ASDAS CRP .....	50
<b>Tablo 15.</b> Aksiyel spondiloartropatide ASAS/EULAR Tedavi Rehberi .....	56
<b>Tablo 16.</b> Fekal kalprotektinin yalancı pozitif olduğu durumlar .....	63
<b>Tablo 17.</b> Katılımcıların demografik özellikleri.....	74
<b>Tablo 18.</b> NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların klinik özellikleri .....	76
<b>Tablo 19.</b> NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların ASAS kriterlerinde sorgulanan özellikleri.....	76
<b>Tablo 20.</b> NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların laboratuvar, radyografik özellikleri, hastalık aktivite ölçeklerine ait özellikleri .....	78
<b>Tablo 21.</b> Katılımcıların fCal, IL-17, IL-23, malondialdehit, glutatyon peroksidaz düzeyleri .....	79
<b>Tablo 22.</b> AxSpA grubunda fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki.....	81
<b>Tablo 23.</b> AxSpA grubunda fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeyleri ile laboratuvar özellikleri ve hastalık aktivite ölçekleri arasındaki ilişki.....	82

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Spondiloartropati Konsepti .....	5
Şekil 2.	Entezit ve sinovitin karşılaştırılması. ....	7
Şekil 3.	Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) Noktaları.....	21
Şekil 4.	Schober Testi.....	30
Şekil 5.	Gaenslen testi .....	31
Şekil 6.	FABER testi .....	32
Şekil 7.	Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI).....	47
Şekil 8.	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) .....	48
Şekil 9. I	L23, IL23R ve IL17A ilişkisi .....	66
Şekil 10.	Çalışmanın Akış Şeması.....	73

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartropatiler (SpA'lar) ortak patofizyolojik, klinik, genetik ve radyolojik özelliklere sahip olan, kronik, temel olarak omurgayı etkileyen ancak periferik eklemleri de etkileyebilen ve eklem dışı belirtilerin görülebildiği bir hastalık grubudur (1).

Tanı hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından itibaren yaklaşık olarak bir dekatlık gecikme ile konulmaktadır. Bu tanısal gecikmenin altında hastalığın sinsi olarak başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar ve radyolojik bulguların direk grafiye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi gerekliliği sayılabilir (2,3). Hastalığın erken tanınması deformiteler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kılacaktır. Hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için 2009 yılında aksiyal spondiloartropati (AxSpA) sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) bu kriter setlerini geliştirilirken inflamatuvar bel ağrısı sınıflama kriterleri ile sakroiliak eklem (SİE) radyografisi ve omurganın manyetik rezonans görüntülemesindeki (MRG) kriterleri de bildirmiştir. Sonuç olarak ASAS'ın yeni SpA sınıflama kriterlerinde SpA'lar baskın klinik bulguların varlığına dayanarak ağırlıklı olarak aksiyal (sakroiliyak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entesit ve daktilit) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (4).

Aksiyal spondiloartropati kavramı, hem erken dönem non-radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) hastalarını, hem de modifiye New York (mNY) kriterlerine göre radyografik sakroiliiti olan geç dönem radyografik olguları [klasik Ankilozan Spondilit (AS) olguları] kapsamaktadır (5). Periferik SpA grubunda ise Psöriatik artrit (PsA), Reaktif artrit (ReA), İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili SpA ve undiferansiye SpA (uSpA) bulunmaktadır.

Non-radyografik aksiyel SpA kavramının ortaya çıkması ile birlikte nr-axSpA olguları ve klasik AS olguları, çeşitli çalışmalarla genetik, epidemiyolojik, klinik özellikler, tedavi gereksinimi ve tedaviye yanıt açısından birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. Non-radyografik aksiyel SpA için 3 farklı hipotez mevcuttur, 1.

hipotez AS'nin hafif formu olduğu; 2. hipotez AS'nin erken formu olduğu, 3. hipotez AS'den farklı bir hastalık olduğu şeklindedir (6).

Hastalığın patogenezi günümüzde hala net olarak anlaşılamamıştır. Sitokinler ve hastalığı başlatıcı faktörler üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır (1). Spondiloartropati ve İBH'nin benzer bir etyopatogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Spondiloartropatili hastalarda %60'a varan oranda subklinik bağırsak inflamasyonu tanımlanmıştır (8). Ankilozan spondilitte ince ve kalın bağırsak biyopsilerinde inflamasyonun histolojik kanıtları vardır (9).

İntestinal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, zaman ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur.

Kalprotektin, S100 protein ailesinin bir üyesidir ve S100A8 ve S100A9 proteinlerinin bir heterodimerik kompleksidir. Lokal inflamasyonda, aktive olmuş hücreler inflamatuvar bölgeye göç eder ve kalprotektini lokal olarak serbest bırakır; bağırsak iltihabı durumunda, kalprotektin bağırsak lümenine ve dışkıya salınır. Fekal kalprotektin, hastalık aktivitesinin, tedaviye yanıtın ve hastalık relapsının ya da postoperatif nüksün öngörülmesinde, İBH'da sıklıkla kullanılan bir biyobelirteçdir (10). Son yıllarda gastrointestinal sistemde inflamasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkan noninvaziv bir test olan fekal kalprotektinin (fCal) olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda intestinal inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (11). Literatürde fCal SpA hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.

Sitokinler T hücrelerinden salınan, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların klinik ve mikroskopik bulgularının meydana gelmesini sağlayan aracı moleküllerdir. IL-23 miyeloid, epitelyal ve endotelial hücrelerde üretilmekte ve IL-23R üzerinden sinyal iletmektedir. İnsan Th17 hücreleri IL-23R moleküllerini yüzeylerinde eksprese eder. IL-23; hücre içinde Jak2, STAT3 yolakları üzerinden Th17 hücre yolaklarının aktiflenmesinde önemli bir faktördür. IL-23'ün T hücrelerinin yüzeyinde bulunan IL-23R'e bağlanması sonucunda bu hücrelerden IL-17 salgılanmaktadır (12, 13).

Disbiyozis gibi bağırsaktaki lokal değişiklikler Th17 immün cevabını direkt olarak veya bariyer fonksiyonunun, mikrobiyal metabolitlerin değişmesi ile indirekt olarak değiştirebilir. Bu faktörler tolerans kaybını veya IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıını indükleyerek duyarlı kişilerde SpA gelişimini tetikleyebilir (14).

İntestinal immün sistemde gelişimleri için gerekli olan transkripsiyon faktörleri ve salgıladıkları sitokinlere göre ILC1, ILC2 ve ILC3 olmak üzere üç farklı doğal lenfoid hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerin bazı özellikleri adaptif immün yanıtta görev alan yardımcı CD4+ T hücrelere benzemektedir. İntestinal sistemde bulunan ILC'lerin patojenlere karşı yanıtın hızlı bir şekilde başlatılmasında, intestinal bariyerlerin tamirinde, kommensal mikrobiyotaya karşı toleransın gelişmesinde ve intestinal sistemdeki lenfoid yapıların oluşmasında önemli görevleri bulunmaktadır (15).

Bilindiği üzere IL 17/23 aksı entezal inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca AS hastalarında bağırsakta ILC3 hücrelerinin daha fazla yoğunlukta olduğu ve bu hücreler tarafından yüksek miktarda IL-17/23 sekrete ettiği ve anti-TNF tedavilerinin bağırsakta bu hücreleri azaltarak etki ettiği gösterilmiş (16). Özellikle AS ve CH'da terminal ileumdaki IL23p19 mRNA up-regulasyonun gösterilmesi ile birlikte sonuçlar AS hastalarında IL-17/23 sekresyonunun bağırsak-kemik/eklem yolağında da anahtar rolü olduğunu düşündürmeye başlamıştır (14).

Bir araştırmada AS ve CH'da terminal ileum biyopsi örneklerinden IL-17 ve IL-23 kantitatif gen ekspresyon analizi yapılmış, AS ve CH grubunda IL-23'ün güçlü ve anlamlı up-regülasyonu saptanmasına rağmen, IL-17 için gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Özellikle IL-23'ün subklinik intestinal inflamasyonun immünolojik işareti olabileceği düşünülmüştür (17).

Sağlıklı bireylerde, oksidatif hasar ile antioksidan savunma arasında bir denge mevcuttur. İnflamatuvar hastalıklarda ise reaktif oksijen radikallerinin artması veya antioksidan savunmanın yetersizliği nedeniyle oksidatif stres ortaya çıkar. Malondialdehit (MDA) oksidan, glutatyon peroksidaz (GPO) ise antioksidan bir belirteçtir. Ankilozan spondilit hastalarında yapılan çalışmalar da antioksidan belirteçlerin düzeylerinin azaldığını, oksidan belirteçlerin düzeylerinin arttığını göstermektedir (18).



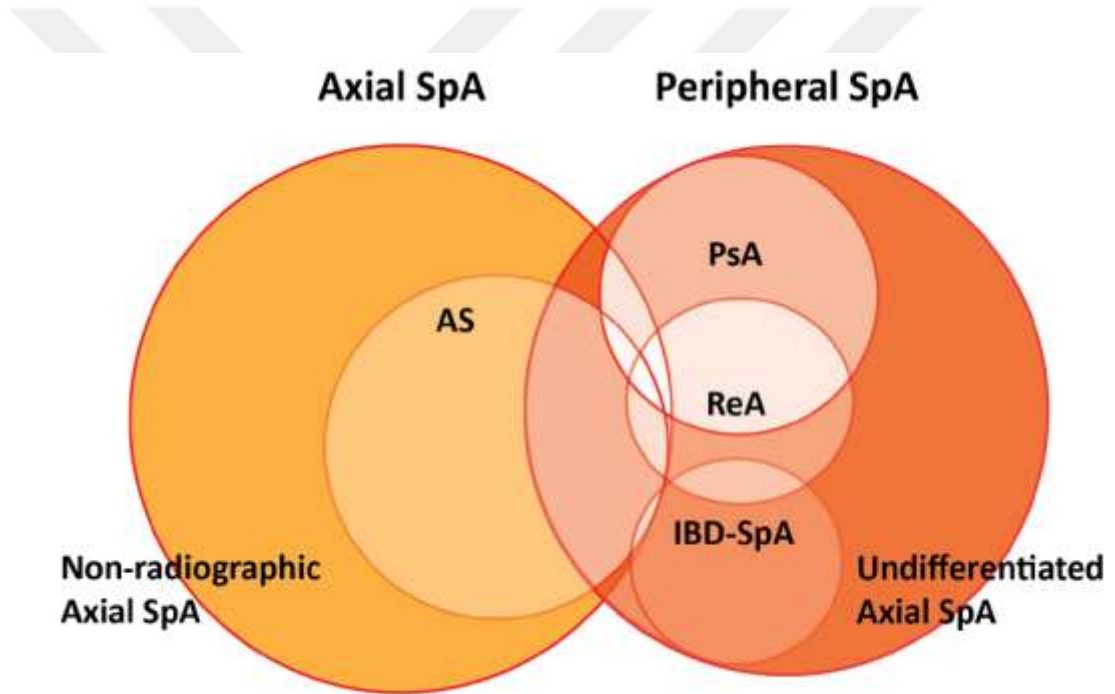
Literatürde AxSpA hastalarında; NSAII ve anti-TNF tedavi alanların fCal, serum IL-17/23, MDA ve GPO düzeyini karşılaştıran çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Serum IL-17/23 ile SpA hastalık aktivite ölçekleri arasındaki ilişkiyi araştıran sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Fekal kalprotektin, IL17/23, MDA, GPO düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada amacımız AxSpA hastalarında fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeylerinin sağlıklılarda karşılaştırılması, AxSpA hastalarında NSAII ve anti-TNF tedavi alanların fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeylerinin karşılaştırılması, AxSpA hastalarındaki fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeylerinin klinik, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SPONDİLOARTROPATİLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Spondiloartropatiler, romatoid faktör ve anti-nükleer antikorların negatif olup, birçok eklem ve eklem dışı bulguların bulunduğu bir grup hastalıktır. Spondiloartropatiler grubundaki hastalıkların çoğu HLA-B27 geni ile birlikte. Bu grup hastalıklar içinde AS, juvenil ankilozan spondilit, PsA, Reiter sendromu ve ReA, İBH'deki artrit [Enteropatik Artritler (EA)] ve uSpA yer alır (Şekil 1). Ankilozan spondilit, SpA'ların prototipi olarak kabul edilir (19-21).



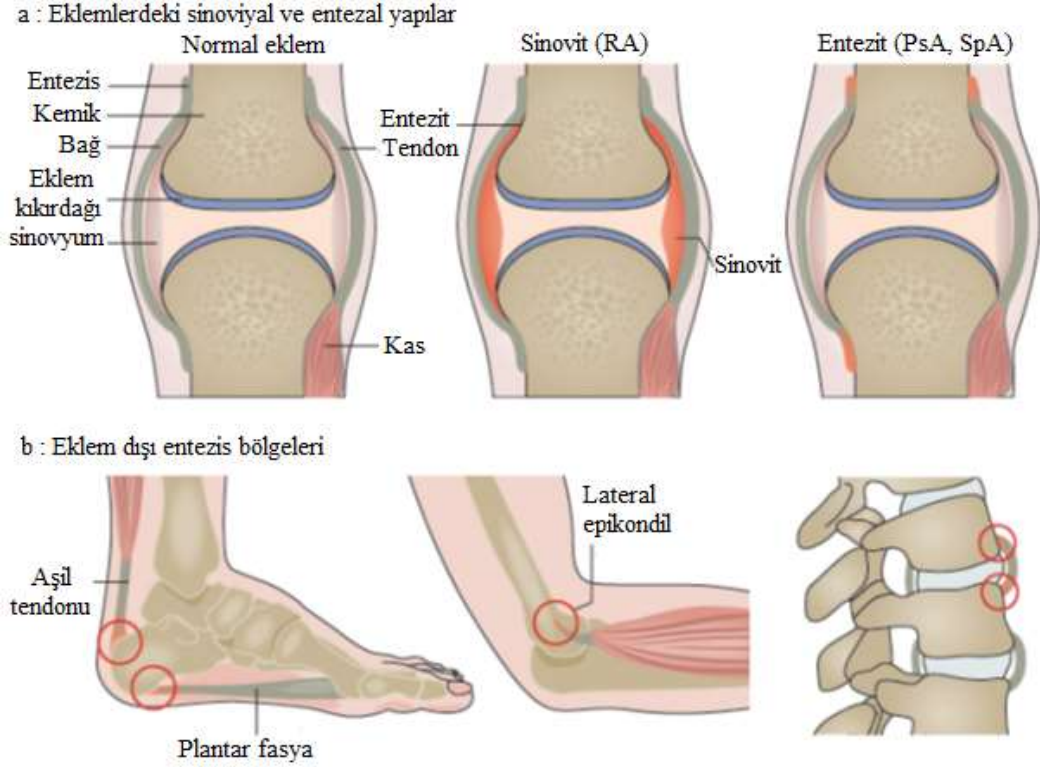
Şekil 1. Spondiloartropati Konsepti (22)

Ortak klinik özelliklere bakıldığında SİE tutulumu, asimetric oligoartrit, daktilit, entezit, üveit, İBH ve psöriazis göze çarpmaktadır (23). Bu grupta incelenen hastalıklar baskın klinik bulguların varlığına dayanarak ağırlıklı olarak aksiyel (sakroiliak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entesit ve daktilit) olmak üzere iki ayrı grup altında da incelenebilirler (24).

Spondiloartropatiler, özellikle major histocompatibility complex (MHC) I molekülü olan HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) pozitif, genetik olarak yatkın kişilerde görülür. Bununla birlikte; patogeneizde çevresel etkenlerin de rol aldığı düşünülmektedir (1).

Spondiloartropatilerde omurga ve SİE inflamasyonu, periferal artrit ve entezit görülür. Spondiloartropatilerin önemli özelliği, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlanma bölgelerinde inflamasyonun bulunmasıdır. Bu inflamatuvar reaksiyon, entezopati olarak tanımlanır. Entezopati, SpA'nın ayırıcı patolojik bulgusudur (1). Entezopati lokal ağrı ve yeni kemik oluşumuna neden olur. Entezal fibrokartilajın immün sistemin majör hedefi olduğu ve immunopatolojinin başlangıç bölgesi olduğu son yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (25).

Mekanizmada subkondral doku granülomatoz hale gelir ve plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, kondrositler tarafından infiltre edilmesiyle eklemlerde irregüler erozyon ve skleroz gelişmeye başlar. Doku giderek fibrokartilaj ile yer değiştirmeye başlar ve kemikleşir. Hem orijinal hem de yeni kartilaj birleşerek kemikleşir ve "ankiloz" meydana gelir. Bu olay, SİE gibi fibrokartilaginöz eklemlerde ortaya çıkarsa, değişik derecelerde kemik ankiloza yol açar (26,27). Spinal ligamentlerde ve intervertebral disklerde entezopati gelişmesi sindesmofit olarak isimlendirilir ve radyolojik olarak bambu kamışı görünümünün ortaya çıkmasına neden olur. Entezopatilerin varlığı bir çok klinik bulguyu açıklar. Spinal ligamentler ve intervertebral disklerdeki inflamasyon, SpA'li hastaların özellikle omurga ağrısının nedenidir. Aşil tendonunun entezopatisi, özellikle yürürken ağrıya neden olabilir (28). Kalça eklemi, iliak krest ve kostalar, bu inflamasyondan etkilenebilen bölgelerdir (Şekil 2).



**Şekil 2.** Entezit ve sinovitin karşılaştırılması.

a: Diartrodial eklemin şematik çizimi; eklem kapsülü, sinoviyum ve tendonun kemiğe insersiyonunu göstermektedir. Sinovit, sinovyal zarın inflamasyonu ile karakterizedir. Entezit ise entezisin (tendonların ve ligamanların kemiğe yapışma bölgeleri) inflamasyonu olarak tanımlanır. Entezit, sinovite sekonder gelişebilir. b: Entezit genellikle periartikülerdir ama aynı zamanda eklem dışı (kırmızı dairelerle gösterilmiştir); Aşıl tendonu, plantar fasya, epikondil veya anterior longitudinal ligamanın omurgalara insersiyonunda da oluşabilir. PsA: Psöriyatik artrit; RA: Romatoid artrit; SpA: Spondiloartrit (29).

## 2.2. SPONDİLOARTROPATİLERİN ALT TİPLERİ

SpA'ların klinik özellikleri geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. Bazı özellikler, bazı alt tiplerde daha sık görülür. Bununla birlikte belirtiler çakışabilir ve bütün klinik özellikler bütün alt tiplerde görülebilir (1). Spondiloartropatilerde görülen klinik özellikler ve görülme sıklıkları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Spondiloartropatilerde görülen klinik özellikler ve görülme sıklıkları

Klinik Özellikler/ Hastalıklar	Aksiyel SpA	Psöriatik artrit	Enteropatik artrit	Reaktif artrit	Juvenil SpA	Periferik SpA
Aksiyel tutulum	+++	++	++	++	+	+
Periferik artrit	+	+++	+	+	+	+++
Entezit	+	+	+	+	+	++
Üveit	++	+	+	+	+	+
Psöriazis		+++				+
İshal			+++			
Konjonktivit, Üretrit				+++		
Aort yetmezliği	+	+	+	+	+	+

### 2.2.1. Aksiyel SpA: Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit esas olarak aksiyel iskeletin tutulumu ile seyreden ve periferik eklem tutulumu da gösterebilen, HLA B27 ile ilişkili, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, ilerleyici ve sistemik romatizmal bir hastalıktır. “Ankylosing spondylitis” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “ankylos” eğilmiş ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden oluşmaktadır. Ankilozan spondilit; seronegatif SpA grubu hastalıkların prototipini oluşturur (30).

Ayrıca AxSpA’ların en sık görülen şeklidir ve prototipik hastalığı olarak kabul edilebilir. Hastalık başlangıç yaşı genellikle 20’li yaşlardır. Ankilozan spondilitin en karakteristik ve genellikle ilk ortaya çıkan semptomu inflamatuvar karakterde olan bel ağrısıdır. Hastalığın temel patolojik özelliği ise ağırlıklı olarak SİE’lerde olmak üzere aksiyel omurgayı etkileyen inflamasyon ve yeni kırık kemik oluşumudur (31). Tanı hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından itibaren yaklaşık olarak bir dekatlık gecikme ile konulmaktadır. Bu tanısız gecikmenin altında hastalığın sinsi olarak başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar ve radyolojik bulguların direk grafiye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi gerekliliği sayılabilir (2,3). Bu gecikmeden dolayı hastalığın daha erken tanınması, tedaviye daha erken ve etkin başlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Ankilozan spondilit; ReA, Reiter sendromu, psöriazis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile beraber bulunabilir. Bu tipine “sekonder AS” denir (32).

Ankilozan spondilitin prevalansı, hastalığın sinsi başlaması ve tanının yaklaşık 10 yıl sonra konabilmesi nedeniyle kesin belirlenememiştir. Hastalığın prevalansı erişkinlerde %0,4, Eskimolarda ve Norveç'te % 1,4 olarak bilinmektedir. Risk, HLA-B27 pozitif olanlarda %1,3 artar (33). Ankilozan spondilitte erkek/kadın oranı 3/1 olarak bildirilmektedir (34).

Major Histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. Kromozom üzerinde HLA-B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (35,36). Sardunya'daki HLA-B27 negatif AS'li olgularda da MICA-A4 sıklığı artmış olarak saptanmıştır (37).

Hastalık daha sık olarak genç erkekleri etkiler. Pik yaptığı başlangıç yaşı 2. ve 3. dekatlardır. Kadınlarda hastalık daha hafif ve atipik bulgularla seyretmektedir. Ayrıca kadınlarda bel ağrısına neden olacak başka faktörler de (hamilelik, doğum gibi) vardır. Bu durumlar göz önüne alındığında erkek/kadın oranı 5/1'e kadar inmektedir. Kadınlarda hastalık 30 yaş civarında başlarken, erkeklerde başlangıç yaşı daha erkendir ve erkeklerdeki ortalama yaş 26 olarak bildirilmektedir. Kadınlardaki AS'nin klinik bulguları erkeklerden farklı seyredir. Omuz ve kalça eklemi tutan periferik artrit, kadınlarda erkek hastalara göre daha sık görülmektedir. Ağır spinal deformite, erkeklere oranla kadınlarda daha az gelişmektedir. Hastalığın 15 yaşından önce başlaması ve periferik eklemlerde inflamasyonun bulunması, her iki cins için de kötü prognostik faktördür (38).

### **2.2.2. Aksiyel SpA: Non-radyografik Spondiloartropati**

Geçmişte kullandığımız kriterler olan mNY kriterleri ile radyografik sakroiliit olmadan hastalara AxSpA tanısı konulamıyordu (Tablo 2). Diğer kriterler olan Amor ve European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterleri görüntülemeyi [manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] içermemekteydi (39-41) (Tablo 3-4). Sakroiliak eklemden radyografik değişikliklerin olmadığı erken evrede SpA tanısı koyabilmek için ASAS, SpA için sınıflandırma kriterleri tanımlamıştır (23) (Tablo 5). Ankilozan spondilit, radyografik sakroiliitle karakterize radyografik AxSpA tanısıdır. Non-radyografik AxSpA tanısı SİE'nin MRG bulgularına dayanır.

**Tablo 2.** Ankilozan spondilit için modifiye New York Kriterleri 1984

Tanı	Evreleme
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Klinik kriterler</b><ol style="list-style-type: none"><li>1. Hareketle azalan, istirahatle rahatlamaayan, 3 aydan uzun süren bel ağrısı ya da katılığı</li><li>2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı</li><li>3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlere göre azalmış olması</li></ol></li><li>• <b>Radyolojik kriterler:</b><ol style="list-style-type: none"><li>1. İki taraflı 2. dereceden yüksek dereceli sakroiliit ya da</li><li>2. Tek taraflı 3-4. derece sakroiliit</li></ol></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Kesin AS: Radyolojik kriterler varken, en az bir klinik kriterin bulunması</b></li><li>• <b>Olası AS:</b><ol style="list-style-type: none"><li>1. Üç klinik kriterin bulunması</li><li>2. Klinik kriterlerin hiçbiri olmadan, radyolojik kriterin bulunması</li></ol></li></ul>

**Tablo 3.** Amor Spondiloartropati Sınıflama Kriterleri 1990

Parametre	Puan
<b>Klinik semptomlar veya öykü</b>	
Bel veya sırtta gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Yer değiştiren gluteal ağrı	2
Sosis parmak (el veya ayak parmağı)	2
Topuk ağrısı veya başka iyi tanımlanmamış entezopatik ağrı	2
İritis	2
Artrit başlangıcından 1 ay öncesinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
Artrit başlangıcından 1 ay öncesinde akut diare	1
Psöriazis, balanit veya İBH	2
<b>Radyolojik bulgu2</b>	
Sakroiliit (Bilateral evre 2 veya unilateral evre 3)	2
<b>Genetik altyapı</b>	
HLA-B27 pozitifliği ve/veya AS, ReA, üveit, Psöriazis veya İBH aile öyküsü	2
<b>Tedaviye yanıt</b>	
NSAII'ler ile 48 saat içinde belirgin düzelme veya ilaç kesilince ağrının tekrarı	2

**Tablo 4.** European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) Sınıflama Kriterleri 1991



**Tablo 5.** Assessment Of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Spondiloartropati Sınıflama Kriterleri 2009



Non-radyografik aksiyel SpA için 3 farklı hipotez mevcuttur, 1. hipotez; akut faz reaktanlarının nr-AxSpA'da daha düşük olması nedeniyle AS'nin hafif formu



olduğu; 2. hipotez; hastalık süresinin nr-AxSpA'da daha kısa olması nedeniyle AS'nin erken formu olduğu, 3. hipotez; nr-AxSpA'da cinsiyet dağılımı eşit olması, AS'nin aksine kadın dominansının daha fazla olması nedeniyle AS'den farklı bir hastalık olduğu şeklindedir (6). Ankilozan spondilit veya nr-AxSpA ayrımı için tıbbi gerekçeler olmadıkça tanı ve sınıflandırma için AxSpA terimi tercih edilmelidir (42).

### 2.2.3. Psöriatik Artrit

Psöriazis, sık görülen bir cilt hastalığıdır (beyaz ırkta %1-3 prevalans). Kadın ve erkekleri eşit derecede etkiler. Hastaların %10-20'sinde PsA görülür. Psöriazis genellikle artritiden önce ortaya çıkar, hastaların %20'sinde aynı anda görülebilir, %15 hastada ise artrit, psöriazis tanısından önce bulunur. Artrit genellikle 30-50 yaşlar arasında görülmekle birlikte, çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Periferal eklem tutulumu poliartiküler ya da oligoartiküler olabilir. Psöriatik eklem hastalığının tipik şekli, asimetrik distal interfalangeal tutulum ve daktilittir. %5 hasta predominant spondilit ile karşımıza çıkabilir. Psöriatik artrit, eklem çevresinde yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Periartiküler osteopeni görülmez ve eklem boşluğu kısmen korunmuştur. Psöriatik artrit, kronik eroziv bir hastalıktır ve tedavisi RA tedavisi ile benzerlik gösterir (1).

Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) kriterleri PsA için %91 duyarlılık ve %99 özgüllüğe sahiptir (43).

**Tablo 6.** Psöriatik artrit için CASPAR Kriterleri

Parametre	Puan
Mevcut psöriazis	2
Psöriazis öyküsü (halen mevcut değilse)	1
Birinci veya ikinci derece akrabalarda psöriazis öyküsü (kendisinde mevcut değilse)	1
Daktilit	1
Jukstaartikuler yeni kemik oluşumu	1
Negatif RF	1
Tırnak distrofisi	1
Toplam puanın en az 3 olduğu durumda hasta PsA olarak düşünülür.	

#### **2.2.4. Enteropatik Artrit**

Enteropatik artrit; ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan inflamatuvar artriti tanımlar. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) artrit görülme prevalansı %17-20'dir. Crohn hastalığında daha sık görülür (1).

Enteropatik artrit en sık olarak diz ve ayak bileğinde ortaya çıkar, genellikle geçici ve gezicidir, eklemde erozyon oluşturmaz. Aksiyel tutulum ve entezit bulunabilir. Bazı vakalarda artrit kronik ve destrüktif bir hal alabilir. İntestinal belirtiler genellikle artritten önce veya artrit ile birlikte görülür ancak artrit daha önce de ortaya çıkabilir (1).

#### **2.2.5. Reaktif Artrit**

Reaktif artrit, vücuttaki herhangi bir enfeksiyondan sonra 1 ay içerisinde ortaya çıkan aseptik periferik artiriti tanımlar. Bu enfeksiyon genellikle Chlamydia trachomatis ile oluşan genitoüriner sistem enfeksiyonu veya gram negatif bakterilerle (Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter) oluşan enterittir. Olguların %25'inde ReA'ya neden olan mikroorganizma tespit edilemez (1).

Reaktif artrit tipik olarak akut, asimetrik oligoartrit şeklindedir ve sıklıkla eklem dışı bulgular eşlik eder. Oküler inflamasyon (konjonktivit veya akut iritis), entezit, mukokutanöz lezyonlar, üretrit ve nadiren kardit gibi eklem dışı bulgulardan bir veya daha fazlası görülebilir (1).

Hastaların %15-30'unda kronik veya rekürren periferik artrit, sakroiliit veya spondilit meydana gelebilir. Kronik ReA olan hastaların çoğunda SpA aile öyküsü veya HLA-B27 pozitifliği bulunur (1).

#### **2.2.6. Juvenil Başlangıçlı Spondiloartropati**

Juvenil başlangıçlı SpA genellikle 8-12 yaş arasında periferik artrit veya entezit olarak ortaya çıkar. Klinik olarak erişkin SpA'ya benzer ancak bazı farklılıklar mevcuttur. Başlangıçta oligoartrit görülmesi tipiktir ve daktilit daha sık

görülür. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik belirtiler çocuklarda daha sıktır. Prognozu, erişkin SpA'ya göre daha kötüdür (1).

### **2.2.7. Undiferansiye Spondiloartropati**

Spondiloartropatili hastaların tam olarak sınıflandırılmayan, HLA-B27 ilişkili, entezit, daktilit, oligoartri veya poliartrit ile seyredabilen, RF negatif bir alt grubudur. Artrit tespit edilebilen herhangi bir tetikleyici enfeksiyon, psöriazis veya inflamatuvar bağırsak hastalığı olmadan, genellikle alt ekstremiteleri tutar. Bazı hastalar spondilit başlangıcından önce akut anterior üveit (AAU) atakları ile başvurabilir (44).

## **2.3. AKSİYEL SPONDİLOARTOROPATİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Ankilozan spondilit bütün dünyada görülmekle birlikte dünyadaki görülme sıklığı yaklaşık olarak %1'dir. Ankilozan spondilitin Kafkas ırkında tahmini prevalansı %0,5 ile %2 arasındadır, siyah ırkta ise oldukça nadir görülür (1).

Beyaz ırkta sağlıklı kişilerin %8'inde HLA-B27 pozitifdir, AS popülasyonunda ise bu oran %92'ye kadar çıkmaktadır. Ankilozan spondilit prevalansında özellikle genetik diğer faktörlere göre değişiklik göstermektedir. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar, AS prevalansındaki farklılığın en önemli sebebidir ve çeşitli etnik gruplar arasında farklılıklar mevcuttur (45). Avrupada HLA-B27 pozitiflik oranı %8-10 arasında değişmekte olup tahmini AS prevalansı ile %0,1 – 1 arasında değişmektedir. Kanada Haida kızılderilileri arasında HLA-B27 prevalansı %50 olup SpA prevalansı ise %5-6 dır (46,47). HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme olasılığı %1-5 iken, HLA-B27 pozitif olan AS'li hastaların HLA-B27 pozitif saptanan birinci derece akrabalarında AS gelişme olasılığı %10-30 oranında değişmektedir. Birinci derece akrabada hastalık öyküsü olması, riski %15- 20 düzeyine çıkarmaktadır (47).

Ankilozan spondilit, erkeklerde 2:1-3:1 oranında daha sık görülür. Semptomlar sıklıkla geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Ankilozan spondilit sıklıkla hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte pediatrik ve

geriatrik yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir dağılım gösterir (47). HLA-B27 pozitif olan hastalara negatif olan hastalara göre yaklaşık 5 yıl önce tanı konulmaktadır. Özellikle HLA-B27 negatif olan hastalarda tanıda sıklıkla gecikme yaşanabilir (1).

## **2.4. AKSİYEL SPONDİLOARTOROPATİNİN PATOGENEZİ**

Spondiloartropatilerin patogenezi hala çoğunlukla bilinmemekte olup hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bazı çevresel faktörlere karşı oluşan immün yanıtlar sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (1).

### **2.4.1. Genetik**

Ankilozan spondilit patogenezinde genetik etmenler çok fazla rol oynamakta olup çok sayıda gen araştırılmıştır. Tanımlanan ilk genetik faktör doku antijeni HLA-B27'dir. İleri genetik araştırmalar; hastalıkla ilişkili olabilecek çeşitli B27 alt tipleri, B27 dışı MHC ve MHC dışı genler bulunmasını sağlamıştır. Ancak halen bu genlerin hangi yolla hastalığa neden olduğu net değildir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (1).

#### **2.4.1.1. HLA-B27 Geni**

Spondiloartritler için major genetik faktör, 6. kromozomun kısa kolunda bulunan bir MHC- klas 1 molekülü olan HLA-B27'dir. HLA-B27'nin AS hastalarının yaklaşık %95'inde pozitif olduğu gösterilmiştir. Ancak HLA-B27 pozitifliği olan kişilerin yalnızca %5'inde AS gelişmiştir (49-52). Tek yumurta ikizlerinde %63, çift yumurta ikizlerinde %23'e kadar yüksek uyumlu oranlar ve %93'leri aşan kalıtsal geçiş gösterilmiştir (53). Ailesel çalışmalar ve ikiz çalışmalarında AS gelişimindeki total risklerin %50'sinden azını HLA-B27 oluşturduğu gösterilmiştir (49-51). HLA-B27'nin ilişkili olduğu bilinen subtipleri şunlardır: HLA-B\*2702 \*2703 \*2704 \*2705 \*2706 \*2707 \*2708 \*2710 \*2714 \*2715 \*2719 (54-64).

HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolü net olarak ortaya konulamamış olsa da bazı teoriler öne sürülmüştür. HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri,  $\beta$ 2-mikroglobulin ile birlikte bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine (sTL) sunmaktır. Pozisyon 45'te yer alan glutamin kalıntısı pozisyon 2'de arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116'nın yer aldığı F cebinde bulunan aminoasit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklıdır. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler. Örneğin, hastalık ile ilişkisi olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardunya'da görülen B2709 alt tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerir. Ancak hastalık ile ilişkisi olan ve tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde burada aspartat yer almaktadır (65).

#### **2.4.1.2. HLA-B27 Dışı MHC Genleri**

HLA-B27 ile AS ilişkisi artık kabul edilmiş olsa da epidemiyolojik çalışmalarda MHC dışı genlerin de ilişkisi olduğu saptanmıştır (66). Bunlardan ikisi, endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP1) ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz-2 (ERAP2) aminopeptidazlarıdır. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 ve ERAP2, endoplazmik retikulumda bulunur ve MHC-klas 1 peptid yolağında rol oynamaktadır. Proteozomlarda işlenmiş peptidler, endoplazmik retikuluma geçer ve burada MHC-klas 1 molekülüne aktarılması için ERAP1 ve 2 tarafından traşlanırlar. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 ve 2'de gelişen tek nükleotid polimorfizmlerinin AS ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (67-70).

#### **2.4.1.3. MHC Dışı Genler**

Birçok gen üzerinde çalışmış olup özellikle 3 gen aday gösterilmiştir.

**1. IL-1** (İnterlokın-1 gen kümesi)

**2. ARTS 1** [Aminopeptidase Regulator of Tumor Necrosis Factor (TNF) R1 shedding] yada ERAP 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1)

**3. IL-23R (IL-23 reseptör) geni:** Ankilozan spondilit etiyopatogenezinde IL-23 yolağının rol oynadığı fare modellerinde gösterilmiştir. Ankilozan spondilit hastalarında IL-23'ün barsakta fazla ekspresyonu olduğu ve IL23'ün

upregülasyonunun artrite yol açabildiği gösterilmiştir (17,71,72). IL-23R İBH ve PsA ile de ilişkili bulunmuştur. Bu durum, sözü edilen hastalıkların sıklıkla beraber görülmesini kısmen açıklayabilir (1).

Diğer ilişkili genler ise aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7) (66).

**Tablo 7.** Spondiloartropatiler ile İlişkili Diğer Genler

GEN	TAHMİNİ FONKSİYON
<b>HLA Genleri</b>	
HLA-A*0201	T hücrelerine peptid sunumu
HLA-B	Thücrelerine peptid sunumu, peptid yanlış katlanması, homodimer formasyonu
HLADRB1*0103	T hücrelerine peptid sunumu
HLA-DPB1	T hücrelerine peptid sunumu
<b>HLA dışı Genler</b>	
<b>MHC Klas 1 Sunum Yokluğu</b>	
UBE2E3	Ubikunasyon
ERAP1	Endoplazmik retikulumda peptid traşlanması
ERAP2	Endoplazmik retikulumda peptid traşlanması
NPEPPS	Endoplazmik retikulumda peptid traşlanması
UBE2L3	Ubikunasyon
<b>IL-23 Yolağı</b>	
IL23R	Th17 hücre aktivasyonu ve difeansiyasyonu, IL-17 ekspresyonunu indükleme
IL12B	IL-23'ü eksprese eden hücrelerin aktivasyon ve diferansiyasyonu
TYK2	Sitokin reseptörleri aracılığıyla sinyalizasyon
<b>IL-1 Küme Genleri</b>	
IL6R	Th17 diferansiyasyonu
IL1R2-R1	IL-1 yanıtı
<b>Lenfosit gelişim ve aktivasyonu</b>	
RUNX3	CD8 T hücre sayısı azalması
EOMES	Lenfosit diferansiyasyonu
IL7R	Lenfosit diferansiyasyonu
BACH2	B hücre diferansiyasyonu
CARD9	B glukan maruziyeti ile Th17 aktivasyonu
ZMIZ1	T hücre diferansiyasyonu
IL27	Th17/Th1 diferansiyasyon dengesinin devamı
TBX21	Doğal lenfoid hücre diferansiyasyonu
ICOSLG	T hücre diferansiyasyonu
<b>G protein ile eşlenmiş reseptörler</b>	
GPR 25-KIF21B	Tanımlanmamış
GPR35	2-açıl-1 lisofosfatidil asit için reseptör
GPR37	Tanımlanmamış
GPR65	Glikosfingolipid için reseptör

### 2.4.2. Enfeksiyonlar

B27-Tg olan sıçanlar probiyotik ortamda yetiştirildiğinde SpA benzeri hastalık geliştiği, bakteri bulunmayan ortamda yetiştirildiğinde ise hastalık gelişmediği görülmüştür. Ayrıca hastalığın şiddetinin HLA-B27 ekspresyonu ile orantılı olduğu bulunmuştur (1).

Birçok gastrointestinal ve genitoüriner patojenin (*Campylobacter* spp, *Chlamydia* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp gibi) HLA-B27 ilişkili ReA'da tetikleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Ankilozan spondilit gelişmesi için ise bağırsak patojenleri ve bağırsak inflamasyonu bulunma gerekliliği net değildir (1).

### 2.4.3. İnflamasyon

Ankilozan spondilitte en sık inflamasyon görülen bölgeler; SI eklemler, entesis bölgeleri, vertebraların intervertebral disklere bağlandığı bölgeler, periferik eklem sıvıları, gastrointestinal sistem ve gözlerdir (1).

Sakroiliitte histolojik olarak T hücre infiltrasyonu, CD68 pozitif makrofajlar, fibroblast proliferasyonu, neovaskülarizasyon, TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor  $\alpha$ ) blokörü ve TGF $\beta$  (transforming growth factor) mRNA'larında artmış ekspresyon görülür (1).

Spondiloartropatide görülen sinovitin özellikleri diğer inflamatuvar artritler ile benzerdir. Artmış adhezyon molekülleri ve kemotaktik faktörler ile birlikte artmış damarlanma ve endotelial hücre aktivasyonu görülür (1).

Entezit, SpA'da bir diğer tutulum şeklidir ve kıkırdak dokusu, inflamasyonun en önemli hedeflerinden biridir. İnflamatuvar lezyonlar; yumuşak doku inflamasyonunun yanı sıra, CD8, CD4 T hücreler, B hücreler, makrofaj ve osteoklastlar tarafından kemik iliğinin infiltrasyonu ile karakterizedir. Entezitin erken fazında CD68 ve makrofajlar baskın iken ilerlemiş hastalıkta lenfosit artışı görülür (1).

## **2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER**

Ankilozan spondilitin klinik bulguları heterojendir; kas-iskelet tutulumu ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir. Nadiren ilk semptom AAU ya da entezit gibi ekstrapinal yerlerde de ortaya çıkabilir. Çocuklukta başlayan hastalıkta ise periferik eklem tutulumu ve entezal tutulum daha ön planda olabilir (1).

### **2.5.1. Kas İskelet Tutulumu**

#### **2.5.1.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı**

Tüm bel ağrısı nedenlerinin %15'ini oluşturan inflamatuvar bel ağrısı AS'nin en karakteristik bulgusudur. Ankilozan spondilitin ilk belirtileri genellikle adolesan dönemde ya da erken erişkin dönemde ve genellikle 50 yaşından önce başlar. Ankilozan spondilitli hastaların yaklaşık %75'inde ilk yakınma bel ağrısıyla birlikte tutukluktur (73). Genellikle gluteal bölgede hissedilen, kronik (3 aydan uzun süreli) gecenin ilerleyen saatlerinde ve sabah erken saatlerde en fazla olan, en az 30 dk ya da sıklıkla saatler süren sabah tutukluğu ile birlikte olan, egzersiz veya aktivite ile azalan, istirahatle artan ve NSAİİ ilaçlara yanıt veren künt bir ağrıdır. Yer değiştiren gluteal ağrı hastalığın başlıca özelliklerinden biridir. Başlangıçta ağrı unilateral veya aralıklı iken genellikle bir kaç ay içinde sürekli ve iki taraflı hale gelir, bel bölgesi sertleşir ve ağırlı olur. İnflamatuvar bel ağrısının diğer özellikleri pozitif aile öyküsü ve HLA-B27 pozitifliğidir (74).

#### **2.5.1.2. Sakroiliit**

Ankilozan spondilitin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. Erken dönemde patolojik bulgular azdır, ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler gözlenir. İleri dönemde inflamasyon bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüler kemikleşme görünebilir. Buna karşılık normal kişilerde de 40 yaşından sonra SİE ankilozu olabilir. Altmış yaşındaki erkeklerin %80'inde, kadınların %30'unda kısmi veya tam ankiloz görünebilir. Yaşla ilişkili ankiloz,



SİE'in ligamentoz (üst) bölümünde görülürken sinovyal bölümün (alt) ankilozu sadece AS'de görülür (73).

Lezyon bölgesinde T hücreleri ve makrofajlar TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri üretirler. Dokularda CD4 hücreler başta olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde TNF- $\alpha$  ile daha az oranda TGF- $\beta$  ekspresyonunun arttığı görülür (75).

### 2.5.1.3. Entezit

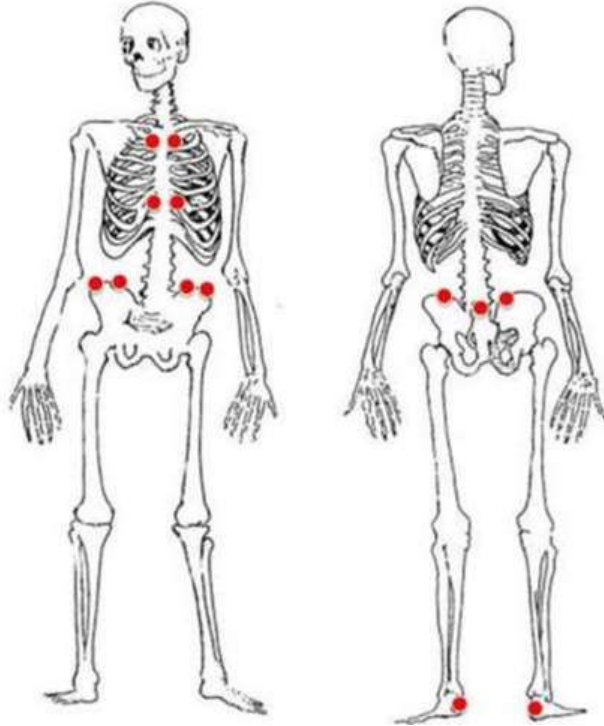
Entezit; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransversal eklemler yanında kapsüller ve ligamentoz bağlantı yerlerinde oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de tutulmuş olabilir. Yaygın olarak görülen duyarlı yerler; manubriosternal eklemler, kostokondral eklemler, humerusun büyük tüberositası, medial ve lateral epikondil, iliak krest, spina iliaca anterior superior, femurun büyük trokanteri, aşil tendonunun insersiyonu, kalkaneusun plantar fasyası, vertebraların spinöz çıkıntıları, tüberositas iskiüm, iliak kanadın posterior superiorudur (73, 74). En sık rastlanan entezit bölgeleri; alt ekstremitelerde patellar tendon, aşil tendonu ve plantar fasya gibi yük binen bölgelerdir (76). İliyak krest ve ön göğüs duvarı da diğer etkilenen bölgeler arasında yer alır. Entezislerin ağırlı inflamasyonu SpA'ların ayırıcı patolojik özelliğidir. Ağrı hasta sabah yataktan kalkıp yürümeye başladıktan sonra olur ve birkaç saat devam eder.

Ankilozan spondilitteki entezit patolojisinde lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyon mevcuttur. Entezislere yakın bölgelerde bursit ve sinovit gelişebilir ve AS'de entezitin eklem enflamasyonunun başlangıcı olabileceği ileri sürülmüştür (76). Entezit; sindesmofit, vertebral korpusun kareleşmesi, aşil tendiniti gibi AS'nin tipik bulgularının oluşmasından sorumludur (30). Entezit geliştiği bölgede, fibroz ve kemik ankilozu neden olur. Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entezit ve oligoartrit olabilir (77). Entezit görülen diğer durumlara Tablo.8'de yer verilmiştir.

**Tablo 8.** Entezit görülen diğer durumlar

Lyme
Lepra
Geç başlangıçlı oligoartiküler juvenil artrit
Travma
Osteoartrit
Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteozis (DISH)
Akromegali
Retinoid tedavisi
Hipoparatiroidi/ Hiperparatiroidi

Ankilozan spondilitli hastalarda yapılan çalışmalarda en çok etkilenen entezis bölgeleri; bilateral ilk ve yedinci kostokondral eklemler, anterior ve posterior superior iliak çıkıntı, krista iliaka, kalkaneusun posterior yüzeyine aşıl tutunma bölgesi ve 5.lumbal çıkıntı olarak belirlenmiş ve Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) geliştirilmiştir (78). Entezitler en iyi ultrasonografi (USG) ve MRG ile görüntülenir (79).



**Şekil 3.** Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) Noktaları

#### **2.5.1.4. Göğüs Ön Duvarında Ağrı**

Kostovertebral eklemleri de içeren torasik omurganın tutulumu ve kostosternal ile manubriosternal eklemlerde entezopatinin olması sonucu hastalarda öksürmekle, hapşirmekle şiddetlen plöretik tarzda göğüs ağrısı olabilir. Nadiren göğüs ağrısı AS'li hastalarda ilk semptom olabilir. Kostovertebral eklemlerde füzyon görülebilir, bu durum göğüs ekspansiyonunun azalmasına neden olur ve mekanik tarzda restriktif akciğer hastalığı ile sonuçlanabilir (74). Ankilozan spondilitin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma da tespit edilebilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroiliite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşabilir (30).

Kostovertebral ve kostosternal eklemlerin etkilenmesi ile rijid göğüs duvarı gelişebilir ve derin inspiyum sınırlanabilir. Göğüs duvarı hareketinin kısıtlandığı hastalarda hava akım ölçümleri normaldir ancak vital kapasite azalmıştır. Bu durum diyafragmanın yardımı ile solunum yetmezliğine genellikle yol açmaz, sadece ağır olgularda solunum yetmezliği görülebilir (1).

#### **2.5.1.5. Aksiyel Eklem Tutulumu (Kalça ve Omuz)**

Kalça ve omuz tutulumu yaklaşık hastaların %50'sinde görülür. Kalçalarda ilerleyici fleksiyon deformitesi ve sonunda eklem harabiyeti gelişebilir. Kalçalardaki destrüktif değişiklikler yavaş ilerler ve genellikle unilateraldir. Ankilozdan önce femur başında belirgin deformite gelişir. Omuzlarda, humerus başının superolateralinde eklem aralığında daralma, osteoporoz ve eroziv değişiklikler, sonunda ankiloz ile sonuçlanır. Kronik rotator manşon yırtıkları da AS'li hastalarda görülebilir (74).

#### **2.5.1.6. Periferik Artrit**

Periferik eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir ve %25'inde kronikleşebilir (80). Kronik, destrüktif artrit daha çok akut eroziv olmayan karakterdedir (81). Periferik artrit özellikle alt ekstremiteleri tutan asimetric oligoartrit şeklindedir ve daha çok dizleri etkilemektedir. Hastalık seyirinde erken

dönemde gelişirse, kötü prognoz göstergesidir. Tipik olarak dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler etkilenir. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadiren gözlenmektedir.

Sinovit, karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcı seyir gösterir. Spondiloartropatiler için tipik olan asimetrik periferik eklem tutulumu bazı hastalarda simetrik poliartrit olarak karşımıza çıkabilir. Bu durum klinik olarak RA ile karışabilir. Entezopatinin bulunması tanıyı yönlendirir. Temporomandibüler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir.

Birçok çalışmada, periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (74). Özellikle çocukluk çağına başlayan hastalıkta periferik eklem ve entezis tutulumları ön planda olabilir (82).

#### **2.5.1.7. Ankioz**

Spondiliti olan hastaları ilgilendiren en önemli durumlardan biri de ankiloza progresyon olmasıdır. Ankiozan spondilitin major patolojik bulgusudur. Kostovertebral ve sternokostal eklemlerin, bağların ossifikasyonu, aksiyel iskeletin ankilozu ile sonuçlanır. Anormal postürün ilk belirtisi lomber lordozun kaybolmasıdır, sonrasında torakal kifozda artış görülür. Ağır olgularda boyun ileri doğru eğilir. Spinal hareket her yönde kısıtlanır. Eşlik eden kas spazmı nedeniyle hareket kısıtlılığı ve ankilozun derecesi korelasyon göstermeyebilir (1).

Enteziti ankiloze olmuş fare modelinde, kemik morfogenetik proteini (KMP) eksprese edilmiştir ve KMP' nin sinyal yolağının anahtar moleküler yolak olduğu öne sürülmüştür (83).

#### **2.5.1.8. Daktilit (Sosis Parmak)**

Daktilit (sosis parmak); AS'nin periferik tutulumunun bir örneği olup, sıklıkla asimetrik, alt ekstremitteyi etkileyen mono-oligo artiküler tutulum gösterir. Ankiozan spondilit için bu bulgu tipik değildir ama aksiyel ankilozla ilişkili olabilir ve sınıflama kriterlerinde kullanılmaktadır. Ankiozan spondilitte nadir görülmesine

rağmen ReA, PsA'de daha sıklıkla görülür. Sinovitten farklı olarak inflamasyon eklemlerle sınırlı değil, bütün parmağı ilgilendirir; sinovit, tenosinovit, entezit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur (84,85).

#### **2.5.1.9. Osteoporoz ve Kırık**

Osteoporoz, AS'nin önemli bir bulgusu olabilir (80). Ankilozan spondilit hastalarında osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı spinal fraktür riski artmıştır (86). SpA'da inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumu meydana gelmesine rağmen, uzun süreli hastalıkta spinal osteoporoz görülebilir, bu da artmış kırık riski ile ilişkilidir. Bu durum nörolojik komplikasyonlara yol açabilir (87).

Hastaların 1/3'den fazlasında gözlenen osteoporoz, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Spinal osteoporoz hastalığa bağlı olarak azalmış aktivite ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucu oluşur. Erken dönemde TNF- $\alpha$  ve IL-6, geç dönemde ise mobilite azlığı etyolojiden sorumludur. Genetik nedenler ve kortikosteroid tedavisi daha az etkin neden olarak bulunmuştur (88).

Kırık riskinin boyutu hakkında literatürdeki veriler kısıtlıdır. Büyük bir vaka-kontrol çalışmasına 231778 AS'li hasta ve yaş-cinsiyet bakımından farklılık göstermeyen aynı sayıdaki kontrol alınmış, AS'li hastaların vertebral kırık riskinin 3,26 oranında artmış olduğu, eşlik eden İBH varlığının kırık riskini artırdığı, NSAİİ kullanımının ise azalttığı bulunmuştur (89). Ankilozan spondilitte osteopeni/osteoporoz tedavisine ilişkin herhangi bir çalışma veya öneri yoktur (1).

#### **2.5.2. Kas İskelet Sistem Dışı Özellikler**

Ankilozan spondilitli birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir (80). Eşlik edebilen diğer klinik bulgular yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyondur (90).

### 2.5.2.1. Üveit

Akut Anterior Üveit (AAU) veya akut iritis, iridiosiklit; AS hastalarının yaklaşık %40'ında görülür ve hastaların yaklaşık %90'ında HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif olan olgularda insidans daha yüksektir. Akut anterior üveit, İris ve silier inflamasyon ile karakterizedir, AS'de en sık rastlanan eklem dışı tutulumdur ve hastaların %25-40'ında tekrarlayan üveit mevcuttur. Nadiren akut irit AS'in ilk semptomu olabilir. Hastalığın genellikle daha hafif seyrettiği kadınlar arasında irit, hastanın tek yakınması olup, radyografiyle eşlik eden asemptomatik sakroiliit ortaya konabilir. Tipik olarak tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış lakrimasyon ile karakterizedir. Hastalarda çoğunlukla başlayan ani oküler ağrı, fotofobi, kızarıklık, lakrimasyon artışı ve görme bulanıklığı mevcuttur. Oküler komplikasyonların aktivitesi ve şiddeti, artiküler hastalıkla ilişkilidir ve periferik artrite sahip hastalarda AAU gelişmesi daha sık görülmektedir (91). Erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülür ve kadın AS'li hastalarda özellikle hamilelik sırasında artış gösterir. Tipik olarak ani başlangıçlı ve unilateraldir, kendi kendine sınırlanır ve tekrarlanmaya meyillidir. Semptomlar birkaç hafta içinde iyileşir ve prognoz iyidir. Erken tanı ve tedavi geri dönüşümsüz görme kaybını önlemek açısından önemlidir. Tedavi ile ataklar genellikle 2-3 ay içinde geriler. Ancak tedavi gecikirse ya da yetersiz olursa, katarakta ve sistoid maküler ödeme neden olan anterior sineşi ve posterior sineşi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ankilozan spondilitte daha çok AAU görülmesine rağmen posterior üveitte rapor edilmiştir, bu durum daha ciddi olmakla birlikte posterior üveitte nadiren glokom gelişebilir. Psöriatik artrit veya enteropatik artritlerle beraber olan üveit, daha çok kronikleşme, arka bölgeyi tutma ve bilateral olma eğilimindedir (92).

### 2.5.2.2. Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabilir veya ciddi sorunlara yol açabilir. Kardiyak tutulumunun bulguları asendan aortit, aort kapak yetersizliği, ileti anormallikleri, kardiyomegali ve perikardittir (93). Perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalığı nadiren görülür. Nadir durumlarda aortit AS'nin diğer bulgularından önce gelişebilir. Hastalığı 15 yıldan beri devam eden hastaların

%3,5'inde ve 30 yıldan beri devam edenlerin %10'unda aort yetersizliği bildirilmiştir.

HLA-B27 en önemli genetik risk faktörüdür. HLA-B27 pozitif olan SpA'lı hastaların on yıllık takibinde, sürekli kardiyak pacemaker kullanımını zorunlu kılan, ağır bradiaritmilerin ve kalp bloklarının geliştiği bildirilmiştir. Kalpteki iletim bozuklukları hastalığın süresi ile ilişkilidir. Kardiyak ileti anormallikleri zaman geçtikçe artan sıklıkta, hastalığı 15 yıldan beri devam eden hastaların %2,7'sinde ve 30 yıldan beri devam edenlerin %8,5'inde görülmektedir. Hem aort yetersizliği hem de kardiyak ileti bozuklukları periferik eklem tutulumu olan hastalarda iki kat daha sık oluşmaktadır (30).

Ankilozan spondilit hastalarında ölüm oranı, genel popülasyona göre iki kat artmıştır. Bunun ana nedeni kardiyovasküler riskin artmış olmasıdır. Bir metaanalizde, AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak artmış metabolik sendrom riski olduğu ve karotis intima kalınlıklarının arttığı tespit edilmiştir (94). Başka bir çalışmada ise 593 AS hastası çalışmaya dahil edilmiş ve genel popülasyona kıyasla myokard infarktüs riskinin artmış olduğu bulunmuştur (95).

Spesifik patolojiler olan kapak hastalığı ve iletim bozuklukları daha sık görülmekle birlikte, kronik sistemik inflamasyon nedeniyle hızlanan ateroskleroz da kardiyovasküler riskte artışa yol açar. The European League Against Rheumatism (EULAR, Avrupa Romatizma Birliği) artmış hastalık aktivitesinin ve inflamasyonun yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini belirtmekte, hastalık aktivitesinin yeterli kontrolünün sağlanmasını, bu hastalarda özellikle sigaranın bırakılmasını önermektedir (1).

### **2.5.2.3. Plevropulmoner Tutulumu**

Akciğer tutulumu AS'de nadir görülür. Plevropulmoner tutulum insidansı yaklaşık %1'dir. En çok görülen tutulum şekli üst lob fibrozisi, miçetoma (aspergilloma) oluşumu, ve plevral kalınlaşma olarak bildirilmiştir (96). Retrospektif bir çalışmada sadece %1,3 oranında plevropulmoner tutulum saptanmıştır (97). Apikal pulmoner fibrozis üzerine çeşitli hipotezler öne sürülmekle birlikte etyolojisi

tam olarak bilinmemektedir. Genellikle asemptomatik ve bilateraldir, yavaş progresyon gösterir ve uzun hastalık süresiyle ilişkilidir (96). Sıklıkla lineer ve yamalı opasiteler şeklindeki direkt grafi bulgularının tesadüfen tespit edilmesiyle tanı konulabilir. Bu lezyonlar ileri dönemlerde kistik hale de dönüşebilirler. Oluşan kavite içersinde sıklıkla Aspergillus olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar kolonize olarak öksürük, dispne ve hemoptiziye neden olabilir. Ağır hastalıkta apikal fibrozis gelişebilir ve Aspergillus gibi mantarların ve bakterilerin kolonizasyonuna yol açabilir (98).

Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla akciğer parankiminde oluşan değişikliklerin ayrıntılı olarak incelenmesine imkan sağlanmıştır (96).

Sigara içme uzun vadede klinik, fonksiyonel ve radyografik olarak kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Ortalama hastalık süresi 20 yıl olan 53 AS' li hastada, Schober testi, oksiput-duvar mesafesi, tutukluk, omurga radyografik skorları, total omurga hareketi ve fonksiyonel indeksleri değerlendirildiğinde sigara içenler ile içmeyenler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur (99).

Torakal omurgada kostovertebral ve kostosternal eklemlerde inflamasyon ve ankiloza bağlı olarak solunum fonksiyon testinde restriktif tipte akciğer hastalığı meydana gelebilir. Bu hastalarda vital kapasite azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır (100).

#### **2.5.2.4. Renal ve Genitoüriner Tutulum**

Ankilozan spondilitte renal bulgular sık değildir. Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, spodiloartropatili hastaların %1-3'ünde görülmektedir. Ayrıca artmış IgA düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, yavaş etkili antiromatizmal ilaç ve NSAİİ kullanımına bağlı nefropati görülebilir. Uzun süren ağır hastalıkta nadiren sekonder amiloidoz gelişebilir ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (73).

Ankilozan spondilitli erkek hastalarda varikosel prevalansında bir artış olduğu gösterilmiştir (101). Bir çalışmada AS'li hastalarda erektil disfonksiyon



değerlendirilmiş ve bu hastalarda erektil fonksiyon indeks skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır, ve bu disfonksiyonun sabah tutukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102).

#### **2.5.8.5. Gastrointestinal Tutulum**

Bağırsakta inflamatuvar lezyonlar sık olarak kanlı ve mukuslu ishale neden olabilir. Kilo kaybı yaygın bir semptomdur. Bu hastaların daha önceden İBH tanısı olabilir veya olmayabilir. Ankilozan spondilitli hastaların %20-70'inde; gastrointestinal semptom olmadan, subklinik inflamatuvar lezyonlar olduğu kolonoskopik biyopsilerde gösterilmiştir. Bu hastaların izleminde, %6 hastada İBH gelişmiştir. Enteropatik artriti olan hastaların %28-35'inde aksiyel tutulum bulunur: %1-20 hastada sadece sakroiliit, %7-12 hastada spondilit bulunur, %10 hasta ise SpA'nın klasik özelliklerini gösterir. Radyolojik bulgular AS'ye benzerdir. Aksiyel tutulum, genellikle bağırsak hastalığından önce başlar ve bağırsak hastalığının aktivasyonu ile korelasyon göstermez (1).

Hastaların yaklaşık %50'sinde ileumda ve çekumda makroskopik ve mikroskopik inflamasyon varlığı gösterilmiştir. Hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir. Ankilozan spondilitteki barsak inflamasyonunun etyopatogenezele ilişkili olduğu düşünülmektedir. Undiferansiye spondiloartropatili hastaların 2/3'ünde histolojik barsak inflamasyonu saptanmıştır. Ankilozan spondilitteki barsak inflamasyonu, CH'ye benzer bir şekilde immunolojik mekanizmalarla gelişir. Kronik inflamatuvar barsak lezyonları, ciddi eroziv periferik ve kalça artriti ile ilişkili bulunmuştur (8,9,17).

#### **2.5.2.6. Nörolojik Tutulum**

Ankilozan spondilitteki nörolojik tutulum en sık olarak spinal fraktür, atlantoaksiyel subluksasyon ya da kauda equina sendromu ile ilişkilidir. Hastalığın geç dönemlerinde spinal tutulumun ilerlemesiyle nadir olmakla birlikte nörolojik

komplifikasyonlar görünebilir. Spinal kord basısı ile veya bası bulgusu olmaksızın oksipital ağrı olur (73).

Rijid ve osteoporotik bir omurgada minör travmalar sonucu kırıklar meydana gelebilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede oluşur. C5-C6 ve C6-C7 en sık etkilenen seviyelerdir. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılır, kırık hattı genelde transverstir. Eğer bu kırığa dislokasyon da eşlik ederse quadripleji ile sonuçlanabilir. Tanı konmamış yada tedavi edilmemiş fraktür psödoartroza veya spondilodiskite yol açabilir (73).

Odontoid prosesin ve transvers ligamanın erozyonu sonucu spontan olarak anterior atlanto-aksiyel subluksasyon meydana gelebilir. Bu durum geç dönemde ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda sık görünmektedir (73).

Kauda equina sendromu nadir fakat ciddi bir geç dönem komplikasyonudur. Yavaş progresyon gösterir ve simetriktir. Bu sendroma genişlemiş kaudal sak ve multipl divertikülün eşlik ettiği araknoiditin neden olduğu da düşünülmektedir (103).

#### **2.5.2.7. Cilt Tutulumu**

Dermatolojik tutulum genellikle psöriazis ve ReA gibi spesifik hastalıklar ile ilişkilidir. Spondiloartropatili hastaların %20-40'ında psöriazis görülür (1).

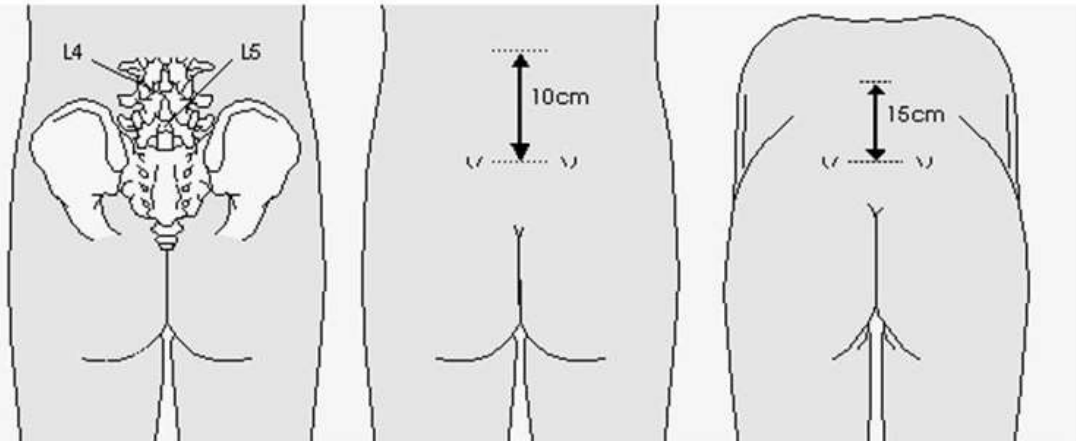
## **2.6. KOMORBİDİTE**

Assesment of Spondyloarthritis İnternational Society (ASAS)/ EULAR, AS'li hastalarda görülen komorbiditelerin ilgili uzmanlarca işbirliği içinde yönetilmesini ve özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz açısından dikkatli olunmasını önermektedir (1).

## **2.7. FİZİK MUAYENE**

Ankilozan spondilitin erken tanısı İBA belirtilerinin varlığına dayanır. Hastalığın erken dönemindeki fizik bulgular vurgulayıcı değildir. Bel hareketlerinde kısıtlanma bulunabilir. Periferik artrit ve eklem dışı bulgular saptanabilir. Tipik

olarak normal lomber lordoz azalır ve vertebranın lateral fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde azalma görülür. Lomber vertebranın lateral fleksiyonunun kısıtlanması, AS'yi lomber disk hernisinden ayıran önemli bir bulgudur. Lomber bölgedeki intervertebral eklem hareketlerinin sınırlandığını göstermek için “Schober testi” uygulanır. Hasta ayakta dururken 5. lomber spinöz çıkıntı ve bu seviyeden 10 cm yukarıdaki bir nokta işaretlenir. Hastaya öne doğru eğilmesi söylenir. İki nokta arasındaki mesafe 5 cm'den daha az açılıyorsa Schober testi pozitif kabul edilir (Şekil 4). Ayrıca bu ölçümün modifiye edilmiş şekli olan “Modifiye Schober testi” de yapılabilir. Bu ölçümde lumbosakral bileşke hizasındaki venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir.



**Şekil 4.** Schober Testi

Göğüs ekspansiyonundaki azalma, kostovertebral eklemlerin tutulduğunu gösterir. Erkeklerde 4. interkostal mesafeden, kadınlarda memelerin altından göğüs çevresi ölçülür. Derin inspiryum esnasındaki ölçüm, <5 cm ise göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı söylenebilir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'in altında olması anlamlıdır (30). Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemlerde hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir (73).

Sakroiliak eklemler üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürülebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'ye germe uygulanması ile

ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmakla SİE’de ağrı ortaya çıkar. Hasta yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direkt basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir. Lomber vertebraların ve kalçanın hiperekstansiyonu da ağrılıdır. “Gaenslen testi”nde hasta sırt üstü yatarken bir kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir, hekimin her iki dize zıt yönde direnç uygulaması ile test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır (Şekil 5) (104).



**Şekil 5.** Gaenslen testi

Sakroiliiti belirlemede diğer bir test “FABER testi”dir. Hastanın topuğu karşı taraftaki dizinin üzerinde yerleşmişken kalça fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyonda iken fleksiyondaki diz üzerine aşağı doğru basınç uygulanır. Kontralateral eklemdaki hassasiyet uyarılmış olur. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyon yerini fibrozis ve ankiloza bıraktığında bu testlerle SİE’de ağrı oluşmayabilir (73).



**Şekil 6.** FABER testi

Sakroiliiti belirlemede kullanılan testlerden biri de “Mennel testi”dir. Yan yatan hasta altta kalan bacağına fleksiyona getirir, iki eli ile dizden pelvisi stabilize eder bu esnada muayene eden kişi hastanın arkasında üstteki bacağı arkaya hareket ettirir, SİE’de ağrı olursa test pozitif kabul edilir (30).

Vertebradaki ossifiye entezopatiler, omurganın her yöne hareketlerini kısıtladığı gibi omurganın duruşunda da bozukluklara yol açabilir. Servikal ve lomber lordoz düzleşirken, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Servikal omurgadaki bu şekil bozukluklarının takibinde tragus-duvar ve oksiput-duvar mesafesinin ölçümü yardımcı olur. Ölçüm sırasında çenenin nötral pozisyonda olması ve gözlerin ufuk çizgisine paralel olması, aşırı ekstansiyonun önlenmesi gereklidir. Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır, hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur, bu duruşa simian postür denilir. Bu tipik deformiteler genellikle 10 yıl veya daha uzun süreli hastalık sonrası gelişir (73).

## **2.8. LABORATUVAR**

Spondiloartropati için diagnostik olan bir laboratuvar testi mevcut değildir. Ankilozan spondilitli hastaların % 95’inde HLA-B27 pozitifdir. Hastalısız toplumdaki HLA-B27 sıklığı ise % 7 civarındadır. HLA-B27 pozitifliği sağlıklı bireylerde de gözlenir ve çeşitli ırklarda ve ülkelerde farklılık arzeder. Bu yüzden

HLA-B27 direk tanı koydurucu olarak kullanılmamaktadır, ancak sınıflama kriterlerinde önemli bir rolü vardır. Klinik değerlendirmede HLA-B27 durumunu belirlemek şart değildir ancak görüntülemesi negatif olan hastaları sınıflandırmada yardımcıdır. Hem görüntüleme bulgusu olmayan hem HLA-B27 negatif olan hastalarda SpA tanısı olası değildir (105).

En karakteristik laboratuvar bulgusu; Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-Reaktif protein (CRP)'nin yükselmesidir. Hastaların % 75'inde ESH ve CRP artmıştır, ancak akut faz reaktanları her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir (105). Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için ESH'den daha iyi bir göstergedir. Yüksek CRP, AxSpA için ASAS sınıflandırmasında kullanılan özelliklerden biridir ancak diğer bulgularla birlikte bulunmalıdır. Aksiyel spondiloartropati hastalarında %40- 50 oranında artmış CRP seviyeleri gözlenir ve bu hastalarda SİE hasarında hızlı progresyon ve hastalığın AS'ye dönüşme riski daha fazladır. Yüksek CRP seviyesi olan hastalar anti-TNF tedaviye daha iyi yanıt verirler ve ayrıca CRP tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır (106).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve CRP aksiyel tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstraartiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesi olabilir. Diğer akut faz cevapları ise; ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albümindir. Hastalarda otoantikörler (RF, Anti Nükleer Antikor (ANA)] negatiftir veya pozitiflikleri sağlıklı popülasyona benzerdir. Serum IgA düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir (106).

Aksiyel spondiloartropatili hastalarda hafif düzeyde normokrom normositer kronik hastalık anemisi görülebilir. Periferik kandaki lokositlerin sayısı normaldir. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış görülebilir. Bazı hastalarda alkelen fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir (107). Alkalen fosfataz yüksekliğinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisi yoktur. Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Renal tutulum gelişmediyse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir. Gaytada gizli kan aranması İBH açısından değerli olabilir (73, 105).

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (73).

**Tablo 9.** Aksiyel spondilartropatideki diğer biyomarkerlar

<b>Biyomarkerlar</b>	<b>Tahmini kullanım şekli</b>	<b>Bulgular</b>
HLA-B27	Tanısal marker	AxSpA'da %90'a varan oranda pozitiflik gösterir ve sınıflama kriterlerinde ve tanısal marker olarak yer alır.
CRP	Hastalık aktivitesi, radyografik progresyon ve tedaviye yanıt markeri	AxSpA hastalarında %40-50 oranında artmış CRP seviyeleri gözlenir ve omurga direk grafilerinde radyografik kötüleşme ile ilişkilidir. Yüksek CRP seviyesi olan hastalar anti-TNF tedaviye daha iyi yanıt verirler.
Kalprotektin	Hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt markeri	AxSpA'da serum kalprotektin seviyeleri özellikle radyografik kötüleşme görülen kişilerde anlamlı oranda artmıştır. Anti-TNF tedaviyle serum kalprotektin seviyeleri düşmektedir.
Matrix metalloproteinaz (MMP)	Radyografik progresyon markeri	Serum MMP, ankilozan spondilitli hastalarda yapısal hasarın progresyonunda bağımsız bir prediktördür.
Osteoprotegerin	Tanısal ve tedaviye cevap markeri	Osteoprotegerin seviyeleri AS'li hastalarda kontrollere göre daha yüksektir ve anti-TNF tedavinin 3. ayında seviyesi düşmektedir.
Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF)	Hastalık progresyon markeri	Radyografik progresyonda kötüleşme bulunan hastalarda ve sindesmotit formasyonu olan hastalarda yeni kemik oluşumuna sahip olmayanlara kıyasla, başlangıçtaki ortalama VEGF değerleri anlamlı derecede yüksektir.
C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen (CTX-1)	Hastalık progresyon markeri	Temel radyolojik hasar CTX-II ile korelasyon göstermiştir, ancak CTX-I seviyeleri ile korelasyon görülmemiştir. Çok değişkenli analizlerde, CTX-II radyolojik hasar ve progresyondaki varyasyonun açıklanmasına katkıda bulunmuştur.

**Tablo 9. (Devamın) Aksiyel spondilartropatideki diğer biyomarkerlar**

<b>Biyomarkerlar</b>	<b>Tahmini kullanım şekli</b>	<b>Bulgular</b>
Sklerostin	Tanısal ve hastalık progresyon markerı	Serum sklerostin düzeyleri, AS'li hastalarda sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha düşüktü. AS'li hastalarda düşük serum sklerostin düzeyi, yeni sindesmofitlerin oluşumu ile anlamlı derecede ilişkiliydi. Diğer çalışmalarda bu durum görülmedi.
Osteokalsin	Hastalık aktivite markerı	Osteokalsin seviyeleri kontrollere göre AS hastalarında daha yüksektir. Osteokalsin seviyesi anti-TNF tedavisinin 3. ayında artış göstermektedir.
Dickkop-1	Hastalık progresyon markerı	Sindesmofit formasyonu olmayan AS hastaları anlamlı olarak daha yüksek fonksiyonel Dickkop-1 düzeyleri göstermektedir. Bu da küntleşmiş Wnt sinyalizasyonunun yeni kemik oluşumunu ve dolayısıyla sindesmofit büyümesini ve spinal ankilozu baskıladığını düşündürmektedir.
Sınıf II-ilişkili sabit zincir peptidi	Tanısal marker	Sınıf II-ilişkili sabit zincir peptidi AxSpA ile güçlü ilişki göstermektedir. (HLA-B27'den daha yüksek olasılık oranı ile)
Anti-Protein fosfataz magnezyum-bağlı 1A (anti-PPM1A)	Tanısal marker	AS, PPM1A'ı hedefleyen otoantikor ilişkili bulunmuştur ve bu otoantikorlar, daha ileri sakroiliiti olan hastalarda anlamlı derecede yüksektir, anti-TNF tedaviden sonraki Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) skoru ile pozitif korelasyon bulunmuştur.

## **2.9. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI**

AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve SİE'de görülür. Sakroiliak eklem, sakrum ve ilium yüzeyleri arasında sinoviyal sıvı içeren ve eklem yüzleri birbiriyle uyum içinde olan diartrodial bir eklemdir. Sakroiliak eklem her iki yüzeyi kıkırdak doku ile döşelidir. Eklem yalnız alt 2/3'ünde sinoviyal zar vardır. Sakroiliak eklem arka üst bölümü ise ligamentlerle birbirine bağlanır ve kıkırdak, kapsül veya sinoviyum içermez (90).



### 2.9.1. Direkt Radyografi

Direkt grafiler; omurga, SİE ve periferal eklemlerdeki çeşitli değişiklikleri gösterebilir. Bununla birlikte, hastalığın non-radyografik evresinde yararı yoktur çünkü inflamasyondan çok inflamasyonun sonuçlarını yansıtır. Erken AS düşünülen hastalarda pelvis grafileri normaldir (108,109). Radyografik sakroiliitin direkt grafide görülmesi hastalığın başlangıcından yıllar sonra gerçekleşir. Yine de sakroiliit tanısında SİE görüntüleme yöntemleri arasında ilk tercih olarak direkt grafiler önerilmektedir (1). Sakroiliak eklemi görüntülemek için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafileri de eklenebilir.

Sakroiliit genellikle bilateral ve simetriktir. Radyolojik olarak SİE'lerde skleroz, kenar düzensizliği, erozyon ve füzyon geliştiği görünür. Ankilozan spondilitin kesin tanısı, sakroiliitin varlığı ile konur. Radyolojik sakroiliit; evre 0: normal, evre 1: şüpheli, evre 2: skleroz, biraz erozyon, evre 3: aşırı erozyon, eklem aralığı genişlemesi, az oranda ankiloz ve evre 4: tam ankiloz olarak değerlendirilir (110). Sakroiliitin radyolojik olarak evrelemesi Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Sakroiliak eklemin modifiye New York kriterlerine göre radyografik evrelemesi

Evre 0	Normal SİE görünümü
Evre 1	Kuşkulu görünüm, spesifik olmayan değişimler mevcut
Evre 2	Minimal sakroiliit, eklem aralığında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme (pseudowidening)
Evre 3	Orta derecede sakroiliit, eklemin her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
Evre 4	Ankiloz, eklemde tam füzyon

Bütün SpA'larda görüntülenen en erken radyografik değişiklik, SİE'nin kıkırdağın daha ince olduğu iliak tarafının erozyonudur. Erken dönemde kıkırdak, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Zaman

içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. Sakroiliak eklemden tam kemik ankilozu oluşabilir. Ankiloz geliştikten sonra kemik, eklem üzerindeki mekanik stres kaybına sekonder olarak osteoporotik hale gelir. Osteoporoz sıklıkla immobilitate ve/veya lokal sitokin salınımından kaynaklanmaktadır. Tüm SpA'lar kartilaginöz eklem olan simfizis pubisi ve entezis bölgelerini tutar; ligamentlerin iskial tüberküllere, iliak kristaya ve trokanterlere bağlanma yerlerinin kemikleşmesi pelvise saçaklı bir görünüm verir.

Ankilozan spondilitte vertebralardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz vertebraların kareleşmesine yol açar. Direkt grafide vertebra köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan görünüm "parlayan köşe" veya "Romanus lezyonları" olarak adlandırılır. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ve sindesmofitler oluşur. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin ankilozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm "bambu kamışı" görünümü, apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise "üçlü ray belirtisi" olarak adlandırılır. Ankilozda "Anderson lezyonları (steril spondilodiskit)" gelişebilir. Bu değişiklikler inflamasyona veya enfeksiyona sekonder gelişebildiği gibi kırıklara sekonder olarak da ortaya çıkmaktadır (111).

Atlantoaksiyal eklemden subluksasyon ve odontoidde eroziv değişiklikler görülebilir. Kalça ve omuz tutulumunun olması durumunda eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu, eklem yüzeyinin dış kenarlarında osteofit oluşumu ve bazen eklem ankilozu görülebilir (112).

### **2.9.2. Manyetik Rezonan Görüntüleme (MRG)**

Manyetik Rezonan Görüntüleme (MRG), kemik yapıların ve yumuşak dokunun multiplanar görüntülenmesini sağlar. Kemik yapı, kartilaj, tendon, damar ve sinir ayrımını kolaylıkla yapar. Eklem kırıkdağının yanı sıra eklem kapsülü, subkondral kemik iliği ve sinovyumdaki değişiklikleri etkin bir şekilde gösterebilir.

Kontrast madde kullanımı sonrasında yapılan dinamik çalışmalarda eklem kapsülü, sinovyum ve subkondral kemik iliğinin kontrast tutma karakterleri değerlendirilir (113-115). Direkt grafilerde inflamatuvar lezyonlar görülmeden çok önce MRG'da tespit edilebilir. Bu yüzden MRG ön plana çıkmaktadır (115). Ankilozan spondilit için farklı MRG sekansları kullanılmaktadır;

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

Her üç sekanda da akut spinal lezyonlar parlak, normal kemik iliği karanlık görülür. T2/FS ve STIR sekansları, kemik iliği ödemi gibi sıvı birikiminin olduğu anormal serbest sıvı içeriklerini göstermede çok hassastır ve hiperintens sinyal göstermektedir. T1/Gd sekansında, inflamatuvar lezyonlar damarlanmanın artışına bağlı olarak parlak olarak görünür ve kontrast molekülün interstisyuma geçtiği saptanır. Sakroiliak eklemden ve omurgada yapısal değişikliklerin gösterilmesi AS tanısı için altın standart değerindedir. Hastalığın erken döneminde aktif sakroiliit ve spondilitin varlığı sadece MRG ile STIR ve T1/Gd sekanslarında tespit edilebilir. MRG, hem anterior hem posterior spinal değişiklikleri, spondilodiskit, diskit, artrit ve küçük intervertebral eklemlerdeki enteziti ayırdettirir.

**Tablo 11.** Sakroiliak eklem MRG lezyonları

<b>Aktif inflamatuvar lezyonlar</b>	<b>Kronik inflamatuvar lezyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemik iliği ödemi/ osteit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skleroz</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kapsülit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Erozyonlar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinovit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yağ depolanması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Entezit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemik köprüler/ ankiloz</li></ul>

Aktif sakroiliitin saptanmasında şu dört lezyon bulgusu göz önünde tutulmalıdır: kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, entezit, kapsülit (129). Aksiyel

spondiloartropati için ASAS kriterleri içinde, MRG'de görülen SİE inflamasyonu majör kriterlerdendir. SİE için pozitif MRG bulguları, SİE'lerin aktif inflamatuvar lezyonları olan kemik iliği ödemi veya osteittir. Kemik iliği ödemi ya tek kesitte en az iki farklı yerde ya da tek yerde birbirini takip eden en az iki kesitte görülmelidir (115). Sakroiliak eklem MRG'de STIR'daki hiperintens sinyal güçlü ise aktif inflamasyonu gösterme olasılığı artar. Ancak etkilenmiş görülen kemik iliği alanları periartiküler yerleşimli olmalı, geniş alanlara yayılmamalıdır. Kronik sakroiliit bulguları (yapısal hasar lezyonları) ise subkondral skleroz, erozyonlar, periartiküler yağlı infiltrasyon ve eklem aralığında daralma/ankilozdur. T1 ağırlıklı sekansta periartiküler yağ depolanmasının hiperintens sinyal olarak görülmesi; kronik inflamasyonun erken dönem bulgusu olarak kabul edilmelidir (115).

Spinal MRG'ler, hastalığa ait spinal inflamatuvar erken dönemdeki değişikliklerin tanısında yararlıyken erozyonlar ve ankiloz gibi kemik değişikliklerin saptanmasında BT, MRG'ye üstün bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi spinal kırıklar, atlantoaksiyel instabilite, spinal stenoz veya tekal divertiküllerin tanısında, kauda equina ile ilişkili araknoid divertiküllerin gösterilmesinde yararlı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ayrıca aşil tendiniti ve plantar fasiit gibi periferik entezik değişikliklerin saptanmasında yardımcı olur (115).

### **2.9.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Radyografik değişikliklerin çoğunluğu konvansiyonel radyografi ile görüntülenebilir olduğundan, bilgisayarlı tomografi (BT) şüpheli değişiklikleri olan olgularda tercih edilmelidir. Bilgisayarlı tomografi vertebra kırıklarını, spinal stenozu ve atlantoaksiyel instabiliteyi belirlemekte iyi bir yöntemdir. Ancak sakroiliak eklemdaki akut inflamatuvar değişiklikleri göstermede MRG üstündür. Bilgisayarlı tomografi ve direkt grafinin bulguları hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Sadece bir çalışmada SİE'lerde ankilozun artışı ile bu eklemlerdeki sklerozun gösterilmesi arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir. Bilgisayarlı tomografi ve direkt grafinin bulguları hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Sadece bir çalışmada SİE'lerde ankilozun artışı ile bu eklemlerdeki sklerozun gösterilmesi arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir (90).

#### **2.9.4. Sintigrafi**

Günümüzde pek tercih edilmeyen SİE görüntüleme yöntemlerinden biridir. Duyarlılığı yüksek olmakla beraber, SİE bölgesinde yüksek kemik turnoverına bağlı olarak sonuçları çoğu kez nonspesifiktir. Kemik döngüsünün ve vaskülaritenin arttığı yerlerde teknesyum metildifosfanat tutulumu yüksektir(130). İnflamatuvar bel ağrısı olan AS'li hastalarda MRG' nin sensitivitesi: % 95, direkt grafinin sensitivitesi %19 ve kantitatif SİE sintigrafinki ise %48 olarak bildirilmektedir (116).

Klinik olarak semptomsuz takip edilen hastada ani ve şiddetli bir ağrının ortaya çıkması spinal kırığı akla getirmelidir. Direkt grafide saptanmayan radyografik bulgular kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı ile ortaya çıkar. Yeni ortaya çıkan, şiddetli, lokalize omurga ağrılarında steril spondilodiskit/ Anderson lezyonu unutulmamalıdır. Bu bulguları saptamada ve kemik iliği ödemi göstermekte MRG kullanılabilir (30).

#### **2.9.5. Ultrasonografi**

Ankilozan spondilite özellikle periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ultrasonografi, MRG'ye göre daha ucuz olmasına rağmen operatör ve ekipmana bağımlıdır. Kas iskelet sistemi USG'si ile sakroiliitin tespiti ve paraspinal dokuların spondilitten kaynaklanan artmış vaskülaritesinin USG ile saptanma potansiyeli ise daha fazla değerlendirilmeye muhtaçtır (117).

Ultrasonografi AS'de çoğunlukla periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik olarak entezitin saptanmadığı durumlarda entezitin objektif belirlenmesi tanıya önemli katkı sağlayabilmektedir (118).

### **2.10. SINIFLAMA KRİTERLERİ**

Ankilozan spondilit sınıflaması için ilk tanımlanan kriterler 1961 yılında Roma konferansı sırasında sunulmuştur (119). Bu kriterler dahilinde SİE'lerin radyolojik incelemesine gerek kalmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra

kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur (120). Bu durum 1966 yılında geliştirilen New York kriterlerinin dayanağını oluşturmuştur (121). Bu kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroiliit geliştiği ve bunun AS'nin ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroiliit varlığı gerekli görülmüştür. Ancak AS'li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolomber bileşkede veya lumbar omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2,5 cm altında göğüs ekspansiyonun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısının özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir (39). Yapılan bu son değişiklik ile modifiye New York Kriterleri (mNY Kriterleri) oluşturulmuştur (Tablo 2).

#### **Amor Sınıflama Kriterleri**

Amor sınıflama kriterleri, 1990 yılında Amor tarafından kendi kişisel deneyimlerine dayanarak ortaya konulmuş, 11 klinik ve 1 radyolojik kriterin bulunduğu puanlama esasına dayanan kriter setidir (122). Bu kriterlerin başlıca amacı sınıflandırılmayan SpA'ları saptamaktır. Bir hasta en az 6 puan aldığında SpA olarak düşünülür (Tablo 3).

#### **Avrupa SpA alışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group-ESSG) Sınıflama Kriterleri**

European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani uSpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olmasıdır (Tablo 4). Önerilen sınıflama kriterlerinde “ inflamatuvar spinal ağrı veya sinovite (asimetrik veya alt ekstremitte ağırlıklı) ek olarak şu kriterlerden en az birinin eşlik etmesi; pozitif aile öyküsü, psöriazis, İBH, retrit, servisit veya akut diyare, yer değiştiren gluteal ağrı, entezit ve pelvis radyografisinde saptanan sakroiliit” bulunmaktadır (123,124).

Ankilozan spondilit için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle Sİ grafler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (125). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir.

Bin seksen AS hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLA-B27 pozitif hastalarda ortalama 8,5 yıl ve HLA-B27 negatif olan hastalarda ortalama 11,4 yıl tanısal gecikmenin varlığı gösterilmiştir. Bu konuda elde edilen diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroiliit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (126).

Hastalık süresinin radyografik sakroiliit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve  $\geq 20$  yıl olanlarda %86 radyografik sakroiliit saptanmıştır (127). Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroiliitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır (128).

Son dönemde MRG çalışmalarında, hastalığın seyrinde SİE graflerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir. Hastalığın erken döneminde radyografik sakroiliit gösterilememesi, aksiyel iskelette ve özellikle SİE'lerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. Spondiloartropatide görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRG'nin kemik iliği ödemeine hassas olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (129).

Radyografik sakroiliit gelişmeden önce MRG ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya  $\leq 10$  yıl semptom süresi olan 236 AS ve  $\leq 5$  yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nr-axSpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA-B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyel SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Bath Ankiozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken Bath Ankiozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks (BASDAI) skorları

her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin, radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA-B27'nin sakroiliit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA-B27'nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır (130).

Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroiliit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle başlıca aksiyel yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik evre - uSpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir (131).

Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve NSAII'nin sınırlı kaldığı ve RA gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS'de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısal gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi. Oysa günümüzde anti-TNF ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRG ile ortaya konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta olmak üzere SpA'lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır (132).

Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. Spondiloartropati grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, SİE/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının inflamatuvar bel ağrısı (İBA) mekanik bel ağrısından ayrımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında alternatif Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (Tablo 4) ve en yaygın kullanılan İBA kriterlerine alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden sonra aynı grup tarafından yeni, "uzmanlara göre İBA kriterleri" geliştirilmiştir (133,134).



**Tablo 12.** İnflamatuvar bel ağrısı kriter setleri

<b>Calin Kriterleri</b>	<b>Berlin Kriterleri</b>	<b>ASAS Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 yaş altı başlangıç</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 30 dakikadan uzun süren sabah katılığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 yaş altı başlangıç</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bel ağrısının 3 aydan uzun sürmesi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İstirahatle değil, egzersizle düzelme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinsi başlangıç</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinsi başlangıç</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Egzersizle düzelme</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sabah katılığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alterne gluteal ağrı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İstirahat ile düzelmeme</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Egzersizle düzelme</li></ul>	<b>Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3 aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2'si olmalıdır.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gece ağrı varlığı (kalkmakla iyileşen)</li></ul>
<b>5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir.</b>		<b>5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir.</b>

### **Uluslararası SpA Değerlendirme Topluluğu (Assessment of Spondyloarthritis International Society –ASAS) sınıflama kriterleri**

Spondiloartropati özelliği taşıyan hastalar SpA subtiplerinin herhangi birini tam olarak karşılamamakta ve uSpA olarak değerlendirilmekteydi. ASAS, 2004'de ESSG sınıflama kriterleri ve Amor kriterleri'ne dayanarak geçerli ve özellikle erken dönemde uygulanabilir kriterler geliştirmeye karar vermiştir. Bu amaçla radyolojik sakroiliti olsun veya olmasın Aksiyel Spondiloartropatiyi belirlemek için kullanılacak aday kriterler geliştirilmiş ve bağımsız bir prospektif uluslararası çalışma ile bu kriterler doğrulanmıştır. Doğrulan kriterler tekrar değerlendirilmiş ve ASAS üyeleri tarafından içlerinden en doğru olanı seçilmiştir (135) (Tablo 5).

Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82,9 ve özgünlüğü %84,4 olarak bulunmuş. Ancak bu kriterler şimdilik yalnızca; 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA-B27 tayini ile sakroiliak eklem MRG'ye ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır (135).

ASAS, axSpA kriterlerinin getirdiği en önemli noktalardan bir tanesi de nr-axSpA kavramının geliştirmesi olmuştur. Spondiloartropati semptom ve bulguları olmasına karşın henüz radyografik sakroiliit gelişmediği için mNY kriterlerini

karşılamayan hastalar bu tanımlama altında toplanmışlardır. Her ne kadar bu tanımlama yeni olsa da, radyografik sakroiliit gelişmesi için belli bir zamanın geçmesi gerektiği için ve özellikle MRG ile inflamatuvar lezyonların radyografik sakroiliit gelişmeden önce gösterilebilmesinden sonra bu grup hastalar pre radyografik evre, uSpA gibi çeşitli isimler altında tanımlanmışlardır (136).

Bilindiği üzere ASAS, AxSpA kriterlerine göre AxSpA olarak sınıflanan hastalar; AS ve nr-axSpA hastalarını içermektedir. Özellikle nr-axSpA kavramının tanımlanmasından sonra nr-axSpA hastalarının doğal gidişatının nasıl olduğunu ve bu iki grup arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmaların sayısında artış olmuştur (135).

Ankilozan spondilit ve nr-axSpA arasındaki ilişki için 3 farklı hipotez mevcuttur, 1. hipotez AS'nin hafif formu olduğu; 2. hipotez AS'nin erken formu olduğu, 3. hipotez AS'den farklı bir hastalık olduğu şeklindedir (6).

Yapılan çalışmalarda bazı nr-axSpA hastalarının zamanla AS'ye ilerlediği görülmüştür. 54 hasta ile yapılan bir çalışmada; SpA kliniği olmasına karşın radyografik sakroiliiti olmaması sebebiyle AS tanısı alamayan hastaların 10 yıllık takibi sonunda %59'unda radyografik olarak sakroiliit geliştiğini gösterilmiştir (126).

Undiferansiye spondiloartropati tanısı ile izlenen hastalar ile yapılan bir başka çalışmada ise iki yıl sonunda hastaların %10'unun AS'ye progrese olduğu, on yıllık takipte ise bu oranın %23'e çıktığı belirtilmiştir (137). Yine Almanya'da yapılan bir çalışmada iki yıl sonunda nr-axSpA tanısı ile izlenen 95 hastanın %11,6'sı iki yıl sonunda AS'ye progrese olmuştur. Yine GESPIC kohortunda yapılan çalışmada yüksek CRP düzeyi AS'ye ilerlemede en güçlü belirleyici olarak saptanmıştır (138).

## **2.11. HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇEKLERİ**

Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için bazı ölçekler geliştirilmiştir.

### 2.11.1. Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFİ)

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan BASFİ (Bath AS Fonksiyonel İndeks) 10 sorudan oluşan bir indekstir (54).

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  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

**5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak**

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

**6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak**

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



Kolay

Mümkün Değil

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



Kolay

Mümkün Değil

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak



Kolay

Mümkün Değil

TOPLAM: I \_ I \_ I, I \_

Şekil 7. Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI)

### 2.11.2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

BASDAİ Gareth ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçeğidir. Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, dokunmaya hassas bölgelerde ağrı, sabah tutukluğu düzeyi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular. Altı sorudan oluşmaktadır ve sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal visüel analog skala (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan son iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. Elde edilen sonuç 5'e bölünür. Dört ve üzerindeki sonuçlar hastalığın aktif süreçte olduğunu gösterir (139) (Şekil 8).

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

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

**0 yarım saat 1 saat 1,5 saat 2 saat veya daha fazlası**

**I I I I I**

**BASDAİ SKOR: .....**

5-6. sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

**Şekil 8. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)**

### **2.11.3. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)**

Klinikte en sık kullanılan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar mesafesi, modifiye shober testi, el-yer mesafesi ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir. Göğüs ekspansiyonunda 2,5 cm'in altında kısıtlanma AS tanısında önemli olsa bile bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında benzerlik olduğu unutulmamalıdır. Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi

değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişme duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek BASMİ geliştirilmiştir. Radyolojik değerlendirme ile BASMİ arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (140). Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte geçerlilik ve güvenilirliklerinin değerlendirdiği bir çalışmada modifiye schober, el-yer mesafesi ve servikal rotasyonun hastalık ile değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu gösterilmiştir (141) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ)

	0	1	2
Tragus-duvar mesafesi	<15	15-30	>30cm
Lomber fleksiyon	>4	2-4	< 2cm
Servikal rotasyon	>70	20-70	<20°
Lomber lateral fleksiyon	>10	5-10	<5cm
İntermalleolar mesafe	>100	70-100	<70cm
TOPLAM SKOR:			

#### 2.11.4. Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES)

Ankilozan spondilite entesopati ve periferik eklem tutulumunun değerlendirmesi de önemlidir. Entezit değerlendirilmesinde çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur. Sık kullanılan ölçeklerden olan Maastricht AS Entezit skoru (MASES), bilateral 1 ve 7. kostokondral eklem, spina iliaka anterior ve posteior, iliak kristalar, aşıl yapışma yeri ile 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığını değerlendiren bir ölçektir (142) (Şekil 3).

#### 2.11.5. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-ASDAS CRP

ASAS'ın son yayınladığı yanıt kriterlerinin ve bunların klinik araştırmalarda nasıl kullanılacağına detaylı anlatıldığı rehberde, yeni geliştirilen Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) sunulmuştur. Bu skorlama, kısmen fikir

birliğine dayanan, veri odaklı bir endekstir ve şu soruların kombinasyonundan oluşmaktadır:

- 1) gece ağrısı,
- 2) periferik ağrı/şişlik,
- 3) sabah tutukluğunun süresi,
- 4) hastanın global hastalık aktivitesi değerlendirilmesi
- 5) CRP veya ESR

İlk 4 soru 10 puanlık skala üzerinden değerlendirilir (0=hiç yok, 10=çok şiddetli). Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ASDAS-ESH) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C-Reaktif Protein (ASDAS-CRP) belirlenmiş formüller kullanılarak hesaplanır (160). Bu skorlama, hem klinik uygulamada hem de klinik araştırmalarda kullanılmak üzere ASAS tarafından önerilir, ancak ASDAS-ESH de kullanılabilir. Ayrıca, ASAS, hastalık aktivitesi durumları için eşik düzeylerini resmen onaylamıştır: ASDAS değeri 1,3' ün altındaysa düşük hastalık aktivitesi, 1,3 ile 2,1 arasında orta dereceli hastalık aktivitesi, 2,1 ile 3,5 arasında yüksek hastalık aktivitesi ve 3,5'in üstünde çok yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir (143) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-ASDAS CRP

<b>ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler:</b>
1.Total bel ağrısı (BASDAI soru 2)
2.Hasta global (geçen hafta boyunca spondilitiniz ortalama olarak ne kadar aktifti? (0-10 arası))
3.Periferik ağrı-şişlik (BASDAI soru 3)
4.Sabah tutukluğunun süresi (BASDAI soru 6)
5.CRP Mg/L olarak (veya ESR)
<b>ASDAS (CRP):</b> $0.121 \times \text{Total bel ağrısı} + 0.110 \times \text{Hasta Global} + 0.073 \times \text{Periferik ağrı-şişlik} + 0.058 \times \text{sabah sertliğinin süresi} + 0.579 \times \text{Ln (CRP +1)}$

## 2.12. AYIRICI TANI

Lumbosakral disk hernisi, diğer SpA'lar, inflamatuvar barsak hastalığındaki artritler, Reiter sendromu, PsA, lumbosakral apofizyal ve intervertebral eklemlerin dejeneratif hastalığı, Forrester hastalığı (Diffüz idiopatik iskelet hiperostozisi), Osteitis kondensans ilei ve septik sakroiliit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Forrester hastalığı proliferatif tip osteoartritir. Apofizyal ve SİE'ler tutulmaz. Osteitis kondensans ilei, iliak subkondral kemiğin asemptomatik sklerozudur. Skleroz sadece iliak taraftadır. AS ile radyolojik olarak karışabilir. Septik sakroiliit akut bir olaydır. Ancak radyolojik bulgular AS ile karışabilir (30).

## 2.13. AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLERDE TEDAVİ

Hedeflenen amaç ağrıların kontrolü, iskeletin hareketlerinin korunması ve deformitelerin gelişmesine engel olmaktır. Ankilozan spondilit için spesifik bir tedavi yoktur. Hastanın eğitimi, postür kontrolü ve egzersizler önem taşımaktadır.

### 2.13.1. Farmakolojik Tedavi

Ankilozan spondilitte kullanılan ilaçlar 3 grupta değerlendirilebilir:

1. İlk grup, hastalığıdaki ağrıyı ve omurganın hareket sınırlamasını kontrol eden ilaçlardır. Bu grup ilaçlar içinde NSAİİ yer alır.
2. İkinci grupta eğer NSAİİ ile yeterli yanıt alınmaz veya bu ilaçların yan etkileri çıkarsa eklenebilecek ilaçlardır. Bu grupta da analjezikler, kas gevşeticiler ve düşük doz kortikosteroid yer alır.
3. Üçüncü grup ise konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)dır. Romatoid artrit (RA) kullanılanlarla aynıdır, ancak ankilozan spondilitte genellikle ilk olarak Sulfasalazin tercih edilir.

#### 2.13.1.1. Non-steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar; anti-inflamatuvar ve analjezik olarak kullanılırlar. İndometasin, Fenilbutazon, Naproksen, Sulindak, Piroksikam, Tolmetin



vb. kullanılabilir. NSAİİ'lerin AS'nin farmakolojik tedavisinde çok önemli bir yeri vardır. NSAİİ'lere iyi cevap SpA'larda tanısız kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık kötü prognoz göstergesidir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'lerin sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz-2 (Cox-2) inhibitörlerini de içeren NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır (144). Ağrıyı ve tutukluğu 48-72 saat sonra hızlı bir şekilde azaltırlar. İndometazin sık kullanılan bir NSAİİ'dir. Diğer NSAİİ'ler de çoğunlukla kullanılır ve AS'de hiç birinin daha etkin olduğu gösterilmemiştir. İndometazin kullanımı, kazanılan rahatlamanın düzeyine ve semptomların şiddetine göre ayarlanmalıdır. Çoğu NSAİİ etkinlikte kişisel farklılıklar gösterebilirler (145).

#### **2.13.1.2. Analjezikler**

Basit analjeziklerin tedavide rolü kısıtlıdır. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklerin etkisini inceleyen resmi çalışma olmasa da; NSAİİ ile tedavinin güvenilir olmadığı, kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda tedavi seçeneği olabilir (1).

#### **2.13.1.3. Glukokortikoidler**

Kortikosteroidlerin çeşitli DMARD'ları ve NSAİİ'leri tolere edemeyen ya da yanıt vermeyen hastalarda denenebileceği bildirilmektedir. Ancak diğer romatizmal hastalıklara göre kortikosteroidler AS'de daha az etkilidir. Uzun süreli kullanımları osteoporoz ve vertebral fraktürlere yol açabilir. Çok ağrılı akut ataklarda IV pulse KS tedavisi uygulanabilir. Gerektiğinde akut inflamasyon bulunan tek ekleme, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Diğer tedavi ajanları ile kontrol altına alınamayan şiddetli inflamasyon bulguları olan hastalara, sistemik kortikosteroid tedavisi önerilebilir ancak AS'te kortikosteroid kullanımı oldukça sınırlıdır. Sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar yeterli değildir (1,30).

#### 2.13.1.4. Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Sulfasalazin ile ilgili geniş hastalık serilerinde ve metaanalizlerde; plasebo kontrolüne göre yanıtın farklı olmadığı belirtilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı ve SpA arasındaki ortak ilişki ile birlikte, SpA olan hastaların ileumunda inflamatuvar lezyonların tanımlanmış olması nedeni ile AS'de Sulfasalazin kullanımını gündeme gelmiştir (30). Aslında omurga tutulumunda etkisinin bulunmadığı kabul edilmektedir ama periferik artrit varlığında kullanılabilir. Tedavi dozu normalde 2gr/gün'dür, 3gr/gün'e kadar artırılabilir. Tedavinin etkisiz olduğuna karar vermeden önce 4 ay süre ile kullanılmalıdır (146).

Metotreksatın 7,5-15 mg/haftalık dozlarda kullanımında, hem periferik hem de aksiyel eklem tutulumunda plasebo kullananlara göre farklı olmayan bir etki saptanmıştır. Metotreksat alanlarda ve plasebo verilenlerde BASDAİ'de anlamlı klinik düzelme saptanmamıştır. Metotreksatın yarar sağladığı olguların çoğunluğu genç, şiddetli aktif hastalığı olanlardır (108).

Leflunomid periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda Leflunomid tedavisinin yeri olabilir; fakat bunun kontrollü çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır. Van Denderen JC ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Leflunomid tedavisinin aktif AS'li hastalarda anlamlı iyileşme sağlamadığı belirtilmiştir (147).

#### 2.13.1.5. Anti-TNF Tedavi

Anti-TNF ajanlar AS'de etkilenen eklemlerde T hücreleri ve makrofajların varlığı, bu hücrelerden de TNF salımının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle TNF- $\alpha$ 'yı bloke eden ajanların hastalığın gelişimini yavaşlatabileceği düşünülmüştür (148). ASAS tedavi stratejisi; aksiyel tutulumunda NSAİİ'lara yanıtızsızlık (en az 3 ay ve 2 farklı NSAİİ ilaç, maksimum doz yada tolere edilebilen doz), periferik tutulumunda ise Sulfasalazin kullanımına cevapsızlık (4 ay, 3gr/gün), entezit varlığında ise en az 2 kere lokal enjeksiyona rağmen cevapsızlık durumlarında anti-TNF ajan kullanımı şeklinde belirlenmiştir (149). Standart tedavide başarısızlık, en az 4 hafta boyunca BASDAİ  $\geq 4$ , uzman görüşü (persiste eden yüksek CRP veya ESH düzeyleri, hızlı radyografik progresyon, doktora başvurma anında mevcut eklem hasarı, koksartroz, üveit varlığı) tedavide anti-TNF ajanların tercih edilme kriterleri olarak

belirlenmiştir. Tedaviye yanıtı değerlendirme 6-12. hafta arasında yapılmalıdır. Tedaviye yanıt, hastanın global hastalık değerlendirmesi, ağrı değerlendirilmesi (genel ağrı ve gece ağrısı), Fonksiyonel değerlendirme (BASFI), inflamasyon (BASDAİ sabah tutukluğu soruları) en az 3'ünde  $\geq$  %20 iyileşme yada 100 birimlik VAS üzerinde  $\geq$  % 10 birim iyileşme olması olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir parametrede %20'den fazla kötüleşme olmamalıdır (150). Anti-TNF ajanlar, hastalarda inflamasyon bölgesindeki TNF düzeyinde belirgin azalmaya neden olur. İnfliksımab, Adalimumab ve Etanersept, ASDAS, BASFİ ve BASDAİ'de belirgin iyileşmeye yol açmıştır. Ancak son veriler; anti-TNF ilaçların inflamasyonu kontrol etmesine rağmen, entezopatinin oluşmasını ve kalsifikasyonları çok da engellemediğini göstermektedir. Etanercept (50mg /SC/ haftalık), Adalimumab (40mg /SC/ 14 gün) ve İnfliksımab (5mg/Kg/ infüzyon / 6-8 hafta) dozlarında kullanılmaktadır.

#### **2.13.1.6. Diğer Farmakolojik Ajanlar**

Altın tuzları, Klorokin ve D-penisilamin bu hastalıkta etkili değildir. Bifosfanatların, hayvan modellerinde artriti etkilediği gösterilmiş ve osteoklastların apoptozunu uyardığı bilinmektedir. Bifosfonat olan Pamidronatın ilk infüzyonundan hemen sonra eklem ağrılarının arttığı ancak 6 ay süreyle BASDAİ ve BASFİ'de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir, ayrıca 60 mg pamidronat ile 10 mg pamidronat karşılaştırıldığında 60 mg'ın kullanıldığı grupta hastalık aktivitesinde anlamlı azalma, fonksiyon ve mobilitede düzelme saptanmıştır (151).

Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Ankilozan spondilit tedavisinde anakinranın araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Tan ve arkadaşları 9 aktif AS'li hastada 100 mg sc/ gün dozunda 3 ay boyunca kullanmış, hastaların total sırt ağrılarında ve BASDAİ skorlarında anlamlı düzelme olmuştur (153). Bu çalışmanın aksine Haibel ve arkadaşlarının 20 aktif AS'li hastada yaptığı 24 haftalık çalışmada BASDAİ skorlarında anlamlı düzelme saptanmamıştır (152).

IL-17/23 aksı, SpA'da potansiyel bir hedef olarak ilgi çekmiştir. Sekukinumab, IL-17A monoklonal antikorudur. Ankilozan spondilitli hastalarda yapılan iki faz 3 çalışmasının hastalık sonuçlarında sekukinumabın hasta

semptomlarını ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür (153). Bir IL-12/23 monoklonal antikoru olan ustekinumab ile ilgili yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

Akut anterior üveitte skopolamin gibi midriatik ajanlarla birlikte topikal olarak uygulanan kortikosteroid damlaları akut atakların tedavisi için genellikle yeterlidir. Daha ciddi vakalarda perioruler steroid enjeksiyonları gerekebilir. Ankilozan spondilitte nispeten nadir görülen kalıcı üveitte, metotreksat, azatiyoprin veya mikofenolat gibi immünosüpresif ajanlarla tedavi gerekebilir. Üveit anti-TNF ilaç başlanması için bir endikasyon olmamakla birlikte, anti-TNF ilaç ile tedavi edilen AS hastalarında AAU insidansının daha az olduğu bilinmektedir (154).

### **2.13.2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon**

Fizik tedavi AS tedavisinin farmakolojik olmayan kısmının en önemli parçasıdır. Temel amaçlar; ağrı ve tutukluk semptomlarını iyileştirmekle birlikte spinal mobilitedeki kısıtlanma ile dizabilite gelişimini önlemek ve azaltmaktır. Her hastaya ilk tanı konulduğunda; omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak egzersizler, spinal ekstansör kas grubunun güçlendirme egzersizleri gösterilmeli ve bu egzersizlerin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği bir kez daha vurgulanmalıdır. Su içi ve kaplıca ortamlarında egzersiz; vücut ağırlığının ortadan kaldırılmasında ve maksimum eklem hareketinin kazanılmasında fayda sağlamaktadır. Yüzeysel soğuk-sıcak uygulamaları, analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diyatermi) gibi fizik tedavi ajanları, eklem hareket açıklığının artırılmasında, ağrının azaltılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (73). Literatürde AS hastalarına uygun fizik tedavi uygulamalarında grup egzersiz programlarının daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmektedir. Ev egzersiz programlarıyla karşılaştırıldığında gözetim altında yapılan egzersizlerin spinal mobilitiyi geliştirmede daha etkili olduğu savunulmaktadır. Yine bu popülasyonda egzersizin eklem mobilitesi ve fonksiyonel kapasiteyi artırarak ağrı ve depresyonu azalttığı yönünde çalışmalar vardır. Kognitif davranışsal eğitim yaklaşımları ile kişinin hastalığı ile ilgili bilgilendirilmesi çeşitli yaşam stili modifikasyonlarının sağlanması yine hastalık

algılanışı ve yaşam kalitesine olumlu etkilerde bulunarak medikal tedaviye katkıda bulunmaktadır (155-157).

### 2.13.3. Radyoterapi

1940'lı yıllarda semptomlarda dramatik iyileşmeye neden olmasından dolayı uygulanmış, fakat hastalarda lösemi geliştiği görülmüştür. Bu nedenle artık bu tedavi kullanılmamaktadır.

### 2.13.4. Cerrahi Tedavi

Kalça eklemine tutulması ciddi özür lülüğe neden olabilir. Ektopik kemik oluşumu görülebilir ise de genelde total kalça replasmanı sonuçları iyidir. Hastalarda fleksiyon deformitesi geliştiğinde bu deformiteyi düzeltmek için seçilmiş olgularda vertebral osteotomi gerekebilir (111).

Tablo 15'te AS için 2016 yılında yayımlanan ASAS/EULAR tedavi önerileri yer almaktadır (158).

**Tablo 15.** Aksiyel spondiloartropatide ASAS/EULAR Tedavi Rehberi

a. Ax-SpA, romatolog önderliğinde multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır.
b. Ax-SpA'lı hasta tedavisinde asıl hedef, inflamasyon ve semptom kontrolü yaparak hayat kalitesini artırmak, progresif yapısal hasarı önlemek, fonksiyonelliği ve sosyal kalımı normalleştirmektir.
c. Ax-SpA'lı hastaların ideal tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler bir arada kullanılmalıdır.
1. Tedavi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyal, periferal, entezial, eklem dışı semptomlar ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.
2. Hastalığın takibi tüm klinik bulgulara göre hasta öyküsünü, klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalı, takibin sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel olarak karar verilmelidir.

**Tablo 15. (Devamı) Aksiyel spondiloartropatide ASAS/EULAR Tedavi Rehberi**

3. Tedavi öncesi hedefe göre tedavi planlanmalıdır.
4. Hastalar AxSpA konusunda bilgilendirilmeli düzenli egzersiz ve sigarayı bırakma konusunda cesaretlendirilmelidir, fizik tedavi planlanabilir.
5. Ağrısı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda yarar ve zararlar göz önüne alınarak ilk seçilecek ilaç olarak NSAİİ tavsiye edilir. NSAİİ kullanımına yanıt veren hastalarda semptomatik dönemde düzenli kullanımı düşünülmelidir.
6. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.
7. Muskuloskeletal inflamasyonda lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli tedavide kullanımı önerilmez.
8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede SSZ ve MTX dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artrit olan hastalarda SSZ düşünülebilir.
9. Biyolojik DMARD'lar, konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Şimdiki pratikte anti-TNF tedaviyle başlanması önerilmektedir.
10. Anti-TNF tedavi başarısız olursa, başka bir anti-TNF tedaviye veya IL-17 blokörüne geçilmesi planlanabilir.
11. Hasta eğer remisyondaysa, biyolojik DMARD azaltılması planlanabilir.
12. Eklem replasmanı refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda yaştan bağımsız olarak gündeme alınmalıdır. Ağır dizabilitesi olan hastalarda spinal osteotomi planlanabilir.

## 2.14. DEĞERLENDİRME VE TAKİP

Hem değerlendirme hem takipte dört klinik özellik göz önünde bulundurulmalıdır: aksiyel tutulum, periferik artrit, entezopati ve eklem dışı bulgular. Hastalığın klinik paternine göre uygun değerlendirme ve takip araçları kullanılmalıdır (1).

## 2.15. PROGNOZ

Birkaç uzun süreli çalışmanın sonucunda, AS'li hastaların çoğunda prognozun iyi olduğu gösterilmiştir. Yalnızca %10-20'lik bir grupta, uzun süreli fonksiyon kısıtlılığı olabilir. Prognozu tahmin etmede bazı faktörler yardımcı olabilir. Kalça artrit, bel omurgalarında hareket kısıtlılığı, daktilit, oligoartrit,

hastalığın 16 yaş veya daha öncesinde başlaması, ESH 30mm/s üzerinde olması ağır klinik gidiş göstergeleri iken hastalığın şiddetli başlaması, eklem dışı komplikasyonlarının olması, tedaviye başlandığı dönemde hastalığın şiddeti, tedavinin uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu önemlidir. Erken yaşta gelişen kalça tutulumu, boyun omurlarındaki ankiloz prognozu ağırlaştırmaktadır. Ankilozan spondilit hastalarının çoğunluğu normal populasyonla eşit bir ömre sahiptir. Semptomlar sürekli veya aralıklı olarak yıllarca devam edebilir. Bazı ağır vakalarda, aksiyal ve periferik eklemlerde füzyon gelişmesine neden olabilir. Aort yetmezliği, amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği, atlanto-aksiyal subluksasyon ve medulla spinalis basısı ölüm nedenleridir (159).

## **2.16. BAĞIRSAK MİKROBIYATASI VE ROMATOLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ**

Bağırsak inflamasyonu spondiloartritlerin %30-60'ında bulunabilir. Ankilozan spondilitte ince ve kalın bağırsak biyopsilerinde inflamasyonun histolojik kanıtları vardır. Mikroskopik düzeyde bağırsak inflamasyonu olan hastaların sadece %27'sinde bağırsak semptomları vardır (9).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) sakroiliit %10-20, periferik eklem tutulumu %17-20 hastada saptanmaktadır. Spondiloartropatili hastaların %6'sında ise İBH gelişmektedir (160,161).

C-reaktif protein (CRP), ESH gibi testler hem bağırsak hem de eklem inflamasyonunda yükselmekle birlikte, hangisinden kaynaklandığı konusunda yeterli bilgi yoktur. SpA'lı hastalarda akut ve kronik olmak üzere iki tip bağırsak inflamasyonu bulunabilir. Akut inflamasyon kendi kendini sınırlayan bakteriyel enterokolite benzer. Bağırsak yapısı korunmuştur, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ve diğer inflamatuvar hücrelerin artışı görülür. Kronik inflamasyon ise, CH'de olduğu gibi bağırsak dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bunun yanında; müsin artışına yol açan goblet hücre hiperplazisi, antimikrobial peptid ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olan paneth hücre aktivasyonu görülür. Aftöz ülserler ve sarkoid benzeri granülomlar olabilir.

İnterlökin (IL) 23 başta olmak üzere, IL-17, IL-6, IL-8 ve TNF $\alpha$  inflamasyonda rol oynayan sitokinlerdir (162).

Spondiloartropatide bağırsak mikrobiyomu CH'de görüldüğü gibi değişmiştir. Fırsatçı patojenlerin varlığı, kommensal bakterilerin fonksiyonlarındaki değişim, konağın genetik özellikleri ve bağırsak geçirgenliğindeki artış nedeniyle sürekli antijenik uyarı meydana gelir ve T hücre aktivasyonu görülür. Bu da bağırsakta inflamasyona neden olur (162).

Spondiloartropatili 211 hasta (75 AS, 136 ReA) ve 65 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, tüm hastalardan ileokolonoskopi ile 10-17 adet biyopsi alınmış. İdiopatik ReA'lı hastaların %71'inde, AS'li hastaların %56'sında mikroskopik inflamatuvar lezyonlar tespit edilirken, bu hastaların yalnızca %30'unda kolonoskopide makroskopik lezyonlar mevcuttu. İdiopatik ReA'lı hastalarda akut ve kronik tipte inflamasyon gözlenirken, AS'de kronik tipte inflamasyon baskındı. Kronik inflamasyonlu hastaların %32'sinde lezyonlar CH'ye benziyordu. Akut tipte inflamasyonu olanlar (1 hasta hariç) remisyona girerken, kronik tipte inflamasyonu olan hastaların ise ancak ayrısı remisyona girerken, diğerlerinde bağırsak inflamasyonu ve artritin devam ettiği gözlemlendi (8).

İleokolonoskopi yapılan 108 AS'li hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada bu hastaalarda en sık gastrointestinal sistem (GİS) semptomunun ishal ve karın ağrısı olduğu, GİS semptomu olan hastaların %45,9'unda, semptomu olmayan rutin kontrol amaçlı kolonoskopi yaptıranların ise %17,6'sında makroskopik lezyonlar olduğu tespit edilmiş (163).

Cuvelier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS'li hastaların %56,6'sında, ReA'lı hastaların %67'sinde kolonda histolojik değişiklikler gözlenmiştir (164). Altmış dört PsA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada; 10 hastada ileokoloskopik olarak bağırsak lezyonları bulunmuştur. Poliartiküler hastalığı olanlarda ise bağırsak lezyonu saptanmamıştır (165). Yüz yetmiş yedi hasta ile yapılan, tüm hastalara ileokolonoskopi yapılarak multiple biyopsiler alınan bir çalışmada; 40 PsA'lı hastanın %5'inde kolonoskopi sırasında makroskopik olarak, %45'inde histolojik olarak (mikroskopik düzeyde) bağırsak inflamasyonu görülmüştür. Yirmi üç AS'li hastanın %26'sında makroskopik, %48'inde mikroskopik bağırsak inflamasyonu



saptanmıştır. Yirmi bir uSpA'lı hastanın %14'ünde makroskopik, %38'inde mikroskopik bağırsak inflamasyonu görülürken, 54 RA'lı hastanın yalnızca %11'inde makroskopik, %15'inde mikroskopik inflamasyon gözlenmiştir (166). Bağırsak semptomu olmayan 15 PsA'lı hastanın 9'unda makroskopik olarak bağırsakta inflamatuvar lezyon görülürken, histolojik incelemede tamamında mikroskopik inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır (167). Altmış beş hastalık bir kohort çalışmasında, semptomu ve/veya İBH tanısı olmayan SpA hastalarının tümüne ileokolonoskopi yapılmış ve her birinden 4-14 biyopsi alınmış. Hastaların %46,2'sinde mikroskopik inflamasyon saptanmıştır (168). Sakroiliak eklemdaki kemik iliği ödemi, AxSpA göstergesi olarak kabul edilir. Yayınlanan bir çalışmada kronik bağırsak inflamasyonu ile kemik iliği ödeminin şiddeti arasında bağımsız olarak ilişki bulunmuştur (169).

## **2.17. FEKAL KALPROTEKTİN**

İlk olarak 1979 yılında nötrofil sitoplazmasında çok miktarda bulunan bir protein olarak keşfedilmiş ve 1980 yılında Lökosit derived protein (L1 protein) olarak isimlendirilmiştir (170). İlerleyen zamanlarda antiproliferatif ve antimikrobiyal özellikleri keşfedilmiş, hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilerek kalprotektin adını almıştır (171).

S100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait olup, bir hafif MRP8 (myeloid related protein 8) ve iki ağır MRP14 (myeloid related protein 14) zincirinden oluşan, kalsiyum ve çinko bağlayan heterodimer ya da anti paralel heterotetramer kompleks şeklinde bulunan 36,5 kd ağırlığında bir proteindir. Diğer S100 proteinlerinden daha yüksek bir çinko bağlama kapasitesine sahip çinko bağlama bölgeleri içerir ve kalsiyum bağlanmasından etkilenmez (172,173).

S100 proteinleri aktif hastalık durumuyla ilişkili olarak serum (plazmada < 2mg /l), idrar, semen, tükürük, balgam, beyin omurilik sıvısı, gaita, apse gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur. Kalprotektin (S100A8 /S100A9 kompleksi) ve S100B bazı hastalıkların takibinde biyolojik belirteç olarak kullanılır (174-176). Kalprotektin

esas olarak nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda da bulunur. T ve B lenfositlerde ise az miktardadır. Nötrofil sitozolik proteinin yaklaşık yarısını (%40-60' ını) oluşturur. Hücresel stres gelişen süreçte hasar gören ve aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımı artar. Oksidatif stres, kortikosteroidler, bazı sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından birçok hücreden salınır (177). Doku hasarı sırasında serbest halde olan bu proteinin inflamatuvar sürecin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. Kalprotektin, inflamasyonun lokal bölgelerinde doku hasarı nedeniyle fagositlerin serbest bırakılması veya fagosit göçünün aktivasyonu esnasında nötrofil ve monositlerden ekstraselüler ortama salgılanır. Kalprotektin kodlayan genler, epitelyum endotelial hücreler, keratinositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi inflamatuvar agonistlere yanıt olarak farklı hücre tiplerinde indüklenir (178). Ayrıca keratinize olmamış yassı epitel hücre membranları ve böbrek tübüllerinde de (kalsiyum oksalat taşlarına karşı koruyucu) kalprotektinin salındığı immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (174,179). Bir çalışmada kandidiyazisli hastaların tükürüğünde yüksek miktarda kalprotektin bulunduğu ve ciddi candida enfeksiyonları ile kalprotektin düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (180).

İnsan kalprotektin seviyesi nötrofiller, miyeloid hücreleri ve bazı tümör hücreleri dahil olmak üzere başka hücre tipleri için kemotaktiktir ve tümör hücre istilasını kolaylaştırabilir (181-183). Cilt, meme, akciğer, mide, pankreas, prostat ve bağırsak kanserleri gibi çeşitli kanserlerde yüksek kalprotektin seviyeleri saptanmıştır (184). Prostat kanseri hücreleri üzerinde RAGE (receptör for advanced glycation endproducts; ilerlemiş glikasyon son ürün reseptörü) kompleksinin bağlanmasını, mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolu aktive eder. Meme duktal karsinomunda kalprotektin seviyelerinin artışı kötü diferansiyasyon, damar invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (185).

Mikobakterium tüberkülozisin in-vitro büyümesini artırır ve tüberküloz immünoopatogenezinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir (186). Sitoplazmik kalprotektin, fagosit aktivasyonunu takiben membrana transloke olur. Nötrofillerde tübülün polimerizasyonunu artırabilir. Mikrotübül oluşumu ve stabilizasyonunu

sağlar. Sitoskelatal bileşenlerle olan etkileşimler  $Ca^{+2}$  bağımlıdır ve aktive edilmiş monositlerin, nötrofillerin migrasyon, degranülasyon, fagositozu için önemlidir (187). Kalprotektin salan epitel hücreleri *Porphyromonas gingivalis*, *Listeria* monositogenez ve *Salmonella typhimurium*un invazyonuna direnç gösterir (188).

Kalprotektinin bir diğer etkisi de matriks metalloproteinazlar (MMP) özellikle MMP3-9 ve 13 uyarılmasına aracılık ederek kırıkdağı tahrip etmektir (189). Kalprotektin, kemik iliği hücrelerinin LPS/TLR-4 (lipopolisakkarit/ Toll like reseptör-4'ün) yanıtını artırır. Ancak doğrudan TLR-4'ü aktive edemez. Kalprotektin ve TLR4 bağlanması endotelial ve epitelyum hücreler, lenfositler, fagositler ve osteoklastlarda proinflamatuvar sinyal moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve TLR4'ün endojen tetikleyicisi olarak hareket eder (190). Makrofajlar tarafından nitrik oksit yapımını indükler. Lenfosit fonksiyonlarını düzenler (191).

Psöriatik lezyonlarda yüksek olan kalprotektin keratinositlerde sitokin ve kemokinlerin indüklenmesini ve düşük konsantrasyonlarda keratinosit büyümesini teşvik eder. Kalprotektin endotel hücrelerinin proinflamatuvar özelliklerini stimüle edebilir, RAGE aracılı ileri glikasyon son ürünlerinin bu aktivasyonu güçlendirdiği düşünülmektedir (192). CD36 reseptörleri ile endotele araşidonik asidi iletir ve lökotrien A4' ü nonenzimatik hidrolizden korur (193). Myoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını inhibe ederek kaspaz-3 bağılı apoptozu indükler (194). Yüksek konsantrasyonlarda, normal hücre tiplerinin (makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri) büyümesini inhibe eder. Endotel hücre hasarını tetiklediğinden vaskülit ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (195).

Kalprotektinin ateroskleroz patofizyolojisinde de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ürokinaz plazminojen aktivatörlerinin makrofajlardan kalprotektin salınımını artırdığı ve endotel apoptozuna neden olabileceği gösterilmiştir (196,197). Fekal kalprotektinin yalancı pozitif olduğu durumlar Tablo.16'da verilmiştir.

**Tablo 16.** Fekal kalprotektinin yalancı pozitif olduğu durumlar

<b>Enfeksiyonlar</b>
• Giardia lamblia
• Bakteriyel dizanteri
• Viral gastroenterit
• Helicobacter pylori gastriti
<b>Maligniteler</b>
• Kolorektal kanser
• Gastrik karsinoma
• İntestinal lenfoma
<b>İlaçlar</b>
• NSAİİ
• Proton pompa inhibitörleri
<b>Besin allerjileri</b>
<b>Diğer gastrointestinal hastalıklar</b>
• Gastroözefageal reflü hastalığı
• Kistik fibrozis
• Çöyäk hastalığı (kontROLSÜZ)
• Divertiküler hastalık
• Protein kaybettiren enteropati
• Kolorektal adenom
• Juvenil polip
• Otoimmün enteropati
• Mikroskobik kolit
• Karaciğer sirozu
< 5 yaş

Spondiloartropati hastalarında intestinal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, zaman ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Son yıllarda gastrointestinal sistemde inflamasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkan noninvaziv bir test olan fCal'ın

olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda intestinal inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

## 2.18. İNTERLÖKİN- 17 VE 23

T lenfositler ve salgıladıkları sitokinler temel olarak kazanılmış immün sistemin hücre aracılı kısmında rol oynar. T lenfositler hematopoetik kök hücrelerden oluşan prekürsörlerin timusta gelişimi ile oluşur. Olgun T lenfositler kanda bulunur ve toplam lenfositlerin % 60-70'ini oluşturur. Vücudun maruz kaldığı antijenik uyarıları tanımaya yönelik çok sayıda reseptör içerir ve bunları değerlendirip kendisine majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri yardımı ile sunan dendritik hücreler ve makrofajlardan gerekli antijenik uyarıları aldıktan sonra aktive olarak ilgili dokuya göç ederek inflamasyon sürecine katkıda bulunur (198).

Dokuya infiltre olan T lenfositler inflamasyonda farklı işlevleri sürdürme amacı ile çeşitli alt gruplara ayrılır. Bunlar CD4+ Th 1, CD4+ Th 2 ve CD4+ Th 17 hücreler, CD8+ sTL ve reglatuvar T hücreleri (Treg)dir. Bu hücreler tarafından salgılanan sitokinler inflamatuvar, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların klinik ve mikroskopik bulgularının meydana gelmesini sağlayan aracı moleküllerdir (198).

Th hücreler B lenfositleri antikor üretimi, makrofajları mikrobik organizmaları yok etme, sTL hücreleri enfekte hücreleri öldürme, Treg hücreleri de immün yanıtı sınırlama ve vücudun kendi antijenlerine karşı reaksiyonlarından koruma yönünde uyarır (198).

Vücuttaki bağışıklık yanıtının başlangıcı ve düzenlenmesi lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve endoteller gibi çok sayıda hücrenin birbiri ile ilişkisi sonucunda olur. Bu ilişkinin bir kısmı hücre-hücre teması, bir kısmı da sitokin adı verilen aracı moleküller yardımı ile gerçekleşir (198).

Çoğu sitokinin geniş bir etki spektrumu vardır ve bazıları birkaç farklı hücre tipi tarafından salgılanabilir. Bu sitokinlerin çoğu salgılandıkları hücre üzerinde yani otokrin, bir kısmı komşu hücreler üzerinde yani parakrin ve bir kısmı da uzaktaki hücreler üzerinde yani endokrin etki gösterir. Sitokinler immün sistemin farklı yönlerine katkıda bulunur. Doğal bağışıklıkta yabancı ajanla veya antijenle ilk

karşılaşmada hızlı bir şekilde üretilir ve inflamasyonu başlatır. Bu sitokinler başlıca TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12 ve İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ) olup ana kaynakları makrofajlar, dentritik hücreler, endotel hücreleri, epitel hücreleri ve natural killer (NK) hücrelerdir (198).

Kazanılmış bağışıklık sisteminde ise sitokinler temel olarak çeşitli antijen veya diğer sinyaller yoluyla aktive edilmiş Th hücreler tarafından üretilir. Böylece lenfositlerde çoğalma, farklılaşma ve aktif hücrelere dönüşme süreçleri uyarılır. Bu gruptaki ana sitokinler ise IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 ve IFN-  $\gamma$ 'dır (198).

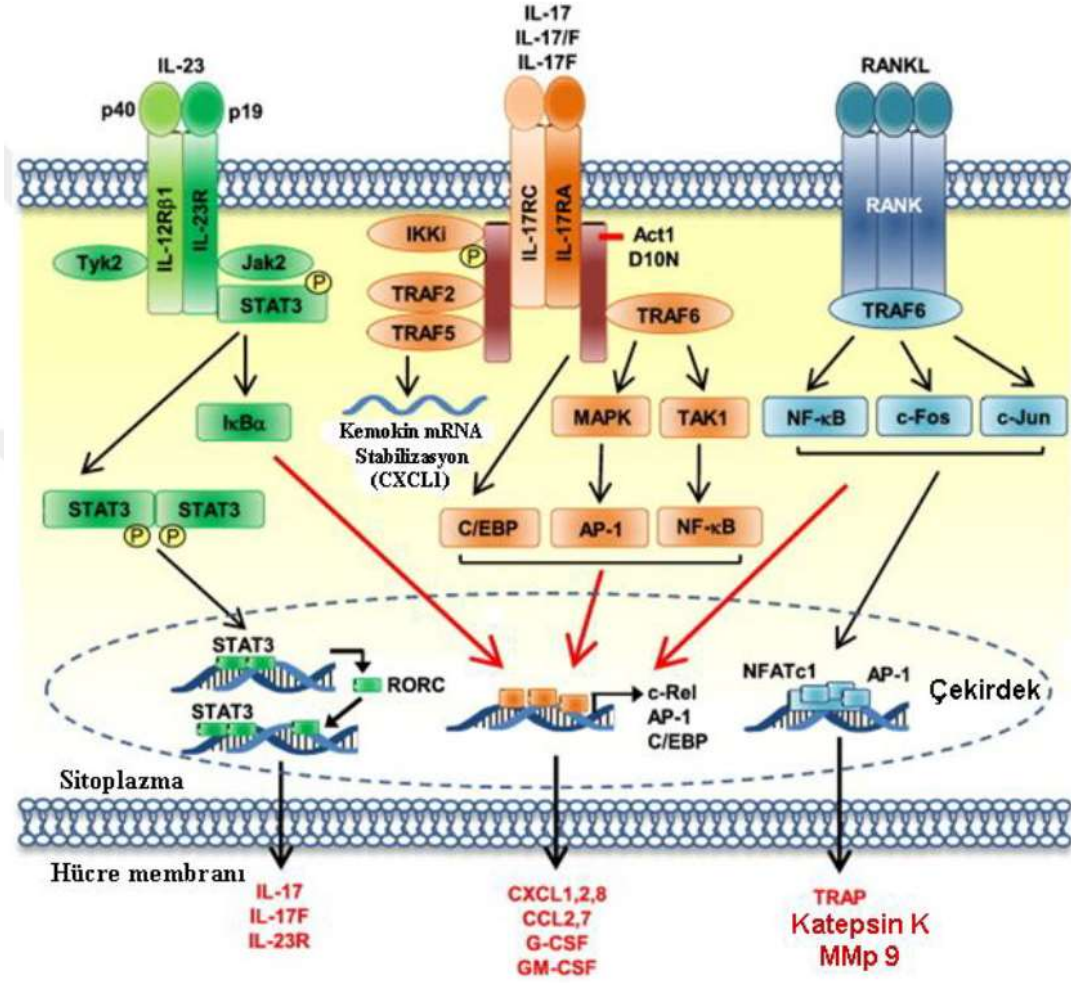
Sitokinler hakkındaki bilgiler çok sayıdaki tedavi uygulamasına dayanmaktadır. Belirli bir sitokin üretimini inhibe etme, onun inflamasyon ve doku hasarı gibi zararlı yönlerini kontrol altına alma amacı taşımaktadır. Romatoid artrit (RA) ve psoriasis hastalarında kullanılan TNF- $\alpha$  antagonistleri buna bir örnektir. Diğer birçok sitokin antagonisti, farklı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (198).

Th17 hücreler salgıladıkları IL-17 ile çeşitli kemokinlerin salınımını tetikleyerek nötrofil ve monositlerin ilgili dokuya göçünü kolaylaştırarak inflamasyona katılmalarını sağlar. IL-17'nin, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların seyrinde etkili olduğu ve doku harabiyetine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (198).

İnsan Th17 hücreleri IL-23R moleküllerini yüzeylerinde eksprese eder. IL-23'ün T hücrelerinin yüzeyinde bulunan IL-23R'e bağlanması sonucunda bu hücrelerden IL-17 salgılanmaktadır. IL-23, reseptörüne bağlandığı zaman IL-17'nin ekspresyonu gerçekleşir (199). IL-23,  $\gamma\delta$  T hücreler, NK, mast hücreleri, lenfoid doku hücreleri ve diğer miyeloid hücreler (ör. nötrofiller) tarafından sentezlenir. IL-23, Th17 hücre yolaklarının aktiflenmesinde önemli faktördür (200).

Hücrelerde IL-17'nin üretimi, IL-23'ün IL-23R'ye bağlanması ve buna bağlı olarak STAT3 ve STAT4 yolaklarının aktive olması ile gelişmektedir. IL-23, IL-12 ile ortak olan IL12p40 ve IL23p19, IL-23R ise IL12R $\beta$ 1 ve IL-23R alt ünitelerinden oluşmaktadır (201, 202). Bu sitokin miyeloid, epitelyal ve endotelyal hücrelerde üretilmekte ve İL-23R üzerinden sinyal iletmektedir. Şekil.9'da IL-23'ün reseptörüne

bağlanması sonucunda hücreiçi Jak2, STAT3 yolları üzerinden İL-17A'nın salgılanması mekanizması gösterilmiştir (201).



Şekil 9. IL23, IL23R ve IL17A ilişkisi (201)

## 2.19. OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN BELİRTEÇLER

Sağlıklı bireylerde, oksidatif hasar ile antioksidan savunma arasında bir denge mevcuttur. İnflamatuvar hastalıklarda ise reaktif oksijen radikallerinin artması veya antioksidan savunmanın yetersizliği nedeniyle oksidatif stres ortaya çıkar. Malondialdehit (MDA) oksidan, glutatyon peroksidaz (GPO) ise antioksidan bir belirteçtir. Ankilozan spondilit hastalarında yapılan çalışmalar da antioksidan belirteçlerin düzeylerinin azaldığını, oksidan belirteçlerin düzeylerinin arttığını göstermektedir (18). Fakat literatürde NSAIİ ve anti-TNF tedavi gruplarının MDA ve GPO düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. MATERYAL

#### 3.1.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Fekal kalprotektin düzeyi üzerinden güç analizi yapılarak katılımcı sayısı her grup için 25'er kişi olarak belirlendi. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı ve FTR Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takipli ASAS AxSpA sınıflandırma kriterlerini karşılayan 25 NSAII monoterapi tedavisi alan AxSpA hastası (1. grup), 25 anti-TNF monoterapi tedavisi alan AxSpA hastası (2.grup) ile yaş, cinsiyet yönünden eşleştirilmiş ve ASAS AxSpA sınıflama kriterlerini karşılamayan 25 sağlıklı gönüllünün kontrol grubu olarak (3.grup) alınması planlandı.

Poliklinikte takipli olup başvuran AxSpA tanılı ardışık hastalardan dahil olma kriterlerini karşılayan 25 NSAII monoterapi alan hasta ve 25 anti-TNF monoterapi alan hasta ile 25 sağlıklı gönüllü araştırmaya dahil edildi. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanmış olup tüm araştırmacılara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

#### **Araştırmaya dahil olma kriterleri:**

##### **Denek grubu için**

- 18-45 arası yaş
- ASAS sınıflandırma kriterlerine göre AxSpA tanısı almış olmak
- İmzalı bilgilendirilmiş onam alınması

##### **Kontrol grubu için**

- 18-45 arası yaş
- İmzalı bilgilendirilmiş onam alınması

#### **Araştırmaya dahil olmama kriterleri:**

##### **Denek grubu için**

- AxSpA dışında herhangi bir romatizmal hastalık varlığı
- Malignite varlığı



- Aktif tüberküloz tanısı veya yüksek enfeksiyon riski taşımak
- Hepatit B ve C enfeksiyonu varlığı
- Kontrolsüz sistemik hastalık varlığı
- Gebelik veya emzirme döneminde olan kadınlar
- Son 3 ay içerisinde mevcut romatolojik tedavisinde değişiklik yapılmış hastalar
- NSAII monoterapi veya antiTNF monoterapi dışında ilaç kullanan hastalar
- Ek ilaç kullanan hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olan hastalar

#### **Kontrol grubu için**

- İnflamatuvar veya kronik bel veya boyun ağrısı yakınması olan kişiler
- ASAS AxSpA sınıflandırma kriterlerini karşılayan kişiler
- Tanısı konulmuş romatizmal hastalığı olan kişiler
- Malignite varlığı
- Aktif tüberküloz tanısı veya yüksek enfeksiyon riski taşımak
- Hepatit B ve C enfeksiyonu varlığı
- Kontrolsüz sistemik hastalık varlığı
- Gebelik veya emzirme döneminde olan kadınlar
- Ek ilaç kullanan kişiler
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olan kişiler

#### **Dışlama kriteri:**

- Çalışma sırasında çalışmadan ayrılmak isteyen katılımcılar
- Biyokimyasal analiz sonrası fCal düzeyi > 200 µg/g gelen katılımcılar çalışma dışı bırakılarak İBH araştırılması için Gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmesi planlandı

#### **3.1.2. Demografik Değerlendirme**

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksleri (VKİ), meslek, eğitim durumu, semptomların başlama tarihi, tanı alma

tarihi, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara/alkol kullanımı, kadın katılımcılar için doğum sayısı ve doğum şekli hasta ve kontrol grubu için hazırlanan “takip formları”na kaydedildi.

### **3.1.3. Klinik Değerlendirme**

Katılımcıların klinik değerlendirmesi çalışmaya dahil edildiği anda hastalık aktivite ölçekleri olan BASFI, BASDAI, BASMI, MASES ve ASDAS-CRP ile yapıldı.

### **3.1.4. Laboratuvar Değerlendirmesi**

Katılımcıların takipleri sırasında rutin istenen ESH, CRP değerleri ve tanıda kullanılan HLA-B27 sonucu hasta ve kontrol grubu için hazırlanan “takip formları”na kaydedildi.

### **3.1.5. Radyografik Değerlendirme**

Katılımcıların pelvis grafisinde eklemler mNY kriterlerine göre derecelendirildi. Hastaların mevcut SİE MRG bulguları “hasta takip formu”na kaydedildi.

## **3.2. METOD**

### **3.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması**

Katılımcılardan 1 adet serum ve gayta örnekleri 8-10 saatlik açlık sonrasında sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alındı. Kan örneği toplardamarlardan 5 ml (yaklaşık 1 çay kaşığı ölçüsü kadar) olacak şekilde alındı. Gayta örneği için katılımcıya verilecek olan kap içerisine 1 gram (yaklaşık 1 fındık büyüklüğü kadar) olacak şekilde tuvalette örnek vermesi istendi. Alınan örnekler Biyokimya Merkez Laboratuvar’ında çalışma için ayrılan özel bir bölmede -40 C derecede muhafaza edildi.

### 3.2.2. Biyokimyasal Yöntemler

Planlanan araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü proje olarak sunuldu ve fCAL, IL-17/23, MDA ve GPO düzeylerinin ölçümü için gerekli malzemelerin bütçesinin karşılanması Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından onaylandı.

#### 3.2.2.1. Fekal Kalprotektin Ölçümü

Fekal Kalprotektin (BÜHLMANN fCAL) ELISA Kiti ile insan gaytasında ELISA yöntemiyle kitlerin prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. Kullanılan ELISA Cihazı; ChemWell Awareness Technology, INC., USA idir. fCAL için kitin saptama aralığı 30-1800 µg/g'dır. Kitin çalışma içi (intra-assay) varyasyon katsayısı (CV) %2,6 - %10,5 ve çalışmalar arası (inter-assay) CV'si %7,8 - %12,8'dir.

Numunelerin ön hazırlanmasında; her gayta örneğinden 50-100 mg aralığında alınmıştır.  $X \text{ mg gayta} * 49 = Y \text{ } \mu\text{L}$  formülüne göre her bir gayta örneğine ekstraksiyon solüsyonu eklenmiştir. Vorteksle homojenizasyonu sağlandıktan sonra 5 dk 3000g'de santrifüj edilerek, numuneler ELISA kiti için kullanıma hazır hale getirilmiştir.

Kit; numunelerde fCAL düzeylerini ölçmek için çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent analiz yöntemini kullanır. Kit içerisinde bulunan plakadaki kuyucuklar daha önceden fCAL monoklonal antikoruna ile kaplanmış halde bulunmaktadır. Kuyucuklara numune ilavesinden sonra biotin ile işaretlenmiş monoklonal antikorları içerisinde bulunan streptavidin- HRP enzimi ilave edilir. Reaksiyon için gerekli inkübasyon zamanları beklendikten sonra diğer renklendirici reaktifler ilave edilir. Oluşan renkli çözeltinin absorbanı 450 nm dalga boyunda ölçülür. Absorbanlar ile fCAL konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Deney sonucunda, elde edilen standart optik dansiteleri ve kitlerde belirtilen karşılık gelen konsantrasyonları kullanılarak fCAL için standart grafiği çizilmiştir. Bu standart grafikten faydalanarak örnek optik dansiteleri, µg/g'a çevrilerek, numunelerin fCAL konsantrasyonları tespit edilmiştir.

### 3.2.2.2. İnterlökin- 17 ve 23 Ölçümü

Human IL-17 (USCN) ve Human IL-23 (SunRed) ELISA Kitleri ile insan serumunda ELISA yöntemiyle kitlerin prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. Human IL-17 için kitin saptama aralığı 15,6-1000 pg/ml'dir. Human IL-23 için kitin saptama aralığı 0,6-180 pg/ml'dir. Her iki ELISA kiti için de çalışma içi (intra-assay) varyasyon katsayısı (CV)  $\leq 10\%$  ve çalışmalar arası (inter-assay) CV'si  $\leq 12\%$ 'dir. Kitler; numunelerde Human IL-17 ve IL-23 düzeylerini ölçmek için çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent analiz yöntemini kullanır. Her iki kit içerisinde bulunan plakadaki kuyucuklar daha önceden IL-17 ve IL-23 monoklonal antikorlu ile kaplanmış halde bulunmaktadır. Kuyucuklara hasta serumları ilavesinden sonra biotin ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar eklenmektedir. Daha sonra kuyucuklara streptavidin-HRP enzimi ilave edilir. Reaksiyon için gerekli inkübasyon zamanları beklendikten sonra diğer renklendirici reaktifler ilave edilir. Her iki kit için de oluşan renkli çözeltinin absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçülür. Absorbanslar ile serum IL-17 ve IL-23 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Deneyler sonucunda, her iki kit için de elde edilen standart optik dansiteleri ve kitlerde belirtilen karşılık gelen konsantrasyonları kullanılarak IL-17 ve IL-23 için standart grafiği çizilmiştir. Bu standart grafiklerden de faydalanarak örnek optik dansiteleri, pg/mL'ye çevrilerek, numunelerin IL-17 ve IL-23 konsantrasyonları tespit edilmiştir.

### 3.2.2.3. Malondialdehit ve Glutatyon Peroksidaz Ölçümü

Malondialdehit (MDA) düzeyi oksidan parametre olarak ve glutatyon peroksidaz (GPO) enzim aktivitesi antioksidan parametre olarak aşağıda belirtilen yöntemler kullanılarak çalışıldı. Serum MDA düzeyi ölçümü, MDA ile tiyobarbiturik asitin oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanan yöntemle yapıldı (203). Serum GPO enzim aktivitesi ölçümünde kullanılan spektrofotometrik yöntem, GSH (indirgenmiş glutatyon) ile hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) GPO enziminin etkisiyle su ve GSSG'ye (yükseltgenmiş glutatyon) dönüşümünü izleyen basamakta, GSH redüktaz enziminin NADPH oksidasyonunu oluşan GSSG miktarına bağlı olarak

gerçekleştirmesi temeline dayanmakta ve 340 nm dalga boyunda NADPH miktarındaki değişim izlenmektedir (204). Serumda GPO enzim aktivitesi (mIU/mL) hesabında NADPH'ın molar ekstinksiyon katsayısı kullanıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windowa 21.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterimiştir.

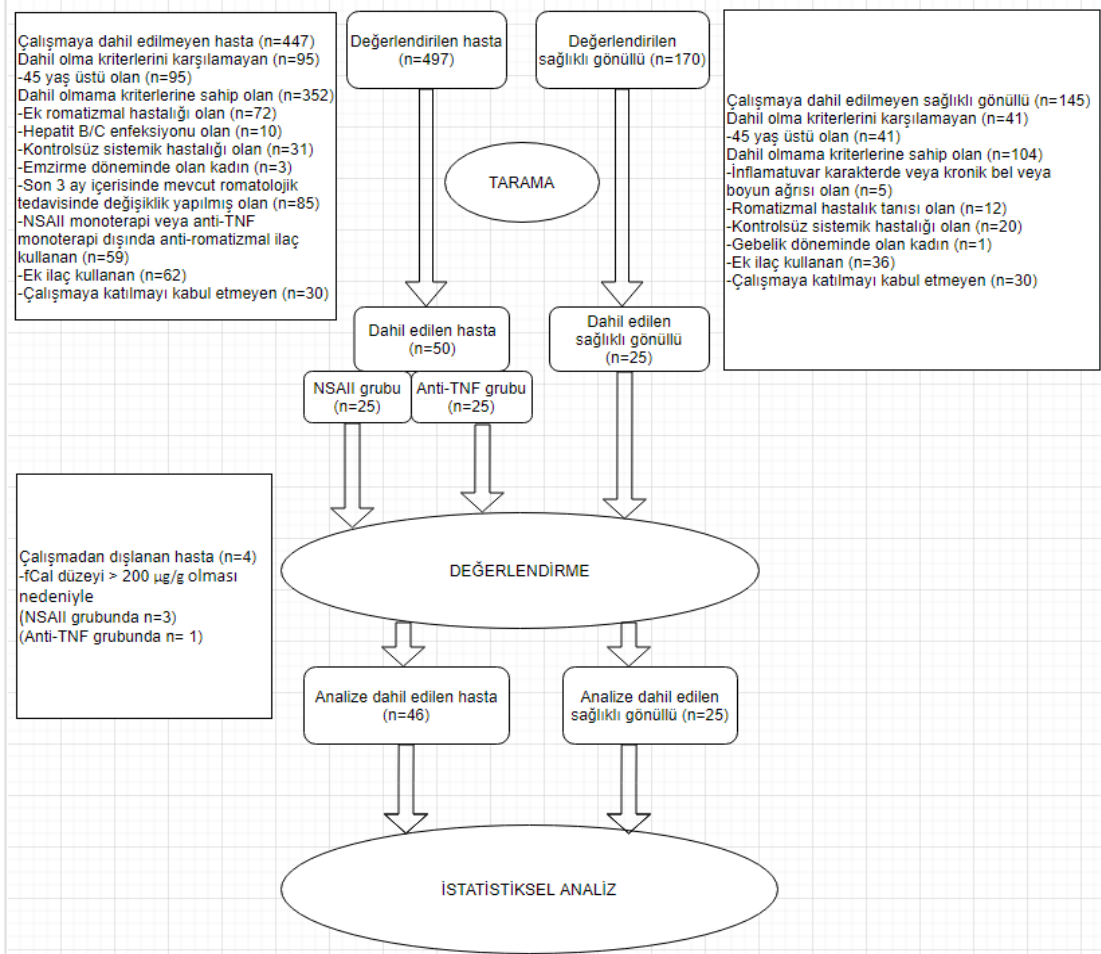
Grup sayısı iki olduğunda; gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda; ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken; dağılım normal olmadığında Speraman Korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

p değeri  $<0,005$  olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD Romatoloji İzlem Kliniği'nde izlenen AxSpA hasta ve kontrol grubu olmak üzere toplam 75 kişi dahil edildi. AxSpA grubunu NSAII monoterapisi alan 25 hasta ve anti-TNF monoterapisi alan 25 hasta oluşturdu. NSAII monoterapisi alan AxSpA hastaları Grup 1, anti-TNF monoterapisi alan AxSpA hastaları Grup 2 şeklinde ayrıldı. Yakınması olmayan sağlıklı bireyler ise kontrol grubunu oluşturdu. Biyokimyasal analiz sonrası NSAII grubunda 3 kişi, anti-TNF grubunda ise 1 kişinin fCal düzeyinin 200 üzeri gelmesi nedeniyle toplam 4 kişi çalışma dışı bırakılarak İBH araştırılması için Gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmiştir. Çalışmayı NSAII grubunda 22 kişi, anti-TNF grubunda 24 kişi, kontrol grubunda ise 25 kişi olmak üzere toplam 71 kişi tamamladı. Katılımcıların çalışmaya dahil edilme sürecini gösteren akış şeması Şekil.10'da görülmektedir.



Şekil 10. Çalışmanın Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin demografik özellikleri Tablo.17’de yer almaktadır.

**Tablo 17.** Katılımcıların demografik özellikleri

	<b>Grup 1 (NSAII) (n=22)</b>	<b>Grup 2 (Anti-TNF) (n=24)</b>	<b>AxSpA grubu (NSAII+Anti- TNF) (n=46)</b>	<b>Grup 3 (Kontrol) (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl) (ortalama±SS)</b>	36,00±7,05	37,36±5,77	36,68±6,41	35,72±6,96	0,779
<b>Kadın cinsiyet (%)</b>	44	32	38	28	0,465
<b>Erkek cinsiyet (%)</b>	56	68	62	72	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>) (ortalama±SS)</b>	27,68±5,05	26,69±3,65	27,19±4,39	26,45±4,01	0,642
<b>Eğitim durumu(%)</b>					<b>0,038</b>
İlkokul mezunu	16	32	24	16	
Ortaokul mezunu	20	16	18	8	
Lise mezunu	12	24	36	20	
Üniversite mezunu	4	28	22	56	
<b>Meslek grubu(%)</b>					0,537
Masa başı çalışan	32	24	28	24	
Ayakta çalışan	64	68	66	48	
İşsiz	4	8	6	3	
<b>Ek Hastalık(%)</b>	16	16	16	16	1,000
<b>Sigara kullanımı(%)</b>	60	52	56	40	0,363

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, NSAII: Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç  
Independent samples test, p<0,05

Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda erkek gönüllüler daha fazla idi (SpA grubunda %62 kontrol grubunda ise %72’si erkek). Bireylerin yaş ortalaması NSAII grubunda 36±7,05 yıl olup anti-TNF grubunda 37,36±5,77 yıl iken, kontrol grubunda değerlendirilen bireylerin yaş ortalaması ise 35,72±6,96 yıl idi. Üç grup yaş açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Bireylerin VKİ ortalaması NSAII grubunda 27,68±5,05 kg/m<sup>2</sup> olup anti-TNF grubunda 26,69±3,65 kg/ m<sup>2</sup> iken, kontrol grubuna ise 26,45±4,01 65 kg/ m<sup>2</sup>’ idi. Her üç grup arasında grubun VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grupların eğitim durumları kıyaslandığında kontrol grubunda üniversite mezunu olma oranı (%56) daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,038)

Gruplar arasında meslek grupları bakımından masa başı çalışan/ ayakta çalışan/ işsiz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda çoğunluğu ayakta çalışanlar oluşturmaktaydı.

Ek hastalık bulunma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ek hastalık olarak NSAII grubunda %16 (4 kişinin 1'inde hipertansiyon, 1'inde migren, 1'inde kronik venöz yetmezlik, 1'inde tiroid nodülü), anti-TNF grubunda %16 (4 kişinin 1'inde gastroözefageal reflü, 1'inde hipertansiyon, 1'inde astım, 1'inde alerji), Kontrol grubunda %16 oranında (4 kişinin 1'inde keratokonus, 1'inde böbrek taşı, 1'inde talasemi taşıyıcılığı, 1'inde demir eksikliği anemisi) ek hastalık olarak mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin hiçbirinde ek ilaç kullanımı yoktu.

Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda çoğunluğu sigara içen katılımcılar oluşturmaktaydı. (NSAII grubunda %60, anti-TNF grubunda %52, kontrol grubunda %40 oranında sigara kullanımı vardı.)

Kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında doğum yapma öyküsü yoktu, NSAII ve anti-TNF grubundaki kadınların hepsinde en az 1 doğum yapma öyküsü vardı; NSAII grubundaki kadınların % 27,3'ü 1 doğum yapmış, % 36,4'ü 2 doğum yapmış, % 27,3'ü 3 doğum yapmış, %9,1'i 4 doğum yapmış idi. Anti-TNF grubundaki kadınların % 25'i 1 doğum yapmış, % 50'si 2 doğum yapmış, % 12,5'i 3 doğum yapmış, % 12,5'i 4 doğum yapmış idi. Kontrol grubundaki kadınların % 26,3'ü 1 doğum yapmıştı, % 42,1'i 2 doğum yapmış, % 21,1'i 3 doğum yapmış, % 10,5'i 4 doğum yapmış idi. Doğum sayısı açısından gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu( $p=0,863$ ). Doğum şekilleri açısından incelendiklerinde NSAII grubundaki kadınların % 63,6'sı vajinal doğum, %18,2'si C/S, %18,2'si geçmişte hem vajinal doğum hem C/S geçirmişti. Anti-TNF grubundaki kadınların % 50'si vajinal doğum, %37,5'i C/S, %12,5'i geçmişte hem vajinal doğum hem C/S geçirmişti. Kontrol grubundaki kadınların % 57,9'u vajinal doğum, %26,3'ü C/S, %15,8'i geçmişte hem vajinal doğum hem C/S geçirmişti. Doğum şekilleri sayısı açısından gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,638$ ).



Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) ve anti-TNF grubundaki katılımcıların klinik özellikleri ve ASAS kriterlerinde sorgulanan özellikleri Tablo.18 ve Tablo.19’da yer almaktadır.

**Tablo 18.** NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların klinik özellikleri

	Grup 1 (NSAII) (n=22)	Grup 2 (Anti-TNF) (n=24)	AxSpA grubu (NSAII+Anti-TNF) (n=46)	p
Semptom süresi (ay) (ortalama±SS)	62,52±57,63	146,64±86,10	104,58±84,04	<b>0,000*</b>
Hastalık süresi (ay) (ortalama±SS)	36,72±52,19	95,96±80,03	66,34±73,26	<b>0,001*</b>
Geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü (%)	48	64	44	0,393
Düzenli egzersiz yapma (%)	20	28	24	0,741
Omurgaya yönelik travma öyküsü (%)	0	8	4	0,245

**Tablo 19.** NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların ASAS kriterlerinde sorgulanan özellikleri

	Grup 1 (NSAII) (n=22)	Grup 2 (Anti-TNF) (n=24)	AxSpA grubu (NSAII+Anti-TNF) (n=46)	p
İnflamatuvar bel ağrısı varlığı (%)	96	84	70	0,174
Artrit öyküsü (%)	4	20	12	0,095
Entezit öyküsü (%)	52	36	44	0,393
Üveit öyküsü (%)	8	24	16	0,123
Psöriazis öyküsü (%)	8	4	6	0,500
NSAII’ye iyi yanıt verme (%)	96	64	80	<b>0,005*</b>
HLA-B27 pozitifliği (%)	32	28	30	1,000
CRP artış öyküsü (%)	80	80	80	,637
ESR artış öyküsü (%)	48	52	50	1,000
<b>Aile öyküsü</b>				
Ailede AS varlığı (%)	48	48	48	0,050
Ailede PsA varlığı (%)	4	0	2	0,050

SS: Standart sapma  
Independent samples test, \*p<0,05

Bireylerin semptom süresi ortalaması NSAII grubunda  $62,52 \pm 57,63$  ay olup, anti-TNF grubunda  $146,64 \pm 86,10$  aydır. Hastalık süresi ortalaması ise NSAII grubunda  $36,72 \pm 52,19$  ay olup, anti-TNF grubunda  $95,96 \pm 80,03$  aydır. Hem semptom süresi ve hem de hastalık süresi ortalamaları açısından anti-TNF grubunun daha uzun sürelerle sahip olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ).

Geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü, düzenli egzersiz yapma, omurgaya yönelik travma öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,393$ ,  $p=0,741$ ,  $p=0,245$ ).

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) ve anti-TNF grubundaki katılımcıların hiçbirinde daktilit ya da İBH öyküsü yoktu. İnflamatuvar bel ağrısı varlığı, artrit öyküsü, entezit öyküsü, üveit öyküsü, psöriazis öyküsü, HLA-B27 pozitifliği, CRP ve ESR artış öyküsü açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) grubunun daha yüksek oranda (%96) NSAII'ye iyi yanıt verdiği görüldü ve bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,005$ ). Aile öyküsü karşılaştırıldığında NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların hiçbirinin ASAS kriterlerine göre aile öyküsünde üveit, ReA, İBH yoktu. Aile öyküsünde AS ve PsA varlığı bakımından her iki grup benzer bulundu.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) ve anti-TNF grubundaki katılımcıların laboratuvar, radyografik özelliklerinin ve hastalık aktivite ölçeklerine ait verileri Tablo.20'de yer almaktadır.

**Tablo 20.** NSAII ve anti-TNF grubundaki katılımcıların laboratuvar, radyografik özellikleri, hastalık aktivite ölçeklerine ait özellikleri

	<b>Grup 1 (NSAII) (n=22)</b>	<b>Grup 2 (Anti-TNF) (n=24)</b>	<b>AxSpA grubu (NSAII+Anti-TNF) (n=46)</b>	<b>p</b>
<b>CRP (mg/L) (Ortalama±SS)</b>	8,89±10,91	3,44±3,05	6,16±8,39	0,043
<b>ESR (mm/saat) (Ortalama±SS)</b>	13,44±11,26	6,68±4,82	10,06±9,23	<b>0,009*</b>
<b>Pelvis grafisi</b>				0,351
Non-radyografik Sİ (%)	12	20	16	
Radyografik Sİ (%)	88	80	84	
<b>Sakroiliak MRG</b>				0,472
Normal (%)	4	4	4	
Unilateral Sİ (%)	40	24	32	
Bilateral Sİ (%)	56	72	64	
<b>BASFI (Ortalama±SS)</b>	1,74±1,45	1,85±2,10	1,79±1,79	0,771
<b>BASDAI (Ortalama±SS)</b>	3,31±1,77	2,97±2,13	3,14±1,95	0,393
<b>BASMI (Ortalama±SS)</b>	0,80±1,00	0,64±1,22	0,72±1,11	0,359
<b>MASES (Ortalama±SS)</b>	2,56±2,29	1,72±2,48	2,14±2,40	0,102
<b>ASDAS-CRP (Ortalama±SS)</b>	2,46±0,90	1,88±0,78	2,17±0,89	<b>0,021*</b>

SS: Standart sapma, Sİ: sakroiliit, MRG: manyetik rezonans görüntüleme  
Independent samples test, \*p<0,05

C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ortalaması NSAII grubunda 8,89±10,91 mg/L olup, anti-TNF grubunda 3,44±3,05 mg/L idi, her iki grubun CRP düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,043). ESR düzeylerinin ortalaması NSAII grubunda 13,44±11,26 mm/saat olup, anti-TNF grubunda 6,68±4,82 mm/saat idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,009).

Hastaların pelvis AP grafileri modifiye New York kriterlerine göre derecelendirilerek bilateral evre 2 ve üzeri veya tek taraflı evre 3 ve üzeri sakroiliit varlığı “radyografik Sİ” olarak gruplandırıldı. Bu evrelerin altındaki grafiler ise “non-radyografik Sİ” olarak gruplandırıldı. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) ve anti-TNF gruplarında non-radyografik ve radyografik Sİ varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,351). Hastaların mevcut sakroiliak MRG görüntüleri T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve STIR sekanlarını içermekte olup kemik iliği ödemi/osteitis açısından değerlendirilmiştir. 3 mm kalınlıkta alınan kesitlerde; aynı

kesitte 2 farklı bölgede veya ardışık iki kesitte devam eden lezyon varlığı sakroiliit olarak yorumlandı. Sakroiliit saptanmayan hastaların MRG'si normal, MRG'de tek taraflı sakroiliiti olan hastalar unilateral Sİ, MRG'de iki taraflı sakroiliiti olan hastalar bilateral Sİ olarak gruplandırıldı. Sakroiliak MRG bulguları açısından NSAIİ ve anti-TNF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,472$ )

Hastalık aktivite ölçekleri içerisinde BASFI ortalaması NSAIİ grubunda  $1,74\pm 1,45$ , antiTNF grubunda  $1,85\pm 2,10$  olarak hesaplanırken, BASDAI ortalaması NSAIİ grubunda  $3,31\pm 1,77$ , antiTNF grubunda  $2,97\pm 2,13$  hesaplandı. BASMI ortalaması NSAIİ grubunda  $0,80\pm 1,00$  iken, antiTNF grubunda  $0,64\pm 1,22$  olarak hesaplandı. MASES ortalaması ise NSAIİ grubunda  $2,56\pm 2,29$  iken, antiTNF grubunda  $1,72\pm 2,48$  olarak hesaplandı. Hastalık aktivite ölçeklerinden BASDAI, BASMI, MASES ortalamaları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. ASDAS-CRP ortalaması NSAIİ grubunda  $2,46\pm 0,90$ , anti-TNF grubunda  $1,88\pm 0,78$  olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,021$ ).

Katılımcıların fCal, IL-17, IL-23, malondialdehit, glutasyon peroksidaz düzeyleri Tablo.21'de yer almaktadır.

**Tablo 21.** Katılımcıların fCal, IL-17, IL-23, malondialdehit, glutasyon peroksidaz düzeyleri

	Grup 1 (NSAIİ) (n=22)	Grup 2 (Anti-TNF) (n=24)	AxSpA grubu (NSAIİ+Anti-TNF) (n=46)	Grup 3 (Kontrol) (n=25)	p
fCal ( $\mu\text{g/g}$ ) (Ortalama $\pm$ SS)	95,08 $\pm$ 135,58	50,15 $\pm$ 64,52	72,62 $\pm$ 107,51	30,30 $\pm$ 29,03	0,050
IL-17 (pg/mL) (Ortalama $\pm$ SS)	17,88 $\pm$ 11,20	13,48 $\pm$ 5,06	15,68 $\pm$ 8,88	14,47 $\pm$ 8,72	0,443
IL-23 (pg/mL) (Ortalama $\pm$ SS)	31,86 $\pm$ 44,02	69,38 $\pm$ 41,56	50,62 $\pm$ 46,41	69,78 $\pm$ 44,88	<b>0,000*</b>
MDA (nmol/ mL) (Ortalama $\pm$ SS)	3,17 $\pm$ 2,15	3,03 $\pm$ 3,27	3,10 $\pm$ 2,75	3,17 $\pm$ 2,15	0,195
GPO (mIU/mL) (Ortalama $\pm$ SS)	107,52 $\pm$ 8,76	101,18 $\pm$ 13,21	104,35 $\pm$ 11,55	107,52 $\pm$ 8,76	0,066

SS: Standart sapma, fCal: Fekal kalprotektin, MDA: Malondialdehit, GPO: Glutasyon peroksidaz  
Independent samples test, \* $p<0,05$

Fekal kalprotektin düzeyi ortalamaları NSAII grubunda  $95,08 \pm 135,58 \mu\text{g/g}$  olup anti-TNF grubunda  $50,15 \pm 64,52 \mu\text{g/g}$ 'dir. IL-17 düzeyi ortalamaları NSAII grubunda  $17,88 \pm 11,20 \text{ pg/mL}$  olup, anti-TNF grubunda  $13,48 \pm 5,06 \text{ pg/mL}$ 'dir. IL-23 düzeyi ortalamaları NSAII grubunda  $31,86 \pm 44,02 \text{ pg/mL}$  olup, anti-TNF grubunda  $69,38 \pm 41,56 \text{ pg/mL}$ 'dir. Malondialdehit (MDA) düzeyi ortalamaları NSAII grubunda  $3,17 \pm 2,15 \text{ nmol/mL}$  olup, anti-TNF grubunda  $3,03 \pm 3,27 \text{ nmol/mL}$ 'dir. Glutasyon peroskidaz (GPO) düzeyi ortalamaları NSAII grubunda  $107,52 \pm 8,76 \text{ mIU/mL}$  olup, anti-TNF grubunda  $101,18 \pm 13,21 \text{ mIU/mL}$ 'dir. Fekal kalprotektin, IL-17, MDA ve GPO düzeylerinin ortalamaları her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biyokimyasal özellikler açısından sadece IL-23 düzeyi ortalamalarının her iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,000$ ).

Aksiyel spondiloartropati (AxSpA) grubunda fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeyleri ile yaş, VKİ, sigara kullanımı, semptom süresi, hastalık süresi, geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü arasındaki ilişki Tablo.22'de gösterilmiştir.

Fekal kalprotektin düzeyi ile yaş, VKİ, sigara kullanımı, semptom süresi, hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü ile negatif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,762$ ,  $p=0,000$ ).

IL-17 ve IL-23 ve GPO düzeyleri ile yaş, VKİ, sigara kullanımı, semptom süresi, hastalık süresi, geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Malondialdehit (MDA) düzeyi ile yaş, sigara kullanımı, semptom süresi, hastalık süresi, geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, VKİ ile negatif yönde zayıf bir ilişki mevcuttur ( $r=-0,253$ ,  $p=0,039$ ).

Aksiyel spondiloartropati (AxSpA) grubunda fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeyleri ile hastalık aktivite ölçekleri ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo.23'te gösterilmiştir.

Fekal kalprotektin düzeyi ile HLA-B27 pozitifliği ( $r=0,332$ ,  $p=0,024$ ) ve CRP düzeyi arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki ( $r=0,380$ ,  $p=0,009$ ) saptanırken, ESR düzeyi ve hastalık aktivite ölçekleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

IL-17 düzeyi ile BASDAI ( $r= 0,311$ ,  $p=0,035$ ) ve ASDAS-CRP ( $r= 0,377$ ,  $p=0,010$ ) arasında zayıf güçte bir ilişki varken, MASES ile pozitif yönde güçlü bir ilişki ( $r= 0,794$ ,  $p=0,000$ ) bulunmaktadır. IL-23 ve GPO düzeyleri ile hastalık aktivite ölçekleri ve laboratuvar bulguları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Malondialdehit (MDA) düzeyi ile laboratuvar bulguları arasında bir ilişki saptanmazken, MDA ve BASFI arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki ( $r= 0,355$ ,  $p=0,018$ ), BASDAI ile pozitif yönde orta derecede bir ilişki ( $r=0,452$ ,  $p=0,002$ ) vardır.

**Tablo 22.** AxSpA grubunda fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki

		fCal	IL-17	IL-23	MDA	GPO
Yaş	r	-0,015	-0,034	-0,060	0,101	-0,018
	p	0,901	0,778	0,620	0,416	0,884
VKİ	r	0,114	-0,097	0,038	<b>-0,253</b>	-0,041
	p	0,344	0,419	0,752	<b>0,039*</b>	0,736
Sigara kullanımı	r	0,095	0,078	-0,041	0,031	-0,064
	p	0,431	0,519	0,733	0,803	0,593
Semptom süresi	r	-0,203	0,048	0,157	0,057	-0,275
	p	0,176	0,753	0,297	0,712	0,064
Hastalık süresi	r	-0,123	-0,151	0,199	-0,050	-0,290
	p	0,417	0,317	0,185	0,746	0,050
Geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü	r	<b>-0,762</b>	0,040	0,097	0,213	0,082
	p	<b>0,000*</b>	0,790	0,520	0,164	0,589

Spearman, \* $p<0,005$

**Tablo 23.** AxSpA grubunda fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeyleri ile laboratuvar özellikleri ve hastalık aktivite ölçekleri arasındaki ilişki

		<b>fCal</b>	<b>IL-17</b>	<b>IL-23</b>	<b>MDA</b>	<b>GPO</b>
<b>HLA-B27</b>	r	<b>0,332</b>	0,006	0,110	-0,134	-0,076
	p	<b>0,024*</b>	0,971	0,467	0,384	0,617
<b>CRP</b>	r	<b>0,380</b>	0,230	-0,012	-0,071	-0,006
	p	<b>0,009*</b>	0,124	0,935	0,646	0,968
<b>ESR</b>	r	0,263	0,204	-0,104	-0,025	0,195
	p	0,078	0,173	0,491	0,871	0,194
<b>BASFI</b>	r	-0,006	0,185	-0,187	<b>0,355</b>	0,148
	p	0,966	0,217	0,214	<b>0,018*</b>	0,325
<b>BASDAI</b>	r	-0,037	<b>0,311</b>	-0,239	<b>0,452</b>	0,149
	p	0,805	<b>0,035*</b>	0,110	<b>0,002*</b>	0,323
<b>BASMI</b>	r	0,047	0,103	-0,251	-0,061	0,099
	p	0,757	0,498	0,092	0,696	0,511
<b>MASES</b>	r	0,068	<b>0,794</b>	-0,081	0,147	0,198
	p	0,652	<b>0,000*</b>	0,592	0,339	0,187
<b>ASDAS-CRP</b>	r	0,027	<b>0,377</b>	-0,265	0,313	0,251
	p	0,860	<b>0,010*</b>	0,075	0,038	0,093
<b>fCal</b>	r		-0,091	-0,115	-0,219	-0,009
	p		0,546	0,446	0,153	0,954
<b>IL-17</b>	r			0,019	0,174	0,236
	p			0,899	0,259	0,114
<b>IL-23</b>	r				-0,192	<b>-0,499</b>
	p				0,211	<b>0,000*</b>
<b>MDA</b>	r					0,142
	p					0,356

Spearman, \*p<0,005

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AxSpA hastalarında fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeylerinin sağlıklılarla karşılaştırılması, AxSpA hastalarında NSAII ve anti-TNF tedavi alanların fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeylerinin karşılaştırılması, AxSpA hastalarındaki fCal, IL-17, IL-23, MDA ve GPO düzeylerinin klinik, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 36,68±6,41 yıl olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (205). Ülkemizde AS'li hastalarda fCal ile hastalık aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada ortalama yaş 41 yıl olarak bulunmuştur (206).

Çalışmamızdaki hastaların yüzde 62'sini (yaklaşık 3'te 2'sini) erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Spondiloartropatilerin prototipi olan AS'de kadın/erkek oranı genellikle 1:2-3 iken nr-AxSpA için bu oran literatürde 1:1'e kadar düşmektedir (6,47). Bu çalışmadaki kadın/erkek oranı ile literatür bilgisi uyumlu niteliktedir. Ayrıca kontrol grubunun cinsiyet dağılımı diğer iki grup ile benzerdir.

Çalışmada katılımcıların demografik özellikleri arasında sadece eğitim durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu durumun kontrol grubunun ağırlıklı olarak Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi'ndeki personellerden oluşması nedeniyle olduğu düşünüldü.

Çalışmamızdaki hastaların %30'unda HLA-B27 pozitifliği. Literatürde HLA-B27 pozitifliğinin ırksal farklılık gösterebileceği bilinmektedir (45). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği %54,9 olarak tespit edilmiştir (206).

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) grubu ile anti-TNF grubu arasında semptom süresi ortalamaları arasında yaklaşık 7 yıl, hastalık süresi ortalamaları arasında ise yaklaşık 5 yıl fark olduğu görülmüştür. Tanıda gecikme süreleri NSAII grubu için ortalama 2 yıl, anti-TNF grubu için ise ortalama 4 yıl olarak saptanmıştır. Literatürde tanı konmasında 10 yıla varan bir gecikme olduğu ortaya konulmuş olup, bulgular literatürle uyumlu değerlendirilmiştir(2).



Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) grubunun CRP ve ESR ortalamaları anti-TNF grubundan daha yüksek bulunmakla birlikte yalnızca ESR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hastalık aktivite ölçekleri açısından gruplar değerlendirildiğinde NSAII grubunda daha yüksek olduğu gözlenirken gruplar arasında sadece ASDAS-CRP ortalamalarının farklı saptanmıştır.

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da NSAII grubunda fCal düzeyi anti-TNF grubuna göre daha yüksek, kontrol grubunda ise en düşük düzeyde bulunmuştur. Duran A ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada fCal düzeyi NSAII alan ve anti-TNF alan AS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (206). Bu çalışmada AxSpA grubunda fCal düzeyi yüksekliği literatürü destekler niteliktedir. Ayrıca NSAII grubundaki fCal düzeyinin anti-TNF grubuna göre daha yüksek olması hipotezimizi desteklemektedir. NSAII'lerin bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyerek geçirgen bağırsağa neden olmaktadır. Ankilozan spondilitli hastalarda ileokolonokopi ile gösterilen subklinik bağırsak inflamasyonu fCal düzeyleri ile korele bulunmuş olup fCal düzeyinin NSAII grubunda kontrol grubuna ve anti-TNF grubuna göre daha yüksek olması hastalığın yarattığı intestinal inflamasyona ek olarak NSAII tedavisinden kaynaklanan bir yükseklik olduğunu düşündürmektedir (162). Klinberg ve arkadaşlarının AS'li hastalarda fCal düzeyini 5 yıl boyunca takip ettikleri bir araştırmada fCal düzeyi yüksek gelen hastaları İBH açısından araştırılmak üzere ileokolonsokopiye yönlendirmeden önce 3 hafta süre ile kullandıkları NSAII tedavisini kesip fCal'in tekrar değerlendirmesi planlanmıştır. Sonuç olarak 3 haftalık NSAII'nin bırakılmasından sonra fCal düzeylerinde belirgin bir azalma saptanmıştır, hala yüksek fCal düzeyine sahip AS hastaları için İBH açısından ileri tetkike devam edilmiştir (207). Fekal kalprotektin düzeyine bakılan birçok çalışmada katılımcıların kullandıkları ilaçlar ve mevcut hastalıkları belirli bir düzeyde sınırlandırılmış olup AS gruplarında sulfosalazin, metotreksat, glukokortikoid, kombine NSAII ve anti-TNF kullanımı olduğu ve ayrıca fCal düzeyini etkilediği gösterilmiş proton pompa inhibitör kullanımına hiçbir çalışmada kısıtlılık getirilmediği görülmüştür. Bu çalışmada SpA tedavisi olarak NSAII monoterapisi ile anti-TNF monoterapisi alan hastaların dahil edilmesi, katılımcıların

ek ilaç ve diğer anti-romatizmal ilaçları kullanmaması fCal düzeyini etkileyen diğer faktörleri minimize etmeyi sağlamıştır.

Zheng H ve arkadaşlarının 2,4,6-trinitrobenzenesulfonik asit ile indüklenen deneysel kolitli ratların çalışmasında sulfosalazin ve plasebo ile tedavisi sonrasında alınan feçes örneklerinden mikrobiyaya değerlendirilmiş. Sulfosalazin ile tedavi edilen grupta kısa zincirli yağ asitleri ve laktik asit üreten bakterileri artırarak ve bakteri oranlarını dengeleyerek disbiyozisi düzenlediği gösterilmiştir. Sulfosalazinin ayrıca temel metabolik olayları artırdığı, oksidatif stresi azalttığı da kanıtlanmıştır (208). Çalışmamızda AxSpA grubunda fCal düzeyi ile geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü arasında negatif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu durum sulfosalazinin her ne kadar antimikrobiyal özellikleri olsa da mikrobiyataya katkı saunarak bağırsak inflamasyonunu azaltıcı etkisi olduğunu düşündürür niteliktedir (16).

HLA-B27 ve fCal ilişkisi ile ilgili literatürdeki bilgiler çelişkilidir. Martzkiez F ve arkadaşlarının AS hastalarında fCal düzeyini incelediği bir çalışmada fCal için 50 µg/g değeri cut-off olarak belirlenmiş ve fCal pozitif 16 AS hastasının HLA-B27 pozitiflik oranı fCal negatif 23 AS hastasına göre daha düşük bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (205). Duran A ve arkadaşlarının çalışmasında ise fCal pozitif 38 AS hastasının HLA-B27 pozitiflik oranı fCal negatif 13 AS hastasına göre yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur (206). Gill T ve arkadaşlarının HLA-B27 transgenik hayvan modellerinde kolon ve çekumdaki bağırsak inflamasyonuna IL-17/23, interferon, TNF, IL-1 düzeyleri ile bakılan çalışmasında HLA-B27 geni ile farklı bir patern üzerinden disbiyozis geliştirdikleri gösterilmiştir (209). HLA-B27 ilişkili anormal protein katlanmasının makrofajlarda IL-23 üretimini artırdığı, Th17 hücrelerinden IL17 salınımını artırıcı etkisi olduğu, dolaylı olarak bağırsak inflamasyonunu artırdığı düşünülmektedir (16). Bizim çalışmamızda da fCal düzeyi ile HLA-B27 pozitifliği arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmış olup klinik çalışmaların bazıları ile çelişkili olmasına rağmen literatürde mevcut olan bilgi ile uyumludur.

Literatürde ESH, CRP ve inflamasyonun diğer serum parametrelerindeki yüksekliğin mukozal inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığını güvenilir olarak

yansıtmadığı şeklinde bir görüş olup fCal'in muzokal inflamasyonu göstermede daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (210). Bizim çalışmamızda fCal ile ESR arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, CRP ile arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmıştır. Bu durumun CRP'nin inflamasyonda ESR'den daha sensitif ve spesifik olması nedeniyle, ilişki düzeyinin zayıf olmasının ise mukozal inflamasyon için fCal kadar spesifik bir tetkik olmaması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda fCal ile hastalık aktivite ölçekleri arasındaki herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu sonuç literatürdeki ağırlıklı bilgi ile çelişmektedir (206,211). Ankilozan spondilite fCal ile hastalık aktivitesi ilişkisinde değerlendirildiği araştırmalarda hastalık aktivitesine göre bir sınırlama getirilmemiş olup BASDAI ortalamaları çalışmamızdan daha yüksektir. Çalışmamıza son 3 ayda romatizmal tedavisinde değişiklik yapılmamış olan hastaları dahil etmemizin hastalık aktivitesi düşük hasta grubunu incelememize neden olduğu düşünülmüştür. Hem NSAII hem de AxSpA grubunun hastalık aktiviteleri düşük düzeyde saptanmıştır.

IL-17 düzeyi gruplar arasında benzer bulunmuş olup, IL-23 düzeyi anti-TNF grubunda NSAII ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. IL-17 düzeyinin gruplar arasında farklı olmamasının nedeni yine AxSpA hastalarının hastalık aktivitelerinin düşük olması olabilir. Milanez ve arkadaşlarının araştırmasında aktif AS'li hastalarda (ASDAS-CRP>2,1) IL17, 23 ve PGE2 düzeylerine bakılmış, anti-TNF tedavi ile bu düzeylerdeki değişiklikler incelenmiştir. IL-23 düzeyleri aktif AS grubunda; kontrol altındaki AS ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Anti-TNF tedavi sonrası; NSAII kullanımında belirgin azalma, PGE2 düzeyinde belirgin artış görülürken IL-17 ve 23 düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. PGE2, osteoblast farklılaşmasında önemli bir role sahip olup IL-17/23 yolağı üzerinden AS'deki yeni kemik oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir. Literatürdeki bu sonuç; NSAII'lerin Cox-2 inhibisyonu ile PGE2 üretimini azaltarak kemik ve tendon üzerindeki anabolik etkilerini kısıtlaması nedeniyle olabilir (209). Deveci ve arkadaşlarının AS'li hastaların 12 aylık NSAII kullanımı ile IL-23 düzeyleri incelenmiş ve IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte AS grubunun NSAII tedavisi ile daha da düştüğü gözlenmiştir

(213). Ayrıca anti-TNF tedavileri IL-1, IL-6 gibi sitokinler üzerinden etki mekanizmasına sahip oldukları, IL-17/23 yolağının AS'de daha farklı bir inflamatuvar mekanizma olması nedeniyle anti-TNF tedavi ile bu sitokin seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmemiş olabilir (148). Son zamanlarda IL17/23 yolağını hedefleyen sekukinumab tedavisinin AS'deki entezit oluşumunu daha başarılı inhibe ettiği gözlenmiştir (153). Çalışmamızda da IL-23 düzeyinin NSAI grubunda daha düşük olmasının nedeni altta yatan PGE2 üzerinden gösterdiği etki mekanizması olabilir, anti-TNF grubunda daha yüksek olmasının nedeni ise anti-TNF tedavinin IL-17/23 yolağına yeterince etki etmemiş olması olabilir.

Uğur M ve arkadaşlarının AS'li hastalarda IL-23 düzeyi ve hastalık aktivite ölçekleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada IL-23 ile BASDAI, BASFI, BASMI arasında ilişki gözlenmiştir (214). Bizim çalışmamızda ise IL-23 ile hastalık aktivite ölçekleri arasında ilişki saptanmazken IL-17 ile BASDAI, MASES, ASDAS-CRP arasında ilişki saptanmıştır.

IL 17/23 aksı entezal inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinler naif immün hücrelerin etkilenmesi ile entezis bölgelerinde inflamasyonun ortaya çıkmasına ve mezenkimal dokunun cevabı ile yeni kemik oluşumuna neden olmaktadır. IL-23 spesifik olarak entezal bölgelerdeki lenfositleri uyarak SpA'nın diğer klasik özelliklerinin olmayıp spesifik olarak entezal inflamasyonla giden formun ortaya çıkmasına neden olabilir (11). Özellikle entezit bölgelerin klinik değerlendirmesi olan MASES'in IL-17 düzeyi ile ilişkisi IL-17/23 yolağının entezal inflamasyondaki rolünü bize klinik olarak da göstermektedir.

İntestinal immün sistemde doğal lenfoid hücrelerden ILC3'ün intestinal bariyerlerin tamirinde, kommensal mikrobiyotaya karşı toleransın gelişmesinde önemli rolleri mevcuttur (15). ICL3 hücrelerinin AS hastalarının bağırsağında daha fazla yoğunlukta olduğu ve bu hücreler tarafından yüksek miktarda IL17/23 sekrete ettiği gösterilmiştir. Yine bu yolağın etkilenmesi ile disbiyozisin ortaya çıktığı literatürde belirtilmiştir (16). Çalışmamızda IL-17/23 ile fCal düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olup IL-17/23'ün bağırsaktaki subklinik inflamasyona katkısı gösterilememiştir. IL23'ün Th17 hücreleri üzerindeki IL-23R bağlanarak IL-17 sekresyonunu artırdığı bilinmektedir (201). Ancak; bunun klinik yansıması olarak

çalışmamızda IL-17 ve IL23 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş olup herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde AS'li hastalardaki oksidan ve antioksidan enzim düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Stanek A ve arkadaşlarının 16 AS'li ve 16 sağlıklı kişide yaptığı çalışmada antioksidan enzimler olan superoksit dismutaz (SOD) ve izoenzimleri, katalaz, GPO, glutatyon transferaz ve ayrıca MDA düzeyleri incelenmiş, antioksidan enzimlerde anlamlı düşüklük, MDA'da ise anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (215). Özgeçmen S ve arkadaşlarının 15 aktif AS'li, 15 inaktif AS'li ve 16 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada katalaz, SOD, MDA, nitrit, nitrat ve nitrik oksit düzeyleri incelenmiş, üç grup arasında anlamlı fark saptanmamış olup hastalık aktivitesi ile ilişki gözlenmemiştir (216). Karakoç M ve arkadaşlarının 50 AS hastası ve 26 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada ise total oksidan statü (TOS) ve total antioksidan statüsü (TAS) biyokimyasal olarak ölçülmüş, TOS'un AS grubunda anlamlı düzeyde yüksek, TAS'ın ise anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. TOS ve TAS; hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkili bulunmamıştır (217). Bizim çalışmamızda ise antioksidan belirteç olan GPO ve oksidan belirteç olan MDA düzeyleri NSAI, anti-TNF ve kontrol grubunda farklılık göstermemiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık aktivitelerinin düşük olması nedeniyle olabilir. Hastalık aktivite ölçeklerinden BASFI ve BASDAI ile MDA arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmış olup hastalık aktivitesinin artması ile oksidan düzeyin artması şeklinde bir ilişkinin varlığı literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumludur. Malondialdehit ile VKİ arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış fakat bu durum klinik bilgimiz ile uyumlu bulunmamıştır. IL-23 ile GPO arasında negatif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmış olup proinflamatuvar bir sitokin olan IL-23 ile antioksidan bir belirteç olan GPO arasında negatif yönde bir ilişkinin olması klinik bilgimiz ile uyumludur.

Sonuç olarak; bu çalışma AxSpA'lı hastalarda fCal, IL17/23, MDA ve GPO düzeylerinin laboratuvar, klinik ve hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkilerini gösteren sınırlı sayıdaki araştırmayı destekler nitelikte olup NSAI ve anti-TNF tedavilerinin bu parametreler üzerine etkisini ayrı ayrı incelemesi nedeniyle literatüre katkıda bulunmuştur. Ayrıca bu değerlerin birbiri ile ilişkisini irdeleyen tek çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır. Ancak bu çalışmadan elde edilen sonuçlar,

fCal, IL17/23, MDA ve GPO'nun AxSpA patogenezindeki rolünü aydınlatma konusunda yeterli değildir. Bu ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için bu çalışmanın kısıtlılıklarının dikkate alındığı daha fazla sayıda ve farklı dizaynda araştırmalara ihtiyaç vardır.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

1. Örneklem olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi FTR Romatoloji İzlem polikliniğinde hastaların alınmış olması nedeniyle sonuçlar tüm AS'li bireylere genellenemez.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık aktivite düzeylerinin düşük olması bazı düzeyler ile hastalık aktivite ölçeklerinin ilişkisinin ortaya konulamaması nedeniyle kısıtlılık olarak düşünülmüştür.
3. Biyokimyasal belirteçlerden sadece iki adet değil, oksidan ve antioksidan durum için birden fazla belirtecin kullanılması ilişkisinin ortaya konulmasına katkı sağlayabilirdi.
4. NSAII'lerin ve anti-TNF'lerin etkileri ortak grup etkisi olarak düşünülmüştür. Çalışmadaki hasta sayısının az olmasında dolaylı NSAII ve anti-TNF grupları içerisinde kullandıkları ilaçlar gruplandırılarak alt grup analizi yapılmamıştır. Fakat hasta sayısı daha çok olsaydı kullanılan NSAII veya anti-TNF'lerin de gruplanması ile daha spesifik etkilerinin araştırılması mümkün olabilirdi.
5. Kesitsel bir çalışma yürütülmüş olup ilişkisinin daha net ortaya konulması için tekrarlı ölçümün yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Çalışmanın Güçlü Yanları**

1. Fekal kalprotektin düzeyi üzerinden güç analizi yapılmış olması
2. Kontrol grubunun olması
3. Fekal kalprotektin düzeyini etkileyebilecek ek hastalık/ilaa, diğer romatizmal hastalık varlığının/ilaa kullanımı olmaması
4. Grupların demografik, klinik, radyografik özelliklerinin çoğunlukla benzer olması

## 6. SONUÇLAR

1. NSAIİ grubunda fCal düzeyi anti-TNF grubuna göre daha yüksek, kontrol grubunda ise en düşük düzeyde bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
2. Anti-TNF grubunda NSAIİ grubuna göre IL-23 düzeyi daha yüksektir, kontrol grubunun IL-23 düzeyi ile benzerdir.
3. IL-17, MDA ve GPO düzeyleri için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
4. AxSpA grubunda geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü ile fCal düzeyi arasında negatif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır.
5. AxSpA grubunda HLA-B27 pozitifliği ile fCal düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır.
6. AxSpA grubunda CRP ile fCal düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır.
7. fCal ile hastalık aktivite ölçekleri arasında ilişki saptanmamıştır.
8. IL-17 ile BASDAI, ASDAS-CRP arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanırken, MASES ile arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır.
9. IL-23 ile hastalık aktivite ölçekleri arasında ilişki saptanmamıştır.
10. MDA ile BASFI ve BASDAI arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmıştır.
11. fCal, IL-17/23, MDA ve GPO arasındaki ilişki incelendiğinde sadece IL-23 ile GPO arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış, diğer düzeylerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

## ÖZET

**Amaç:** Aksiyel Spondiloartropati (AxSpA) tanılı non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAII) veya anti-TNF kullanan hasta grubu ile kontrol grubunda fekal kalprotektin (fCal), serum IL-17/23, malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroskidaz (GPO) düzeylerinin karşılaştırılması ve AxSpA grubunda fCal, serum IL-17/23, MDA ve GPO düzeylerinin demografik, laboratuvar, klinik özellikler, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya toplam 75 kişi dahil edildi. NSAII grubuna 25 hasta, anti-TNF grubuna 25 hasta, kontrol grubuna 24 gönüllü katıldı. Çalışmaya katılan bireyler hastalık aktivite ölçekleri, ESH, CRP ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan bireylerin ELISA yöntemi ile gayta örneklerinden fCal, serum örneklerinden IL-17/23, spektrofotometrik yöntem ile MDA ve GPO düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** NSAII grubunda fCal düzeyi anti-TNF grubuna göre daha yüksek, kontrol grubunda ise en düşük düzeyde bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Anti-TNF grubunda NSAII grubuna göre IL-23 düzeyi daha yüksektir. IL-17, MDA ve GPO düzeyleri için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Geçmişte sulfosalazin kullanım öyküsü ile fCal düzeyi arasında negatif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır. HLA-B27 pozitifliği ile fCal düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. AxSpA grubunda CRP ile fCal düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. Fekal kalprotektin ile hastalık aktivite ölçekleri arasında ilişki saptanmamıştır. IL-17 ile BASDAI, ASDAS-CRP arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanırken, MASES ile arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır. IL-23 ile hastalık aktivite ölçekleri arasında ilişki saptanmamıştır. MDA ile BASFI ve BASDAI arasında pozitif yönde zayıf güçte bir ilişki saptanmıştır. Sadece IL-23 ile GPO arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmış, diğer düzeylerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

**Sonuç:** NSAII grubunda fCal düzeyi anti-TNF grubuna göre daha yüksektir. Anti-TNF grubunda NSAII grubuna göre IL-23 düzeyi daha yüksektir. IL-17 ile



BASDAI, ASDAS-CRP, MASES arasında; MDA ile BASFI ve BASDAI anlamlı ilişki saptanmıştır. Sadece IL-23 ile GPO arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır. AxSpA'lı hastalarda fCal, IL17/23, MDA ve GPO'yu inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Aksiyel spondiloartropati, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç, anti-TNF, fekal kalprotektin, IL17, IL23, malondialdehit, glutatyon peroksidaz



## ABSTRACT

**Object:** The aim of this study was to compare the levels of faecal calprotectin (fCal), serum IL-17/23, malondialdehyde (MDA), and glutathione peroxidase (GPO) between the Axial Spondyloarthritis (axSpA) patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or anti-TNF and control group; to evaluate the correlation of fCal, IL-17/23, MDA, GPO and demographic, laboratory, clinical parameters, disease activity scales.

**Method:** This was a cross-sectional study. 75 people were included in the study. There were 25 participants in each group (NSAID, anti-TNF and control). They have been evaluated by disease activity scales, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C-Reactive Protein (CRP). The levels of fCal from stool samples and IL-17/23 from serum samples were measured by using ELISA. The levels of MDA and GPO from serum samples were measured by using spectrophotometric method.

**Results:** Although no statistical significant correlation was determined, the fCal levels in anti-TNF group were higher than NSAID group, the fCal levels in control group were the lowest between groups. The IL-23 levels in anti-TNF group were higher than NSAID group. The IL-17, MDA and GPO levels were similar between groups. The fCal levels were negatively correlated with the history of sulfasalazine intake. The fCal levels were positively correlated with the HLA-B27 and CRP. The fCal and IL-23 levels were not correlated with disease activity scales. While there was a weakly positive correlation between IL-17 and BASDAI, ASDAS-CRP, the correlation between IL-17 and MASES was strongly positive. The MDA levels were positively correlated with BASFI and BASDAI. No significant correlation was determined between the fCal, IL-17/23, MDA and GPO except that the IL-23 were negatively correlated with GPO.

**Conclusion:** The present study showed that the AxSpA patients treated with NSAID have higher fCal compared to the patients treated with anti-TNF. The AxSpA patients treated with anti-TNF have higher IL-23 compared to the patients treated with NSAID. A significant correlation was found between IL-17 and BASDAI, ASDAS-CRP, MASES also MDA and BASFI, BASDAI. The IL-23 were

negatively correlated with GPO. Further studies are necessary to investigate the correlation between these parameters in patients with AxSpA.

**Key Words:** Axial spondyloarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-TNF, faecal calprotectin, IL-17, IL-23, malondialdehyde, glutathione peroxidase



## KAYNAKLAR

1. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2nd edition 2015.
2. Feldtkeller E., et al., "Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis.," *Rheumatol. Int.* 2003; 23(2): 61–6.
3. Gerdan V., et al., "Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis.," *J. Rheumatol.* 2012;39(10): 1996–9.
4. *Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics.* 2015;8(1):24-31
5. Rudwaleit M., et al., "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): clasification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.," *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68(6): 777–83.
6. Wallis, D., et al. (2013). "Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases?" *J Rheumatol* 40(12): 2038-2041.
7. Huang J et al. "Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis." *Dis Markers.* 2017;2017:7574147. doi: 10.1155/2017/7574147. Epub 2017 May 24.
8. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology.* 1989;96(2):339-44.
9. Gorman JD. Spondiloartropatiler. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Çeviri Editörü: Arasıl T. *Current Romatoloji Tanı ve Tedavi.* 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 2006; 157-69.
10. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. *Calprotectin and spondyloarthritis.* Taylor & Francis; 2017.

11. Simioni, J., et al. (2019). "Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis." *Arch Med Res* 50(1): 41-46.
12. Ghoreschi, K., et al., T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease. *Trends Immunol*, 2011. 32(9): p. 395-401.
13. Parham, C., et al., A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*, 2002. 168(11): p. 5699-708.
14. Simone, D., et al. (2018). "Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis." *Rheumatology (Oxford)* 57(suppl\_6): vi4-vi9.
15. Yaman M, Karakuş R. İntestinal İmmün Sistemde Doğal Lenfoid Hücreler ve İzole Lenfoid Odakların Oluşumu. Karakuş R, editör. *Mikrobiyota İmmünolojisi*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.83-8.
16. Babaie, F., et al. (2018). "The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates." *Immunol Lett* 196: 52-62.
17. Ciccia, F., et al. (2009). "Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis." *Arthritis Rheum* 60(4): 955-965.
18. Ozgocmen, S., et al. (2004). "Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis." *Rheumatol Int* 24(2): 80-83.
19. Schett G., et al., Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 21; 13(12): 731-41.
20. Özgöçmen S., "Eski çağlarda spondiloartropatiler, Hochberg Romatoloji(çeviri), çeviri ed: Arasıl T. Hochberg 4.baskı. Veri medikal Yayıncılık, İstanbul., " 2011; 1099-101.
21. Şenel K., Baykal T., "Hastalığın tarihsel yönünü de içeren spondiloartropati Kavramına Giriş, Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler (çeviri), çeviri ed: özgöçmen S.1. baskı, İstanbul., " Veri medikal Yayıncılık, 2008:1-6.

22. Raychaudhuri, S. P. and A. Deodhar (2014). "The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis." *J Autoimmun* 48-49: 128-133.
23. Dougados M., et al., "The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.," *Arthritis Rheum.* 1991; 34(10): 1218-27.
24. Rudwaleit M., et al., "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.," *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6), 777–83.
25. Benjamin M, McGonagle D., " The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites.," *J Anat.* 2001; 199(5): 503-26.
26. Francois RJ., et al., " Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis.," *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2011-24.
27. Francois RJ., "Axial pathology in in ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 997.
28. Lehtine A., et al., "Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *M.Clin Exp Rheumatol.*," 1994; 12(2): 143-8.
29. Schett G., et al., Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 21; 13(12): 731-41.
30. Sivrioglu K., "Kısım 9 Spondiloartropatiler, Kelley Romatoloji(çeviri).çeviri ed:Arasıl T. *Güneş kitapevi*, Ankara." 2006: 1125-41.
31. Lories RJU., et al., "Progress in spondylarthrititis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis.," *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11(2): 221.
32. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2007;3(25):20-9.
33. Rudwaleit M., et al., "How to diagnose axial spondyloarthritis early.," *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63(5): 535–43.

34. Falkenbach A., et al., Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study., ” *J Rheumatol.* 2003; 30(10): 2186-92.
35. Brown MA., et al., “HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom., ”. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55(4):268-70.
36. Robinson WP., et al., “HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients.,” *Arthritis Rheum.* 1989; 32(9): 1135-41.
37. Ricci-Vitiani L., et al., “MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. ” *J Rheumatol.* 2000; 27(9): 2193-7
38. van der Linden S. and van der Heijde D., “Ankylosing spondylitis. Clinical features.,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*,1998; 24(4): 663–76.
39. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
40. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57(2):85-9.
41. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10)1218-27.
42. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term ‘non-radiographic axial spondyloarthritis’ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):791-4.
43. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatology.* 2006;54(8):2665-73.

44. West S. Musculoskeletal signs and symptoms B. Poliarticular Joint Disease, in Primer on the Rheumatic Diseases, J.H. Klippel, et al., Editors. 2008, Springer Science+Business Media, LLC 47-57.
45. Reveille JD., et al., “HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies.,” *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13(4): 265–72.
46. van der Linden SM., et al., “The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals.A comparison of relatives of spondylitis patients with the generalpopulation.,” *Arthritis Rheum.* 1984; 27(3): 241–249.
47. Yenil O., et al., “Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years.,” *Z Rheumatol* 1977; 36: 294-8.
48. Sampaio-Barros PD., et al., “ Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in Brazilian population of 147 patients. ” *J Rheumatol.* 2001. 28(3): 560-5.
49. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1823-8.
50. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, Van der Horst-Bruinsma, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1396-1400.
51. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004;31(9):1775-8.
52. Fallahi S, Mahmoudi M, Nicknam MH, Gharibdoost F, Farhadi E, Saei A, et al. Effect of HLA-B\*27 and its subtypes on clinical manifestations and severity of ankylosing spondylitis in Iranian patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013;12(4):321-30.
53. Gür A., Tahtasız M., “Ankylosing spondylitin patogenezi. Ankylosing spondylit ve spondiloartropatiler(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. 1. Baskı., ” *Veri medikal Yayıncılık, İstanbul*, 2008; 1-6.



54. Gran JT, Husby G. Epidemiology of Ankylosing Spondylitis In: Hochberg M, Silman A., Smolen JS, Weinblat ME, Weisman M, eds. Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003:1153- 9.
55. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(4):265-72.
56. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. [Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years.] *Z Rheumatol* 36(9- 10):294-8.
57. MacLean IL, Iqball S, Woo P, Keat AC, Hughes RA, Kingsley GH, et al. HLAB27 subtypes in the spondyloarthropathies. *Clin Exp Immunol* 1993;91(2):214- 9.
58. Nicknam MH, Mahmoudi M, Amirzargar AA, Ganjalikhani Hakemi M, Khosravi F, Jamshidi AR, et al. Determination of HLA-B27 subtypes in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7(1):19-24.
59. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995;45(3):169-76.
60. Gonzalez-Roces S, Alvarez M V, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, et al. HLAB27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997;49(2):116-23.
61. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLAB27 alleles. *Tissue Antigens* 1999;53(3):237-43.
62. García F, Rognan D, Lamas JR, Marina A, López de Castro JA. An HLA-B27 polymorphism (B\*2710) that is critical for T-cell recognition has limited effects on peptide specificity. *Tissue Antigens* 1998;51(1):1-9.
63. García-Fernández S, Gonzalez S, Miña Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, LópezVazquez A, et al. New insights regarding HLA-B27 diversity in the Asian population. *Tissue Antigens* 2001;58(4):259-62.

64. Djouadi K, Nedelec B, Tamouza R, Genin E, Ramasawmy R, Charron D, et al. Interleukin 1 gene cluster polymorphisms in multiplex families with spondyloarthropathies. *Cytokine* 2001;13(2):98-103.
65. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
66. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Mod Rheumatol* 2017;27(2):198-209.
67. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, Goldberg AL. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a “molecular ruler” mechanism. *Proc. Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(47):17107-12.
68. Choi CB, Kim TH, Jun JB, Lee HS, Shim SC, Lee B, et al. ARTS1 polymorphisms are associated with ankylosing spondylitis in Koreans. *Ann Rheum Dis* 2010;69:582-4.
69. Tsui FWL, Haroon N, Reveille JD, Rahman P, Chiu B, Tsui HW, et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):733-6.
70. York IA, Chang S-C, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8–9 residues. *Nat Immunol* 2002;3(12):1177-84.
71. Pham T., “Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what’s new? ” *Joint Bone Spine.* 2008; 75(6): 656-60.
72. Adamopoulos IE, Tessmer M, Chao CC, Adda S, Gorman D, Petro M, et al. IL- 23 Is Critical for Induction of Arthritis, Osteoclast Formation, and Maintenance of Bone Mass. *J Immunol* 2011;187(2):951-9.
73. Arasil T., Ankilozan spondilit. “Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, ed: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Güneş Kitabevi, Ankara.” 2000. 1577-91.

74. Tosun M., “Ankilozan Spondilitin klinik özellikleri.Hochberg Romatoloji(çeviri) çeviri ed:Arasıl T. Hochberg.4. Baskı., ” Veri medikal Yayıncılık, İstanbul, 2011; 1108-14.
75. Bollow M., et al., “Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging., ” Ann. Rheum. Dis. 2000; 59: 135-40.
76. Balint PV., et al., “Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy.,” Ann. Rheum. Dis. 2002; 61(10): 905–10.
77. Gensler LS., et al., “Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort., ” Ann. Rheum. Dis. 2008; 67(2): 233-7.
78. Heuft-Dorenbosch L., et al., “Assesment of enthesitis in ankylosing spondylitis., ” Ann. Rheum. Dis.2003; 62: 127-32.
79. Maksymowych WP., “Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging.,” Arthritis Res. Ther. 2009; 11(3): 222.
80. Uğur M., “Ankilozan spondilitin Klinik Yönleri. çeviri ed: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. 1. Baskı., ” Veri medikal Yayıncılık, İstanbul. 2008; 145-53.
81. Gladman D. D., “Clinical aspects of the spondyloarthropathies.,” Am. J.Med. Sci. 1998; 316(4): 234–8.
82. van der Linden S. and van der Heijde D., “Ankylosing spondylitis. Clinical features.,” Rheum. Dis. Clin. North Am.,1998; 24(4): 663–76.
83. Lories RJ., et al., “Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis., ” J Clin Invest. 2005; 115(6): 1571-9.
84. Kallgren JH., et al., “The epidemiology of chronic rheumatism., ” Oxford, England. Blackwell Scientific Publications 1963; 1:326-7.

85. Brewerton DA. "A reappraisal of rheumatic disease and immunogenetics., " *Lancet*. 1984; 2:799-802.
86. Cooper C., et al., "Fracture risk in patient with ankylosing spondylitis: a population based study., " *J Rheumatol*. 1994; 21(10): 1877-82.
87. Graham B., Van petegham Pk., "Fractures of the spine ankylosing spondylitis.Diagnosis, treatment and complications., " *Spine*. 1989; 14(8): 803-7.
88. Turan Y., Duruöz MT. "Ankilozan Spondilit Hastalığında Osteoporoz. Osteoporoz Dünyasından., " 2007; 13(4): 83-6.
89. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839–42.
90. Reveille J. Spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology* 2011:1099-1204.
91. Maksymowych wp., et al., "Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis., " *Ann. Rheum. Dis*.1995; 54: 128-30.
92. Zeboulon N., et al., "Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review.," *Ann. Rheum. Dis*. 2008; 67(7): 955–9.
93. Essers I., et al., "Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study.," *Ann. Rheum. Dis*.2014; 1–7.
94. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:557–63.
95. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69:579–81.
96. Quismorio Jr. FP., "Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis., " *Curr Opin Pulm Med*.2006; 12(5): 342-5.

97. Rosenow EC, et al., "Pleuropulmonary manifestation of ankylosing spondylitis.," *Mayo clin Proc.* 1977; 52: 641-9.
98. Boushea DK., "Sundstrom WR. "The Pleuropulmonary manifestation of ankylosing spondylitis.," *Semin Arthritis Rheum.* 1989; 18:277-81.
99. Aaverns HL., et al., "Smoking and outcome in ankylosing spondylitis.," *Scand J Rheumatol.* 1996; 25: 138-42.
100. Berdal G., et al., "Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study.," *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(1): 19.
101. Ozgoçmen S., et al., "İncidence of varicoseles in patients with Ankylosing spondylitis evaluated by physical examination and color duplex sonography.," *Urology.* 2002; 59: 919-22.
102. Pirildar T., et al., "Sexual function in ankylosing spondylitis: a study of 65 men.," *J Urol.* 2004; 171: 1598-600.
103. Fox MW, et al., "Neurological complication of ankylosing spondylitis.," *J Neurosurg.* 1993; 78(6): 871-8.
104. Kabasakal Y., "Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. Türkiye Klinikleri.," *J İnt Med Sci.*2007; 3: 20-9.
105. Khan M. Ankylosing Spondylitis. In: Klippel JH, ed. *Primer on Rheumatic Diseases.* Arthritis Foundation, Atlanta, 1997:189-193.
106. Göksoy T., "Ankilozan spondilit. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve tedavisi.," *Yüce Dağıtım, İstanbul.* 2002: 622-36.
107. Calin A., "Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.*1975; 34: 244-8.
108. Khan MA., "Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheumatology.* 2<sup>nd</sup> edition. Ed: Klippel JH, Dieppe PA London: Mosby-wolfe." 1988; 16:1-10.
109. Polley HF. Slocumb CH. "Rheumatoid spondylitis: a stdy of 1035 cases.," *ann intern Med.* 1974; 26: 240-9.

110. Mackay K., et al., "The Bath Ankylosing spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment," *Arthritis Rheum.*1998; 41: 2263-70.
111. Linden S, Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris E, eds.*Kelley's Text Book of Rheumatology*, 2005:1125-41.
112. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):697-735.
113. Hanly JG, Mitchell MJ, Barnes DC, MacMillan L. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 1994;21(11):2088-95.
114. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 1998;27(6):311-320.
115. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1039-
116. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19(1):51-7.
117. Unlü E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007;34(1):110-6.
118. D'Agostino MA., et al., "Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler; a cross-sectional study," *Arthritis Rheum.* 2003 48(2): 523-7.
119. Kellgren JH., "Diagnostic criteria for population studies," *Bull. Rheum. Dis.* 1962; 3: 291-2.

120. Gofton J. P., et al., "Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population.," *Ann. Rheum. Dis.* 1966; 25(6): 525–7.
121. Bennett PH., Burch TA., "Population Studies of the Rheumatic Diseases., " Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968; 456-7.
122. Amor B., et al., "Criteria of the classification of spondyloarthropathies., " *Rev Rhum Mal Osteoarthric.* 1990; 57: 85-9.
123. Özgöçmen S., "Tanı ve sınıflama Kriterleri Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler.(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. 1. baskı., " Veri medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008; 132-44.
124. Dougados M., et al., "The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of Spondyloarthropathy., " *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27.
125. Rudwaleit M., et al., "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4) 1000–8.
126. Mau W., et al., "Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup., " *J Rheumatol*, 1988; 15(7): 1109–14.
127. Said-Nahal R., et al., "The familial form of spondylarthropathy: A clinical study of 115 multiplex families.," *Arthritis Rheum.* 2000; 43(6): 1356–65.
128. Sieper J., et al., "Concepts and epidemiology of spondyloarthritis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2006; 20(3): 401–17.
129. Bennett AN., et al., "Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years.," *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11): 3413-18.
130. Rudwaleit M., et al., "The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort.," *Arthritis Rheum.* 2009; 60(3): 717–27.

131. M. Rudwaleit, et al., "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1000–8.
132. Rudwaleit M., et al., "Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63(50): 665–70.
133. Rudwaleit M., et al., "Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria.," *Arthritis Rheum.* 2006; 54(2): 569–78.
134. Sieper J., et al., "New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).," *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6): 784–8.
135. Rudwaleit M., et al., "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.," *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68(6): 770–6.
136. Sieper J., et al., "Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease?," *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3): 543–51.
137. Sampaio-Barros PD., et al., "Undifferentiated spondyloarthropathies: A 2- year follow-up study.," *Clin. Rheumatol.* 2001; 20(3): 201–6.
138. Sampaio-Barros PD., et al., "Undifferentiated spondyloarthritis: A longterm followup.," *J. Rheumatol.* 2010; 37(6): 1195–99.
139. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91
140. Jenkinson TR, et al., " Defining spinal mobility in Ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS Metrology Index., " *J Rheumatol* 1994; 21(9):1694-8.



141. Haywood KL., et al., "Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness.," *Rheumatology(Oxford)* 2004; 43(6): 750-7.
142. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van ve Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
143. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(7):47.
144. Moore RA., et al., "Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk.," *BMC Musculoskelet Disord.* 2007; 8: 73.
145. Davis JC., "Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology Lippincott Williams and Wilkins P. ed: Koopman WJ, Moreland LW.," 2005; 1319-33.
146. Duruöz MT., Turan Y., "Tedavi. Ankilozan spondilit ve sponiloartropatiler(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. 1. Baskı., " Veri medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008; 154-86.
147. Van Denderen JC., et al., "Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis.," *Ann rheum Dis.*2005; 64: 1761-4.
148. Gorman JD., Davis JC Jr., "Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha.," *N Engl J Med*, 2002; 346(18): 1349-56.
149. Braun J., et al., "First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis.," *Ann Rheum Dis.*2006; 65(3): 316-20.
150. Keat A., et al., "BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report for a working party of the Biritish Society for Rheumatology.," *Rheumatology(Oxford).* 2005; 44(7): 939-47.
151. Toussirot E., Wendling D. " Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis.," *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 340-5.

152. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 296-8.
153. Wei JC, Baeten D, Sieper J, Deodhar A, Bhosekar V, Martin R, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies. *Int J Rheum Dis* 2017;20(5):589-96.
154. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with antitumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447–51.
155. Pécourneau V., et al., Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018; 99(2): 383-9.
156. Gunay SM., et al., The effects of balance and postural stability exercises on spa based rehabilitation programme in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018; 31(2): 337-46.
157. Zão A., Cantista P., The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatology International* 2017; 37(12): 1979-90.
158. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-91.
159. Kabasakal Y., "Spondiloartritler. Gümüŝdiŝ G., Klinik Romatoloji El Kitabı. Ed: Dođanavŝargil E. ", Güven Kitabevi, zmir. 2003; 501-39.
160. Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(4): 537-49.
161. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2728-36.

162. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(1):89-96.
163. Soo Min Ahn, Yong-Gil Kim, Seung-Hyeon Bae, Doo-Ho Lim, Seokchan Hong, Sang Hyoung Park, Chang-Keun Lee, Bin Yoo, et al. Ileocolonosopic findings in patients with ankylosing spondylitis: a single center retrospective study. *Korean J Intern Med*. 2017 Sep; 32(5): 916–22.
164. Cuvelier C. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut* 1987; 28: 394-401.
165. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonosopic study. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(4):680-3.
166. Porzio V, Biasi G, Corrado A, De Santi M, Vindigni C, Viti S, et al. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(2):92-18.
167. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, D'Armiento FP, Astarita C, Mazzacca G, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(5):1241-6.
168. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):414-7.
169. Van Praet L, Jans L, Carron P, Jacques P, Glorieus E, Colman R, et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1186-9.
170. Fagerhol, M.K., I. Dale, and T. Anderson, Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *European Journal of Haematology*, 1980. 24(5): p. 393-8.

171. Steinbakk, M., et al., Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *The Lancet*, 1990. 336(8718): p. 763-5.
172. Johne, B., et al., Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*, 1997. 50(3): p. 113.
173. Korndörfer, I.P., F. Brueckner, and A. Skerra, The crystal structure of the human (S100A8/S100A9) 2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting  $\alpha$ -helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *Journal of molecular biology*, 2007. 370(5): p. 887-98.
174. Stříž, I. and I. Trebichavský, Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*, 2004. 53: p. 245-53.
175. Foell, D., et al., S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of leukocyte biology*, 2007. 81(1): p. 28-37.
176. Michetti, F., et al., The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of neurochemistry*, 2012. 120(5): p. 644-59.
177. Hsu, K., et al., Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *AntiInflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2009. 8(4): p. 290-305.
178. Cesaro, A., et al., An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis. *PloS one*, 2012. 7(9): p. e45478.
179. Pillay, S.N., J.R. Asplin, and F.L. Coe, Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1998. 275(2): p. F255- F261.
180. Kleinegger, C.L., D.C. Stoeckel, and Z.B. Kurago, A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surgery*,

- Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2001. 92(1): p. 62-7.
181. Hiratsuka, S., et al., Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature cell biology*, 2006. 8(12): p. 1369-75.
  182. Sinha, P., et al., Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of Immunology*, 2008. 181(7): p. 4666-75.
  183. Donato, R., et al., Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*, 2013. 13(1): p. 24-57.
  184. Kido, J.i., et al., Norepinephrine stimulates calprotectin expression in human monocytic cells. *Journal of periodontal research*, 2006. 41(3): p. 159-164.
  185. Arai, K., et al., S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. *Current cancer drug targets*, 2008. 8(4): p. 243-52.
  186. Pechkovsky, D., et al., Calprotectin (MRP8/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2000. 29(1): p. 27-33.
  187. Vogl, T., et al., MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*, 2004. 104(13): p. 4260- 8.
  188. Zaia, A., et al., Subversion of antimicrobial calprotectin (S100A8/S100A9 complex) in the cytoplasm of TR146 epithelial cells after invasion by *Listeria monocytogenes*. *Mucosal immunology*, 2009. 2(1): p. 43-53.
  189. Van Lent, P., et al., Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(12): p. 1750-8.
  190. van Lent, P.L., et al., S100A8 causes a shift toward expression of activatory Fcγ receptors on macrophages via toll- like receptor 4 and regulates Fcγ

- receptor expression in synovium during chronic experimental arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. 62(11): p. 3353-64.
191. Pouliot, P., et al., Myeloid-related proteins rapidly modulate macrophage nitric oxide production during innate immune response. *The Journal of Immunology*, 2008. 181(5): p. 3595-3601.
  192. Loser, K., et al., The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nature medicine*, 2010. 16(6): p. 713-7.
  193. Ehlermann, P., et al., Increased proinflammatory endothelial response to S100A8/A9 after preactivation through advanced glycation end products. *Cardiovascular diabetology*, 2006. 5(1): p. 6.
  194. Rector, C.L. and R.C. Murphy, Determination of leukotriene A4 stabilization by S100A8/A9 proteins using mass spectrometry. *Journal of lipid research*, 2009. 50(10): p. 2064-71.
  195. Seeliger, S., et al., Expression of calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 in inflammatory muscle diseases. *The American journal of pathology*, 2003. 163(3): p. 947-56.
  196. Viemann, D., et al., MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and-independent cell death program. *Blood*, 2007. 109(6): p. 2453-60.
  197. Farris, S.D., et al., Mechanisms of Urokinase Plasminogen Activator (uPA)-mediated Atherosclerosis ROLE OF THE uPA RECEPTOR AND S100A8/A9 PROTEINS. *Journal of Biological Chemistry*, 2011. 286(25): p. 22665-77.
  198. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and repair & Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Diseases of the immune system. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. 9th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2015.p.69-111 & p.185-264.
  199. Ghoreschi, K., et al., T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease. *Trends Immunol*, 2011. 32(9): p. 395-401.

200. Parham, C., et al., A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*, 2002. 168(11): p. 5699-708.
201. Suzuki, E., et al., The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*, 2014. 13(4-5): p. 496-502.
202. Zwiers, A., et al., Cutting edge: a variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces loss of microRNA regulation and enhanced protein production. *J Immunol*, 2012. 188(4): p. 1573-7.
203. Dahle LK, Hill EG, Holman RT. The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Arch Biochem Biophys*. 1962; 98: 253-261.
204. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967; 70: 158-169.
205. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, Weisman MH, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 29;14(6):R261. doi: 10.1186/ar4106.
206. Duran, A., et al., Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2016. 16(1): p. 71.
207. Klingberg, E., et al. (2017). "A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis." *Arthritis Res Ther* 19(1): 21.
208. Zheng, H., et al. (2017). "Modulation of Gut Microbiome Composition and Function in Experimental Colitis Treated with Sulfasalazine." *Front Microbiol* 8: 1703.
209. Gill, T., et al. (2019). "Novel Inter-omic Analysis Reveals Relationships Between Diverse Gut Microbiota and Host Immune Dysregulation in HLA-

- B27-Induced Experimental Spondyloarthritis." *Arthritis Rheumatol* 71(11): 1849-1857.
210. İpek S. İnflamatuar barsak hastalığında fekal kalprotektinin akut faz reaktanları ve endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonu ve hastalık şiddetine göre fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2016; 15 (1):5-10.
211. Olofsson, T., et al. (2019). "Elevated faecal calprotectin is linked to worse disease status in axial spondyloarthritis: results from the SPARTAKUS cohort." *Rheumatology (Oxford)* 58(7): 1176-1187.
212. Milanez, F. M., et al. (2016). "IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients." *Arthritis Res Ther* 18: 52.
213. Deveci, H., et al. (2019). "Serum Interleukin-23/17 Levels in Ankylosing Spondylitis Patients Treated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Prospective Cohort Study." *J Interferon Cytokine Res* 39(9): 572-576.
214. Ugur, M., et al. (2015). "Elevated serum interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis patients and the relationship with disease activity." *Nagoya J Med Sci* 77(4): 621-627.
215. Stanek, A., et al. (2010). "Decrease in antioxidant status of plasma and erythrocytes from patients with ankylosing spondylitis." *Clin Biochem* 43(6): 566-570.
216. Ozgocmen, S., et al. (2004). "Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis." *Rheumatol Int* 24(2): 80-83.
217. Karakoc, M., et al. (2007). "Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondilitis." *Rheumatol Int* 27(12): 1131-1134.



## EKLER

### EK-1. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)

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.

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

15. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

16. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

18. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

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

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

20. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10  
| |  
Kolay  Mümkün Değil

TOPLAM: I\_I\_I, I\_



## **EK-2. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)**

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

1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

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

**YOK 0** \_\_\_\_\_ **10 ÇOK ŞİDDETLİ**

6.Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

**0 yarım saat 1 saat 1,5 saat 2 saat veya daha fazlası**

**I I I I I**

**BASDAİ SKOR: .....**

5-6.sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

### EK-3. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)

	0	1	2
Tragus-duvar mesafesi	<15	15-30	>30cm
Lomber fleksiyon	>4	2-4	< 2cm
Servikal rotasyon	>70	20-70	<20°
Lomber lateral fleksiyon	>10	5-10	<5cm
İntermalleolar mesafe	>100	70-100	<70cm
TOPLAM SKOR:			

#### **EK-4. Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES)**

\*1.kostokondral sağ...../sol.....

\*7.kostokondral sağ...../sol.....

\*spina iliaka anterior superior sağ...../sol.....

\*krista iliaka sağ...../sol.....

\*spina iliaka posterior sağ...../sol.....

\*L5 prosesus spinosus

\*Aşil tendon proksimal insersio sağ...../sol.....

**MASES skoru toplamı:**



### EK-5. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-ASDAS CRP

<b>ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler:</b>
1.Total bel ağrısı (BASDAI soru 2)
2.Hasta global (geçen hafta boyunca spondilitiniz ortalama olarak ne kadar aktifti? (0-10 arası)
3.Periferik ağrı-şişlik (BASDAI soru 3)
4.Sabah tutukluğunun süresi (BASDAI soru 6)
5.CRP Mg/L olarak (veya ESR)
<b>ASDAS (CRP):</b> $0.121 \times \text{Total bel ağrısı} + 0.110 \times \text{Hasta Global} + 0.073 \times \text{Periferik ağrı-şişlik} + 0.058 \times \text{sabah sertliğinin süresi} + 0.579 \times \text{Ln (CRP +1)}$