

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ROMATOLOJİBİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
SERUM IL -17 VE
TNF-ALFA DÜZEYİ İLE
HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

KASIM 2018

TEŞEKKÜRLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimime başladığım günden beri her konuda bana destek olan, her sorunumla tek tek ilgilenen çözümler sunan, en zor anlarımda arkamda olan, bilgisini ve kişiliğini örnek aldığım Prof.Dr.Ender TERZİOĞLU'na

Dahili anabilim dalı öğretim üyelerine,

Bugünlere gelmemde en çok emeği geçen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime.

Hayattaki en büyük şansım eşim Mert AYDEMİR'e çok teşekkür ederim

Melek kızım MİLA'ya sevgilerimle..

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar	5
Tablolar	8
Özet	11
Abstract	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Spondiloartropati (SpA)	15
2.2. Ankilozan Spondilit	16
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	16
2.2.2. Epidemiyoloji	17
2.2.3. Etyoloji	18
2.2.4. Patogenez	19
2.2.5. Klinik Bulgular	20
2.2.6. Tanı Kriterleri	31
2.2.7. Tedavi	34
2.2.8. Prognoz	42
2.2.9. Ankilozan Spondilitte IL-17 Yolağı	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	46
4.1. İstatiksel Analiz	81
5. TARTIŞMA	83
6. KAYNAKLAR	90
7. EKLER	103

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ASA	5-Amino Salisilik Asit
ANA	Antinükleer Antikor
AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASAS	Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği
BASDAI	Ankilozan Spondilir Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
DEXA	Dual-Enerji X–Işını Absorbsiyometre
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
EULAR	Avrupa Romatizma Savaş Derneği
HLA-B27	İnsan Lökosit Antijeni-B27
HMEİ	Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
HRCT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
IFN	İnterferon
Ig	immünglobolin
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuar Barsak Hastalığı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Steroid Olmayan Antiinflamatuar İlaç
PsA	Psoriatik Artrit
ReA	Reaktif Artrit

RF	Romatoid Faktör
SLZ	Sulfasalazin
SpA	Spondiloartropati
TKR	Total Kalça Replasmanı
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TGF-β	Transforming Growth Faktör-β



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterleri	32
Şekil 2. IL-17 yolağı	42
Şekil 3. Çalışmaya Alınan Hasta Grupları	45
Şekil 4. AS Tanılı Hastaların Tedavi Şekillerine Göre Dağılımı	47
Şekil 5. AS Tanılı Hastaların Hastalık Aktivasyonu Dağılım Grafiği	63
Şekil 6. Roc Eğrisi	78



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. SpA'ların klasik ve günümüzdeki sınıflandırması	14
Tablo 2. New York kriterlerine göre sakroiliak eklemlerin evrelendirilmesi	27
Tablo 3. Ankilozan Spondilit seyrinde görülebilecek radyolojik Bulgular	29
Tablo 4. Roma tanı kriterleri (1961)	30
Tablo 5. New York tanı kriterleri (1966)	31
Tablo 6. Modifiye New York kriterleri (1984)	31
Tablo 7. Çalışma Gruplarının yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması	46
Tablo 8. Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 9. Konvansiyonel tedavi alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılması	49
Tablo 10. Anti TNF tedavisi alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılması	50
Tablo 11. Anti-TNF tedavisi alan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastaların karşılaştırılması	51
Tablo 12. Anti-TNF Tedavisine Başlama Zamanına Göre Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 13. Anti TNF Tedavisi Erken Başlanan Hastalar İle Konvansiyonel Tedavi Alan Hastalar	53
Tablo 14. Anti TNF Tedavisi Geç Başlanan Hastalar İle Konvansiyonel Tedavi Alan Hastalar	53
Tablo 15. Anti TNF Tedavisi Erken Başlanan Hastalar İle Anti TNF Tedavisi Geç Başlanan Hastalar	54
Tablo 16. Anti TNF tedavisi erken başlanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler	55
Tablo 17. Anti TNF Tedavisi Geç Başlanan Hastalar İle Sağlıklı Gönüllüler	55

Tablo 18. Anti-TNF Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında BASDAİ Puanları İle Bazı Değişkenlerin Korelasyonu	57
Tablo 19. Konvansiyonel Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında	57
Tablo 20. BASDAİ puanı ≥ 4 ile BASDAİ puanı < 4 olan AS Tanılı hastaların karşılaştırılması	58
Tablo 21. AS Tanılı Hastalarda Hastalık Aktivasyonunu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	59
Tablo 22. TNF- α Düzeyini Etkileyen Faktörlerinin Değerlendirilmesi	60
Tablo 23. Aktif Ankilozan Spondilit hastaları ile Sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılması	61
Tablo 24. İnfliximab Alan AS Tanılı Hastalar İle Diğer Anti-TNF tedavi alan AS tanılı Hastaların Karşılaştırılması	62
Tablo 25. Hastalık Aktivasyonuna Göre Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo 26. Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması	64
Tablo 27. Anti-TNF Tedavisi Alan Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması	65
Tablo 28. Konvansiyonel Tedavi Alan Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması	66
Tablo 29. Sağlıklı Gönüllüler ile Nonaktif Ankilozan Spondilit hastalarının karşılaştırılması	67
Tablo 30. Sağlıklı Gönüllüler ile Anti-TNF tedavisi alan RA hastaları hastalarının karşılaştırılması	67
Tablo 31. Sağlıklı erişkinler ile konvansiyonel tedavi alan RA hastalarının karşılaştırılması	68
Tablo 32. Konvansiyonel Tedavi Alan RA Hastaları İle Anti-TNF Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması	69
Tablo 33. Hastalık Yaşına Göre Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 34. Tedavi Alan AS Hastalarının Erken Ve Geç Hastalık Yaşına Göre IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması	71

Tablo 35. Anti TNF Tedavi Alan AS Hastalarının Erken Ve Geç Hastalık Yaşına Göre IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması	72
Tablo 36. Konvansiyonel Tedavi Alan AS Hastalarının Erken Ve Geç Hastalık Yaşına Göre IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması	73
Tablo 37. Erken hastalık yaşına sahip(≤ 5 yıl) AS hastalarının tedavi şekline göre IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	74
Tablo 38. Erken hastalık yaşına sahip(≤ 5 yıl) AS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	75
Tablo 39. Geç hastalık yaşına sahip(> 5 yıl) AS hastalarının tedavi şekline göre IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması	76
Tablo 40. Geç Hastalık Yaşına Sahip(> 5 Yıl) AS Hastaları İle Sağlıklı Gönüllülerin IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması	77
Tablo.41. AUC (Area Under The Curve), %95 Güven Aralığı Ve P Değerleri	79

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan özellikle omurgayı ve sakroiliak eklemleri tutan kronik progresif inflamatuvar spondiloartropatik grubu hastalıkların prototipidir. Th17 hücreleri proinflamatuvar sitokin (IL-17, IL-6, IL-22, Tnf-alfa) üretim ile karakterizedir. Çalışmamızda IL-17 ve Tnf-alfanın AS 'de hastalık patogeneze olan etkisi, hastalık aktivitesine olan etkisini, hastalık süresiyle ilişkisi ve tedavi şekli, tedaviye başlama süresiyle ilişkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya AS tanısı alan 91 hasta, RA tanısı alan 29 hasta ile 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum tnf-alfa ve IL-17 düzeyi elisa kiti kullanılarak ile ölçüldü eş zamanlı olarak hasta dosyalarında crp, sedim düzeyi basdai ve basfi skorları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan tüm gruplar karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. RA hastalarında, IL-17 düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu (p: 0,012). Konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile RA hastalarının TNF- α düzeyleri anti-TNF alan AS

hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulundu (p: **0,009**). Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları karşılaştırıldığında, BasFi, ESR, CRP, IL-17, TNF- α , düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Buna karşılık Anti-TNF tedavisi alan hastaların BasDai puanı daha düşük ölçüldü (p: **0,036**). Anti TNF tedavisine geç başlanan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında anti-TNF tedavisine geç başlanan hastaların IL-17 düzeyi daha yüksek ölçüldü (p: **0,010**) Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların TNF-alfa düzeyi ile BASDAİ puanları arasında negatif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TNF-alfa düzeyi düşük olan hastaların BASDAİ puanları yüksekti ($r=-0,294$; $p=0,020$). Konvansiyonel tedavi alan AS tanılı hastaların CRP düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, orta derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 13). CRP düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r=0,434$; $p=0,019$). Konvansiyonel tedavi alan AS tanılı hastaların IL-17 düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IL-17 düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r=0,374$; $p=0,046$).

Sonuç: Çalışmamızda, anti tnf tedavisine geç başlanan hastalarda IL-17 düzeyinin anlamlı derece yüksek olduğu saptanması spondiloartropatilerin inflamasyonunda önemli bir sitokin olan IL-17nin, anti -tnf tedavisine geç başlanan hastalarda kronik inflamasyonun daha yüksek olabileceğini akla getirmektedir

ABSTRACT

The Correlation Between Serum IL-17 and TNF-a concentration and disease activity in ankylosing spondylitis patients

Summary

GOAL: Ankylosing spondylitis is a prototype disease for chronic progressive inflammatory spondyloarthropathies which especially effect the spine and sacroiliac joints with unknown etiology. Th17 cells are characterized by proinflammatory cytokine production (IL-17, IL-16, IL-22, TNF-a). In this study we aimed to determine how IL-17 and TNF-a affect the pathogenesis of AS, how they influence the disease activity and the correlation with disease duration, type of treatment and when to start treatment.

METHOD: We enrolled for this study 91 AS patients, 9 RA patients and 31 healthy volunteers.

RESULTS: Comparing all the groups in this study we have found a statistically significant difference between IL-17 and TNF-a levels in RA patients. IL-17

levels were much lower than other groups ($p=0,012$). TNF- α levels in AS patients receiving conventional treatment and RA patients were lower than healthy volunteers and AS patients receiving anti TNF ($p=0,009$). There were no statistically significant difference between BasFi, ESR, CRP, IL-17, TNF- α levels when comparing AS patients receiving conventional therapy to AS patients taking anti-TNF therapy. In contrast BasDa points were lower in anti-TNF therapy group ($p=0,036$). When we compare patients who received late anti TNF therapy to conventional therapy group, the former had higher IL-17 levels ($p=0,010$). Between TNF- α level and BasDai points of anti TNF receiving AS patients we established a weak, negatively directed correlation which is statistically significant. Patients with low TNF- α levels had higher BasDai points ($r=-0,294$, $p=0,020$). We have found a positively directed, statistically significant, moderate correlation between CRP levels and BASDAI points of AS patients receiving conventional therapy (Table 13). Patients with high CRP levels had also high BASDAI points ($r=0,434$, $P=0,019$). We established a weak, statistically significant and a positive correlation between IL-17 level and BASDAI points in AS patients receiving conventional therapy. Patients with high IL-17 levels had also high BASDAI points ($r=0,374$; $p=0,046$).

CONCLUSION: We have concluded that IL-17 level are significantly high in patients who received anti TNF therapy late. Because IL-17 is a crucial component in inflammation pathogenesis of spondylo arthropathies, it is reasonable to think that chronic inflammation is more severe in patients who started the anti TNF therapy late.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartropati (SpA) grubundan bir hastalıktır. SpA ortak klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik (İnsan Lökosit Antijeni-27 (HLA-B27) ve pozitif aile öyküsü) özelliklere sahip kronik, sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalık grubudur. Klinik olarak omurgada (sakroileit, spondilit) görülen, periferik eklemleri (ağırlıklı olarak alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan oligoartrit, entezit, daktilit) ve sistemik özelliğinden dolayı eklem dışı organ tutulumuna (uveit, enterik mukozal lezyonlar, deri lezyonları) yol açabilen heterojen bir gruptur(1).

Günümüzde AS tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Mevcut farmakolojik tedaviler steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve tümör nekroz faktör (TNF) blokerleridir(56). Periferik tutulumlu AS tedavisinde hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlardan (disease modifying antirheumatic drugs-DMARD) sulfasalazin (SLZ) kullanılmaktadır. Son yıllarda, interlökin (IL) -23 / IL-17 yolağının AS patogeneğinde önemli olduğu ve bu yolu hedef alan tedavi yöntemlerinin çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir(56).

Th17 hücreleri, IL-6, IL-22, IL-26, interferon (IFN) ve TNF-a gibi diğer proinflamatuvar sitokinler ile birlikte IL-17 üreten Th1 ve Th2 hücrelerinden gelişimsel açıdan farklı olan T yardımcı hücrelerinin bir alt kümesidir. Bunlardan IL17 alt grupları A/F ve IL-26, Th17 yanıtına en özgül olarak kabul edilir. IL-17'nin, T hücre aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuvar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF-a ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir(87,88).

Th17 yanıtının tetiklenmesi ve sürdürülmesinde IL-23'ün rolü olduğu ve IL23'ün, aktive edilmiş fare ve insan monositlerinden, makrofajlarından, dendritik hücrelerinden, T ve B hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılandığı, Oppmann ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir [88].

Tüm bu bilgiler ışığında AS patogeneğinde önemli yere sahip olan IL-17 yolağı, AS'nin yeni tedavi stratejilerinde önemli hedef olarak görölmektedir ve yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla AS hastalarında serum IL-17 ve TNF-a düzeylerini ve AS'li hastalarda serum IL-17 ve TNF-a düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropati (SpA)

Ankilozan Spondilit (AS), SpA grubundan bir hastalıktır. SpA ortak klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik (İnsan Lökosit Antijeni-27 (HLA-B27) ve pozitif aile öyküsü) özelliklere sahip kronik, sistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalık grubudur. Klinik olarak omurgada (sakroileit, spondilit) görülen, periferik eklemleri (ağırlıklı olarak alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan oligoartrit, entezit, daktilit) ve sistemik özelliğinden dolayı eklem dışı organ tutulumuna (uveit, enterik mukozal lezyonlar, deri lezyonları) yol açabilen heterojen bir gruptur(1). SpA'lar günümüzde bu klinik özelliklerin baskınlığına göre Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) kriterleriyle, aksiyal spondiloartrit ve periferik spondiloartrit olarak ikiye ayrılırlar(2). SpA'ların klasik sınıflandırmasında ise AS, juvenil başlangıçlı AS, reaktif artrit (Reiter sendromu), psöriatik artrit, enteropatik artrit (İnflamatuvar bağırsak hastalığı) ve tanımlanamayan spondilartritler yer alır (**Tablo 1**).

Tablo 2.1. SpA’ların klasik ve günümüzdeki sınıflandırması (2).

Klasik Sınıflandırma	Güncel Sınıflandırma
	Aksiyel spondiloartritler:
Ankilozan spondilit	Radyografik sakroileit
	Non-radyografik sakroileit:
	• Manyetik Görüntüleme sakroileit • HLA-B27 pozitif + klinik kriterler
	Periferik spondiloartrit:
Psöriyatik artrit	Psöriyazisle birlikte
Enteropatik artrit	İnflamatuar bağırsak sendromuyla birlikte (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit)
Reaktif artrit	Önceki enfeksiyonla birlikte
Tanımlanamayan spondiloartrit	Psöriyazis veya inflammatuar barsak hastalığı veya önceki enfeksiyonu olmayan
Juvenil başlangıçlı spondiloartri	

2.2. Ankilozan Spondilit

2.2.1.Tanım ve Tarihçe

Eskiden Marie-Strumpell hastalığı, romatoid spondilit, Alman ekolünde ise Bechterew hastalığı olarak adlandırılan, günümüzde ‘radyografik aksiyal spondiloartrit’ olarak da bilinen AS, Yunanca köprüleşmiş, bükülmüş anlamına gelen “ankylos” ve spinal omurlardaki inflamasyon anlamına gelen “spondilit” kelimelerinden oluşmaktadır. AS, SpA grubu hastalıkların en sık gözlenen ve en tipik formu olarak bilinmektedir.

Mısır mumyalarıyla yapılan paleopatolojik çalışmalarda AS'nin insanlığı henüz antik çağlarda etkilediği gözlenmiştir(3). Ancak hastalığın ilk tarihi tanımlamasına 1559 yılında Realdo Colombo'nun 'De Re Anatomica' isimli kitabında, iki iskelet üzerinde AS'nin tipik iskelet bulgularının anlatıldığına rastlanmaktadır(4). Colombo'nun tanımından yaklaşık 100 yıl sonra 1695'te İrlanda'lı hekim Bernard Connor; omurgada açılanma, ilium, iskium, 5. Lomber vertebra, 10. Torasik vertebra, 5 sağ ile 3 sol kostada füzyon saptanan, omurgadaki eğilmenin hastada hareketi ve solunum fonksiyonlarını kısıtladığı bir insan iskeletini rapor etmiştir(5).

Tarihsel süreçte 1800'lü yıllara kadar hastalığın tanımlanmasına ilişkin başka raporlara rastlanmamaktadır. 1800'lü yıllardan sonra ise birçok hekim AS ile ilgili tanımlamalar yapmış ancak günümüze en büyük katkı Von Bechterew'in tanımlamasıyla olmuştur(6). Almanya'da hala Bechterew hastalığı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bilimle tıbbın gelişmesi ve 1895 yılında röntgenin keşfi ile AS konsepti evrimsel bir sürece girmiştir. Ancak 1920 başlarına kadar X ışınları hastalığın tanımlanmasında ve tedavi yönetiminde kullanılmamıştır. Hastalığın röntgenografik bulguları (sakroiliit, sindesmofit) 1930'lardan sonra Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından gösterilmiştir(7).

1900'lü yılların ortasında AS ile psoriatik artrit(PsA), reaktif artrit(ReA) ve enteropatik artrit arasındaki ilişki ortaya çıkarıldı. Sonuç olarak spondiloartropati konsepti (AS, ReA, PsA, Juvenil başlangıçlı SpA ve enteropatik artrit) Moll ve arkadaşları tarafından romatoid artritten ayrı bir hastalık olarak tanımlandı(8).1991 yılında Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropathy Study Group; ESSG) andiferansiye spondiloartropati(uSpA)'yi ekleyerek grubu modifiye etti(9).

2.2.2. Epidemiyoloji

Semptomlar sıklıkla geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Genellikle 25'li yaşlar civarında kendini gösteren AS, genç insanları etkileyen bir hastalıktır. 45 yaşından sonra ortaya çıkma ihtimali %5'tir. Erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha fazla etkilenmektedirler(10). Avrupa ve Amerika verilerinde

prevalans ortalama %0,1-0,2 olarak bildirilmiştir (11). Türkiye’de askerler arasında yapılan bir araştırmada ise prevalans %0,14 olarak bulunmuştur(12). İzmir’in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise AS prevalansı %0.49 olarak bildirilmiştir(13). Spesifik bir popülasyonda AS ve diğer SpA’lerin insidans ve prevalansı ile HLA-B27 prevalansı arasında güçlü bir ilişki ve doğrusal olmayan bir korelasyon vardır(14). Çeşitli ülkelerden bildirilen çalışmalarda AS insidansı her 100.000 de yıllık 0,5 ile 14 arasında değişmektedir(15). Bu farklılıklara hedef popülasyonun seçimi, bel ağrısı ve tanının doğrulanması için seçilen radyolojik yöntem, etnik zemine bağlı olarak popülasyonlar arasında farklılık gösteren HLA-B27 prevalansı ve alt tiplerinin dağılımı sebep olmaktadır. Hastalık kadınlar ve erkekler arasında farklı klinikle seyredebilmektedir. Periferik eklem tutulumu, geç yaşta ortaya çıkması ve servikal bölgeden başlangıç gibi atipik durumlar kadınlarda daha fazla görülürken, bambu kamışı görünümünü de içeren tipik deformiteler erkeklerde daha fazla görülmektedir. Hastalığın erken yaşta başlaması ve erkek olmak kötü prognoz kriterleri arasında yer almaktadır(16).

2.2.3. Etyoloji

AS’nin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir(17). HLA-B27 antijeni %90-95 olguda gösterilmiştir. Toplumdaki HLA-B27 pozitifliğinin yaygınlığı, HLA-B27 ilişkili hastalıkların oluşmasında önemli bir etkindir. Eğer toplumda HLA-B27’nin prevalansı düşükse, AS görülme oranında ve sıklığında önemli bir azalma görülür(18). AS için en önemli predispozan gen HLA-B27 olmasına rağmen diğer genlerin de etkili olduğunu gösteren net deliller vardır(19). HLA-B27, genetik riskin %20-30’una katkıda bulunur(20). HLA-B27’nin görevi, hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β_2 -mikroglobülin ile birlikte üç moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. Bazı sitokinlerin AS etyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bunlardan bazıları interleukin(IL)-1, IL-

17, IL-23'tür. AS ve IL-23 reseptör (IL-23R) ilişkisi İspanyol, Kanada ve İngiliz popülasyonunda gösterilmiştir(21). Lee ve ark.'nın meta-analiz çalışması Avrupa toplumunda ankilozan spondilit gelişimi ile IL-23R polimorfizminin ilişkili olduğunu gösterirken, Chen ve ark.'nın çalışmasında doğu Asya'da bu ilişki bulunamamıştır(22). HLA-B27 ilişkili reaktif artritler ve enterik ürogenital enfeksiyonlar arasındaki ilişki iyi tanımlanmış olmasına rağmen AS'de mikroorganizmaların etkisi çok açık değildir. AS'de reaktif artrit aksine hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. Sadece barsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak 6 aminoasit dizisi olan Klebsiella Pneumonia birkaç klinik ve deneysel çalışma sonucuna göre suçlanmış, ancak bu konuda kesin sonuca ulaşamamıştır(23). Spondiloartropatiler içinde, enfeksiyon sonrası geliştiği bilinen hastalık reaktif artrit iken; AS için böyle bir başlangıç oldukça nadirdir. AS'de özel bir bakteriyel tetikleyicinin etkin olup olmadığı kesin değildir. Serumda yüksek anti-klebsiella antikorları, barsakta lezyonlar saptanabilir ve gaita kültüründe klebsiella üretilir. Hastalığı tetikleyen bir mikroorganizmanın varlığını düşündüren diğer bir bulgu AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri, yüksek düzeylerde TNF- α ve transforming growth faktör- β (TGF- β) bulunmasıdır(24).

2.2.4. Patogenez

Hastalık sürecinde kas iskelet sisteminde sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler ve simfizis pubis), ligamanların kemiğe tutunma noktaları, eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılar etkilenecek inflamatuvar yanıt oluşur(25). Ligamentöz yapılardan ve entezit noktalarından başlayan inflamasyonu (entesitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler. Anulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile sindesmofitler oluşur. Sindesmofitler AS'nin geç dönemlerinde görülen tipik bir bulgu olup vertebralar arasındaki diski geçen yeni kemik köprüleridir. Kemikten kırıldak dokuya geçişin olduğu diskle vertebra arasındaki son plakta ise kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğu görülür.

En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. Subkondral kemik plağında düzensizliği takiben kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler (pseudowidening) görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir. Klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetrik (26). Sakroiliak eklem tutulumunu takiben genellikle lumbal bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerleyen vertebra tutulumu gerçekleşir. Aksiyel iskelette; apofiziyal, diskovertebral, kostovertebral eklemler ve paravertebral ligamanlar etkilenir. Diskovertebral bileşkenin anterior kısmında inflamasyon sonucu oluşan "osteit" ilk bulgudur. Vertebra korpusunun anterosuperior ve inferiorunda oluşan fokal kemik erozyonu kareleşmeye yol açar ve bu erozyon sonrası gelişen reaktif skleroz parlak bir görünüme (Romanus lezyonu) neden olur. Anulus fibrosusun yüzeysel tabakasındaki inflamasyon sonrası gelişen ossifikasyon sonucu anterolateral kısımda belirgin olmak üzere "sindesmofit" adı verilen vertikal kemik köprüleri oluşur. Sindesmofitler tipik olarak bilateral, simetrik ve marjinaldir. Eş zamanlı olarak inflamatuvar değişiklikler apofiziyal eklemlerde ankiloza ve bazı spinal ligamanların ossifikasyonuna neden olur. Vertebral kolonun tam füzyonuyla "bambu kamışı" görünümü ortaya çıkar. Uzun süreli AS'de mobilitede azalma sonucu spinal osteoporoz görülür (26,40). Erken lezyonlarda makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ön plandadır. Dokularda CD4 hücreler daha baskın olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- α görülür (27).

2.2.5. Klinik Bulgular

Bulgular, hastaların %80'inde 30 yaşından önce başlarken, % 5'inde 45 yaşından sonra da gelişebilmektedir (28). Hastalığın 15 yaşından önce başlaması ve periferik eklem artrit tutulumu, hastalık seyrinin şiddetli olacağını göstermektedir. Hastalığa ait klinik bulguları kas-iskelet sistemine ait ve kas-iskelet sistemi dışı bulgular olarak iki ana başlık altında toplamak mümkündür.

Kas-İskelet Sistemine Ait Bulgular

Aksiyal omurga tutulumu: AS hastalarında aksiyel omurga tutulumu ve buna ait bulgular ağırlıklı olarak görülmektedir(29). İnflamatuvar bel ağrısı AS'nin öncül ve en tipik bulgusu olup genellikle sakroileit ile birlikte sinsi başlar, alt sırt ve kalçanın derininde hissedilir. Başlarda aralıklı hissedilse de ilerleyen zamanlarda daha kalıcı hale gelmekte, 30 dakikadan uzun sabah tutukluğu görülebilmektedir. NSAİİ kullanımına iyi yanıt verir. ASAS'ın belirlemiş olduğu inflamatuvar bel ağrısının karakteri şu şekildedir(30):

- Başlangıç <40yaş
- Sinsi başlangıçlı
- Egzersizle düzelen
- İstirahatle düzelmeyen
- Geceleri, özellikle gecenin ikinci yarısında şiddetlenerek uyandıran, yataktan kalkışla düzelen

Ağrının sık görüldüğü diğer bir yer ise torakal vertebralardır. Torakal vertebraların tutulumu, kostavertebral, kostasternal, manubriyosternal, sternoklavikular bileşkelerdeki entezit alanları nedeniyle göğüs ve torakal omurga ağrısına ve hareket kısıtlılıklarına neden olmaktadır. Hareket kısıtlılığı nedeniyle inspirasyon sırasında göğüs ekspansiyonunda azalma yani restriktif tip solunum paterni gelişebilmektedir. Öksürme ve hapsirme ağrısı arttırmaktadır. Servikal tutulum ise genelde geç dönemde görülmekte ancak baskın olabilmektedir. Ayrıca aksiyal tutulum nedeniyle spondilit, spondilodiskit, koksit gelişebilmektedir. Sindesmofitler nedeniyle vertebra kare görüntüsünü almakta, ankilozun gelişmesiyle spinal esneklik ve spinal mobilite azalmaktadır. Ayrıca lumbal ve servikal lordoz azalmakta, torakal kifoz artmakta ve baş anterior tilte giderek kalıcı postüral deformitelere neden olmaktadır.

Periferik Artrit: 2016 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre AS hastalarının %18-58'inde periferik artrit görüldüğü bildirilmiştir(31). AS hastalarında kalça ve omuz gibi kök eklem tutulumu görülebilir. Kalça tutulumunda eroziv lezyonlar görülme bile deformiteler ve destrüksiyonlara

nedenolabilmektedir. Ayrıca vücut gravite merkezinin öne yer değiştirmesiyle dengenin sağlanabilmesi için kalçada bir miktar fleksiyon postürü gelişebilir. Asimetrik ve oligoartiküler tarzda görülen periferik eklem artritine genellikle alt ekstremitelerde karşılaşılmaktadır. Bunların dışında sternoklavikular, akromioklavikular, el bileği, ayakbileği, diz, metakarpofalangeal, metatarsfalangeal ve elin proksimal interfalangeal eklemleri de tutabilmektedir(32).

Entezit: AS hastalarında görülme prevalansı %34-74 arasında değişen entezitler, tendon, ligament, fasya veya eklem kapsülünün kemiğe yapışma bölgesinde meydana gelen inflamasyonu tanımlamaktadır(31). AS'ların ayırıcı patolojik özelliklerinden olup, sinoviyal eklemleri, kartilajinöz eklemleri, sindesmosis ve eklem dışı entezisleri de içerebildiği bilinmektedir. Alt ekstremitte entezitleri üst ekstremiteden daha sık görülmektedir ve en sık karşılaşılan örnek topuk entezitleridir(33).

Daktilit: Daktilit parmağın genelinin inflamasyon nedeniyle şişerek 'sosis parmak' görüntüsünü almasıdır. El ve ayak parmaklarında şişkinlik, hafif kızarıklık ve deformiteler gözlemlenir. Ayrıca metakarpofalangeal, metatarsfalangeal veya interfalangeal eklemlerin fleksör tendon kılıflarının inflamasyon ve şişkinliği sonucunda görüldüğü düşünülmektedir. Ayırıcı bulgulardan olan daktilitin, AS hastalarında görülme prevalansının % 6-8 arasında olduğu bildirilmiştir(31).

Osteoporoz ve Vertebral Kırıklar: AS hastalarında, inflamatuvar ajan ve sitokinler, immobilité, genetik faktörler ve kullanılan ilaç tedavisi nedeniyle kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı yaygın osteoporoz görülebilmektedir(34). Osteoporoz hastalığın erken aşamalarından itibaren oluşmakta ve en sık omurgada görülmektedir. Sindesmotitler ve osteoporoz nedeniyle omurgada rijidite gelişmekte ve kırıklara neden olabilmektedir. Hastalığın ileri aşamalarında görülen vertebral kırıklar nedeniyle hiperkifoz gelişiminin yanı sıra spinal kord yaralanması gibi nörolojik bulgularla da karşılaşılabilir(35). Osteoporoz hastalık aktivitesiyle ilişkili iken, vertebral kırıklar hastalığın durasyonu ve yapısal şiddetiyle ilişkilidir.

Tüm bu bulgular egzersizin önemini vurgulamaktadır. Tercih edilecek egzersizlerin düzgün duruşu sağlayan, kasların düzgün çekiş açılarında çalışmasını sağlayacak şekilde öğretilmesi gerekir. Bu yönüyle klinik pilates egzersizleri son yıllarda AS'li hastalar için de önerilmektedir(36).

Sistemik Bulgular

AS'de en önemli sistemik bulgular; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş ve yaşam kalitesinde azalmadır. Özellikle erken başlangıçlı hastalıkta, sistemik bulgular daha fazla görülmekte ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini daha fazla etkilemektedir(37).

Göz tutulumu: Akut anterior üveit (akut iritis veya iridosiklit), en sık görülen iskelet dışı bulgudur. AS'li hastaların yaklaşık %25-30'unda görülür. AS'li hastaların %1'inde hastalık akut anterior üveit şeklinde başlar. Semptomlar akut başlar, ağrı, lakrimasyon artışı, fotofobi ve bulanık görme mevcuttur. HLA-B27 (+) hastalarda daha sıktır(38).

Kardiyak tutulum: AS'ye özgü kardiyak bozukluklar aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozukluklarıdır. En sık görülen komplikasyonlar atrioventriküler ve interventriküler iletim bozukluklarıdır. Kardiyak tutulum için HLA-B27 en önemli genetik risk faktörüdür. Hastalarda %9 oranında görülür ve geç dönemde ortaya çıkar (39)

Pulmoner tutulum: Akciğer tutulumu %1'den daha azdır. En sık görülen tutulumlar; apikal lopta fibrosis ve plevral kalınlaşmadır. Öksürük ve nefes darlığı, nadiren de hemoptizi en sık klinik bulgudur(40). Bu durum tüberkülozu düşündürülebilir. Apikal lobun fibrosisi on beş yıldan daha uzun hastalık maruziyeti sonrasında görülür.

Nadiren hastalığın ilk bulgusu olarak karşılaşılmaktadır(37). Diğer bir tutulum paterni restriktif akciğer hastalığı olup torakal ankiloz ve kostovertebral eklemlerin füzyonu sonucu görülmektedir. Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin(HRCT) kullanıma girmesiyle akciğer tutulumunun beklenenden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 26 AS

hastasının 19'unda HRCT'de akciğer tutulumu saptanmış, bu hastaların sadece dördünde direk grafi bulguları görülmüştür. HRCT'de en sık görülen bulgular bronşial kalınlaşma ve lineer opasitelerdir(41).

Renal Tutulum:Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, spondiloartropatili hastaların %1- 3'de görülür. Ayrıca artmışimmünglobolin A (IgA) düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, DMARDs ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı nefropati görülebilir(42).

Nörolojik tutulum: Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve tetraplejiye neden olabilir. Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2'sinde görülür. Spinal kord basısı ile veya bası bulgusu olmaksızın oksipital ağrı olur. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur(17). Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2'sinde görülür. AS'de servikal omurganın solid hale gelmesi kranioservikal bileşkede yoğun bir stres yaratabilir. Buna ek olarak transvers ligamandaki veya kemik yapışma yerlerindeki inflamasyon atlantoaksiyel subluksasyon veya dislokasyona neden olabilir. Spontan atlantoaksiyel subluksasyon, oksipital ağrı ve/veya medulla spinalis bası bulguları ile birlikte görülür. Parasteziler, hiperrefleksi ve posterior omurganın disfonksiyonu ciddi disabilite göstergesidir(43).

Gastrointestinal Tutulum:AS'li hastaların %60'ında terminal ileum ve proksimal kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir(44). 123 kronik AS'li hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %26'sında, Crohn hastalığına benzer ileokolonoskopik inflamasyon bulgularına rastlanılmıştır. Bu hastaların büyük bir kısmında subklinik mukozal ülserasyonlar semptomatik hale gelmezler. Ancak, bu hastaların küçük bir bölümü, sonuçta belirgin bir inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), çoğunlukla da Crohn hastalığı geliştirirler(45).

Osteoporoz:Uzun süreli hastalığı olan AS'li hastaların yarısından fazlasında osteoporoz veya osteopeni bildirilmiştir. Yoğun sindesmofit oluşumu

nedeniyle kemik mineral yoğunluğu ölçümünün aldatıcı yüksek çıkması nedeniyle dual-enerji X-ışını absorbsiyometre(DEXA) yerine kantitatif bilgisayarlı tomografik (BT) ölçüm önerilmektedir. AS'de osteoporozun nedeni azalmış mobilite ve azalmış fiziksel aktivitenin gösterilmesi yanında histolojik incelemelerde osteoklast/osteoblast dengesizliği olduğu dikkati çekmektedir(46).

Psikososyal bulgular: Kadınların %81'i, erkeklerin %50'sinde uyku bozukluğu bildirilmiştir. Uyku bozukluğu, aktif hastalık döneminde gece boyu süren ağrılarla yakından ilişkili bulunmuştur. Hastalarda yaklaşık 1/3 oranında major depresyon bulguları rapor edilmiştir. Depresyon kadınlarda daha sık görülmüştür(47).

Fizik Muayene Bulguları

Ayrıntılı bir fizik muayene erken tanı için yapılmalıdır. Fizik muayenenin ilk patolojik bulgusu sakroiliak eklemden hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır(47). Özellikle omuz ve kalça eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir. Kalça hareketinin değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe kullanılabilir(48). Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler sakroiliak kompresyon, Faber ve Ganslen testidir. Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır. Fabere testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemden ağrı meydana gelir. Ganslen testinde sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyondaiken diğeri hiperekstansiyona getirilir ve ağrı olursa test pozitifdir(48). Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde birçok ölçüm metodu önerilmesine rağmen birçoğunda hata payı yüksek ve uygulaması güçtür. Bu nedenle seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması önerilmektedir. Schober testi ile lomber fleksiyon değerlendirilir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine (Venüs noktaları) ve bunun 10cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimum fleksiyon yapar ve minimum 5cm'lik bir artış beklenir. Modifiye Schober testinde lumbal 5. omurganın 10cm üzeri ve 5cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır.

Lumbal lateral fleksiyonun ölçümü ile parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir(48). Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Atlantoaksiyal eklem subluksasyon riski romatoid artritten fazladır. Anterior veya vertikal yönde olabilir(49). Oksiput-duvar mesafesi ölçümü ile servikal tutulum değerlendirilir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Lateral servikal fleksiyon tragus akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür(49). Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenir. Erkeklerde 4. interkostal aralıktan, kadınlarda meme altından ölçülür. Maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında ölçülür. Normal değerler yaş ve cinse göre değişirler, ancak genç erişkinlerde 5cm'nin altı patolojik olarak kabul edilmektedir(49). Spinal mobilité konusunda yeterli fikir veren Bath AS Metroloji indekste (BASMI) kullanılan ölçümler servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral fleksiyon, modifiye Schober ve intermalleolar mesafedir. Kısa sürede uygulanabilirliği, geçerli ve güvenilir olduğu ve küçük değişikliklere karşı duyarlı olduğu gözlenmiştir(49). Entesitlerin muayenesinde iskial tuberosite, büyük trokanter, spinöz prosesler, kostokondral ve manubriosternal birleşim, iliak krista, aşil tendonu ve plantar fasya palpe edilmelidir(50). Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Boyun ve torakal tutulum nedeniyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Kalça ve ayak bilekleri fleksiyondadır. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir(44).

Laboratuvar Bulguları

Hastaların %75'inde özellikle aktivasyon evrelerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) artmış bulunmaktadır. AS'de akut faz reaktanları ile hastalık aktivitesi arasında zayıf bir ilişki vardır(42). Serum Ig A düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir(42). Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Romatoid faktör (RF) ve diğer antinükleer antikor (ANA)

pozitiflikleri sağlıklı popülasyondan farklı değildir. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom-normositer anemi görülebilir(42). Bazı hastalarda alkelen fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir ancak önemi bilinmemektedir. Periferik eklem tutulumunda sinoviyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer inflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez. Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir.

HLA-B27 hastaların %90 veya daha fazlasında pozitiftir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir(51). HLA-B27 erken AS için önemli bir faktördür. Beyaz ırkta HLA-B27 subtiplerine bakmaya gerek yoktur ancak Çinli hastalarda subtiplerin bakılması gerekir, çünkü bu ırkta HLA-B2706 gibi bazı subtipler hastalıkla ilişkili değildir(51). HLA-B27 rutin istenen tanısal bir test olarak kabul edilmemektedir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıya yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabılır(52).

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(52).

Radyolojik Bulgular

Ankilozan Spondilit tanısında ve takibinde birçok radyolojik teknik kullanılmaktadır. Bunların içerisinde en çok kullanılan konvansiyonel radyografi ve manyetik rezonans görüntülemesidir(MRG). Ayrıca konvansiyonel tomografi, kemik sintigrafisi, ultrasonografi, BT kullanılmaktadır(53).

Direkt Radyografiler: Direkt radyografilerin yaygınlığı, ucuz olması, uygulama tekniğinin basitliği ve çabukluğu AS düşünülen hastalarda sakroiliak ve

aksiyel tutulumu araştırmak amacıyla ilk başvurulan radyolojik tetkiktir. Uzmanlara göre aksiyel AS için anteroposterior pelvis grafisi ile birlikte, lateral torakolomber bileşkeyi de içine alan anteroposterior ve lateral lomber grafileri gerekir. Özellikle ilerleyen hastalıkla birlikte meydana gelen yeni kemik oluşumu, entezitlerin neden olduğu periost reaksiyonları ve kortikal düzensizlikler, iyileşme dönemlerinde veya reaktif oluşan subkondral skleroz radyografik yöntemlerle gösterilebilen değişiklerdir(54). Sakroiliak eklemler radyografik olarak ilk değişikliklerin grldğu eklemdir ve genellikle hastalığın birinci dekadın sonlarına doğru ortaya çıkarlar(40). Direkt radyografilerde sakroiliak eklem bulguları New York kriterlerine göre 0 ile 4 arasında evrelendirilmektedir(55).

(Tablo 2) Modifiye New York kriterlerine göre hastaların AS olarak sınıflandırılabilmesi için direkt radyografide sakroiliitin gösterilmesi zorunludur(56). Direkt radyografilerin en büyük eksikliği sakroiliitin erken evrelerinde görülen inflamasyonu ve kemik iliği demini gösterememesidir. Sonuç olarak günlük romatoloji pratiğinde özellikle erken AS’li hastalarda bu kriterler düşük sensitivite nedeniyle kullanışlı değildir. Bu yüzden hastalık semptomlarının başlangıcı ile radyolojik sakroiliit arasında uzun yıllar geçmekte ve hastalar geç tanı almaktadır(57). İnflamatuar bel ağrısı olup başlangıç sakroiliak eklem grafileri normal olan 88 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada 5 yıl sonra olguların %36’sında, 10 yıl sonra ise %59’unda radyografik sakroiliit geliştiği gösterilmiştir(58). İnflamatuar bel ağrısı olan bir hastada standart radyografilerde bilateral sakroiliit gösterilmişse AS tanısı için ileri görüntüleme tekniklere gerek yoktur. Ancak AS düşünülen bir hastada rutin radyografiler normal veya şüpheli ise sakroiliak eklemlerin mümkünse MRG, değilse BT veya sintigrafi gibi diğer teknikleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir(57).

Tablo 2.New York kriterlerine göre sakroiliak eklemlerin evrelendirilmesi

Evre	Radyografik Bulgu
Evre 0	Normal, eklem yüzeyleri net olarak seçilir
Evre 1	Şüpheli değişiklikler, evre 2 sayılan değişikliklerin olup olmadığı konusunda kararsız
Evre 2	Eklem yüzeyleri net seçilemez, eklem bulanıklaşmıştır, küçük erozyonlar ve hafif subkondral skleroz artışı vardır, eklem aralığında daralma görülebilir
Evre 3	Eklemin her iki yüzünde belirgin skleroz ve daha büyük erozyonlar, eklem aralığında daralma ve yer yer kemik köprüleşmeler
Evre 4	Total ankiloz

Bilgisayarlı Tomografi: Bilgisayarlı tomografininsakroiliit tanısında direkt radyografilerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(59).Sakroiliak eklemden inflamasyona sekonder gelişen erozyon, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma ve yeni kemik oluşumu gibi yapısal kemik değişikliklerini belirlemede oldukça etkili bir tekniktir. BT eklemlerdeki yapısal kemik değişikliklerini belirlemede MRG'den daha başarılı görülmesine rağmen, eklem kıkırdağını, inflamasyonu ve ödemi değerlendirmede yetersizdir(60). BT'nin konvansiyonel radyografilere göre daha fazla radyasyon riski taşıması, maliyetin yüksek olması ve daha uzun zaman alması gibi nedenlerle sakroiliit tanısı için ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi değildir(61).

Kemik Sintigrafisi: Kemik sintigrafisi sakroiliak patolojilerin değerlendirmesinde yardımcı bir tekniktir. Radyografilerde görülmeyen hiperemi ve inflamasyonu göstermek için kullanılabilir(62). Bu teknik intravenöz verilen 99 mTc-metilen difosfatın artmış kan akımı ve kemik döngüsü olan bölgede yoğunlaşması prensibine dayanır. Ancak bu bulgu inflamasyona spesifik değildir. Neoplastik ve metabolik sebeplere bağlı da artış görülebilir. Bulguların

spesifik olmaması ve yüksek radyasyon riski nedeniyle günümüzde sakroiliit tanısında kemik sintigrafisi tercih edilmemektedir(63).

Manyetik Rezonans: 1990 yıllarından başından beri MRG sakroiliit tanısında etkinliği geniş olarak araştırılmıştır. Tüm vücut dokularının multiplanar görüntülenmesinin sağlanabilmesi, kontrast madde yardımıyla inflame dokuların, komşu oluşumların durumunun açığa konulması ve bazen spektroskopik veya difüzyon MRG ile kantitatif değerlerin elde edilebilmesi gibi birçok avantajları mevcuttur. Anatomik yapılar T1 sekanslarda daha iyi seçilirken, suya duyarlı olan sekanslarda (T2 yağ baskılı veya STIR) inflamatuvar lezyonlar daha iyi seçilebilmektedir. Aktif inflamatuvar lezyonlar olarak tanımlanan değişikliklerin en önemlisi kemik iliği ödemi veya osteitir. Bu değişiklik her ne kadar başka hastalıklarda bulunsun da aktif sakroiliit için oldukça önemli bir bulgudur. Kemik iliği ödemi yapısal hasarlarla (erozyonlar, subkondral skleroz gibi) birlikte olabilmektedir(54). Birçok çalışmada sakroiliit tanısı koymada MRG'nin konvensyonel radyografilere, kemik sintigrafisine ve BT'ye üstünlüğü kanıtlanmıştır(54).

Ultrasonografi: Son yıllarda ultrasonografi AS hastaların tanısında ve takibinde yer almaya başlamıştır. Ultrasonografi ve Power Doppler ultrasonografi erken yumuşak doku inflamasyonu bulgularını göstermede çok başarılı bir tekniktir. Ucuz, ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesi en önemli avantajlarıdır(62). Sakroiliitte periferik entezite göre sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur(64).

Omurganın Görüntülenmesi: AS seyrinde görülen spinal tutulum bölgeleri diskovertebral bileşkeler, faset eklemler, posterior spinal ligamanlar, kostavertebral eklemler ve atlanto-aksiyal eklemler olarak sıralanabilir. Her ne kadar BT ve MRG omurganın ayrıntılı incelemesini sağlarsa da ilk tercih direkt radyografler olmalıdır(54). Spinal kolon tutulumu genellikle lumbosakral veya torakolomber bileşkede başlar ve zamanla bütün spinal kolona yayılır. Ancak kadınlarda spinal tutulum servikal vertebradan başlayabilir. Spinal tutulumun şiddeti erkeklerde daha ağırdır(65). AS'de radyografik spinal bulgular geç dönemde belirgin hale geldiğinden dolayı AS ve SpA sınıflandırma kriterlerine

dahil edilmemiştir. Ancak AS olguların %3-5'inde sakroiliak eklemlerde açık bir patoloji olmaksızın spinal tutulumu ait bulgulara rastlanabilir(54). (**Tablo 3**)

Tablo 3. Ankilozan Spondilit seyrinde görülebilecek radyolojik bulgular

Ankilozan Spondilit seyrinde görülebilecek radyolojik bulgular

Sakroiliit

Vertebral kareleşme

Spondilitis anterior(Romanus lezyonu)

Marjinal vertebral skleroz(shiny corner=parlayan köşe)

Spondilodiskit(Anderson lezyonu)

Faset eklem kapsülü ve spinal ligamentlerin ossifikasyonu

Sindesmofitler

Bambu omurga görünümü(Bamboo spine)

Tren rayı görünümü

Vertebral osteopeni ve fraktürler İntervertebral disklerde kalsifikasyon

2.2.6. Tanı Kriterleri

Ankilozan spondilitin tanısı diğer birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak konulur. Hastalık, başka bir ilişkili hastalık yoksa “birincil” veya “idiyopatik”, psöriyazis veya kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili ise ikincildir. Günlük pratikte olası AS tanısı radyolojik olarak sakroiliit varlığıyla desteklenmektedir. AS için ilk olarak 1961 yılında Roma tanı kriterleri (**Tablo 4**) ve takiben 1966 yılında New York tanı kriterleri (**Tablo 5**) geliştirilmiş olup, daha sonrasında bu tanı kriterlerinin seçiciliğini ve duyarlılığını artırmak için çeşitli revizyonlar yapılmıştır. İlk revizyon 1984 yılında günümüzde halen yaygın olarak kullanılmakta olan Modifiye New York tanı kriterleri (**Tablo 6**) geliştirilmiştir (56).

Tablo4. Roma tanı kriterleri (1961)

Klinik kriterler

1. Dinlenme ile azalmayan 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve tutukluğu
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma
5. İritis veya sekellerine ait öykü veya bulgu

Radyolojik kriterler

6. AS'e özgü bilateral sakroiliak değişiklikleri gösteren röntgenoram

Kesin tanı:

1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroiliit
2. En az dört klinik kriter

Son olarak ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) bir dizi tartışma ve değerlendirme sonucunda aksiyal spondiloartrit tanı kriterleri oluşturmak amacıyla uluslararası bir çalışma başlatmıştır. On altı ülke ve 25 merkezden toplamda 649 hasta çalışmaya alınmıştır. İlk etapta 71 hasta formu 20 uzman tarafından değerlendirilmiş, aday kriterler oluşturulmuş ve daha sonra rafine edilen bu kriterler uluslararası çalışmanın verilerinde sınanmış ve en son olarak ASAS tarafından onaylanan kriterler ASAS aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri olarak yayınlanmıştır(57) (**Şekil 1.**)

Tablo 5. New York tanı kriterleri (1966)

Klinik kriterler

1. Lomber omurgada her üç düzlemde hareket kısıtlılığı: öne fleksiyon, yana fleksiyon ve ekstansiyon
2. Dorsolomber bileşkede ya da lomber omurgada ağrı
3. Dördüncü interkostal aralık düzeyinde ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm ya da daha az olacak biçimde kısıtlanması

Radyografik derecelendirme

Normal, 0; şüpheli, 1; minimal sakroiliit, 2; orta şiddette sakroiliit, 3; ankiloz, 4

Kesin tanı

1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroiliit
2. Klinik kriter 1 veya klinik kriter 2 ve 3'ün her ikisi birlikte unilateral 3 ya da 4. derece sakroiliit veya bilateral 2. derece sakroiliit

Olası tanı

1. Klinik kriter olmadan bilateral 3. veya 4. derece sakroiliit

ASAS aksiyal spondiloartrit kriterlerinin duyarlılığı %82,9, özgünlüğü ise %84,4 olarak saptanmıştır. Bu kriterler oldukça basit ve uygulama kolaylığı olan kriterlerdir ve günlük klinik pratikte taramaya yönelik kolayca akılda tutulabilir bir şekilde önerilmiştir(64).

Tablo 6. Modifiye New York kriterleri (1984)

Klinik kriterler

1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzeliyor istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması

Radyolojik kriterler

4. 2-4. derece bilateral sakroiliit
5. 3-4. derece unilateral sakroiliit

Kesin tanı: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral 3-4. derece veya bilateral 2-4. derece sakroiliit.

Şekil 1. ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterleri (2009)

Aksiyel Spondiloartrit için (SpA) ASAS sınıflama kriterleri

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

Görüntülemelerde sakroiliit*

artı

≥ 1 SpA bulgusu#

* MR da akut (aktif) inflamasyon
Direkt grafide sakroiliit

Duyarlılık: 66.2%, Özgünlük: 97.3%

VEYA

HLA-B27

artı

≥ 2 SpA Bulgusu#

#SpA bulguları

- İnflamatuvar bel ağrısı
- artrit
- entezit (topuk)
- üveit
- daktilit
- psöriyazis
- Crohn/Kolit
- NSAİİ iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- artmış CRP

Duyarlılık: 82.9%, Özgünlük: 84.4%



2.2.7. Tedavi

Tüm romatizmal hastalıklarda tedavinin temel taşları; erken ve doğru tanı ile etkili hasta eğitimidir. Bu durum, AS için diğer romatizmal hastalıklardan çok daha önemlidir. AS tanısı konar konmaz hastaya spondilitin yapısı hakkında bilgi verilmeli ve uygun yaşam şekli geliştirilmelidir. Hastanın uyumu uzun dönem tedavide başarı için en gerekli ve en önemli faktördür(24).

AS tedavisi; semptom ve bulgular, hastalık aktivitesi ve şiddeti, işlevsel durum, deformiteler, genel sağlık durumu, eşlik eden durumlar ve hastanın isteklerine bağlı olarak bireye göre düzenlenmelidir. En uygun tedavi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu gerektirmektedir. Semptomlara, hastalığın şiddetine ve ilaç tedavisine göre uygun izlemde önemlidir(56). ASAS ve Avrupa Romatizma Savaş Derneği (EULAR) 2006

yılında AS'nin tedavisi için bilimsel kanıt ve uzman düşüncelerine dayanan 10 anahtar öneri yayınlamıştır. 2011 yılında da bu önerilerin 2010'da güncellenmiş hali yayımlanmıştır(65).

AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri:

1. Genel tedavi: AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptom 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. Hastalık takibi: AS'li hastalarda hastalığın takibi ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örneğin anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır.

3. Farmakolojik olmayan tedavi: AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir. Bireysel ya da grupta, su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.

4. Eklem dışı tutulum ve komorbidite: Psöriazis, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri kendi alanında uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının da farkında olmalıdır.

5. NSAİİ: NSAİİ ağrısı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilir. NSAİİ ile devamlı tedavi; sürekli aktif ve semptomatik hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. NSAİİ reçete edildiğinde kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır.

6. Parasetamol ve opioidler: NSAİİ'nin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.

7.Kortikosteroidler:Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazoprin ve metotreksat dahil hastalık modifiye edici ilaçların (HMEİ) yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda salazoprin düşünülebilir.

9. Anti-TNF tedavi: ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı HMEİ'lerin zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem/entezit ve aksiyel tutulumda değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağladığını destekleyen kanıt yoktur, fakat İBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir. AS'de TNF inhibitöründen farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur.

10. Cerrahi: Eklem replasmanı; refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal düzeltme osteotomisi şiddetli sakatlığa yol açan deformitesi olan hastalara düşünülebilir. Akut vertebral fraktürü olan AS'li hastalar spinal cerraha konsülte edilebilir.

11. Hastalık seyrinde değişiklik: Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; inflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünülmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

Nonfarmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri: Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigara kullanmanın AS'de erken başlangıçlı inflamatuvar bel ağrısı, yüksek hastalık aktivitesi, MRG'de artmış aksiyel inflamasyon, MRG ve radyografide artmış yapısal hasar, kötü yaşam kalitesi ve kötü fonksiyonel durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir(66). Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen

karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca bir vaka çalışması da karbonhidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir(67).

Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon:AS tedavisinin önemli bir bölümüdür. Bu tedavinin ana amaçları; çeşitli fonksiyonları yeniden kazanmak, deformiteleri önlemek, normal postürü korumak, kas kuvvetini korumak, arttırmak ve kontraktürleri önlemek, osteoporozu önlemek, göğüs genliğini koruyup, solunum kapasitesini arttırmaktır(68).

Çeşitli fizyoterapi yöntemlerinin uygulanması ağrının azalmasına, kas spazmlarının giderilmesine neden olur. Egzersiz öncesi yüzeysel ısıtıcılar verilebilir. İnfraruj veya sıcak paket olabilir. Derin ısıtıcılardan kısdalga diatermi ve ultrason kullanılabilir. Kum, güneş ve kaplıca tedavileride kullanılan diğer tedavilerdir. Bunlar yüzeysel ısıveren ajanlardır. Ancak hastalar üzerinde psikolojik yönden de olumlu etkiler oluştururlar. Diadinamik akımlar, tens, interferans akımlar ve sinüzoidal akımlar ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılabilirler(69).

Zemin ya da su içi egzersizler en önemli fiziksel tedavi yöntemleridir. Bu egzersizler hekim gözetiminde fizyoterapistlerce yaptırılmalıdır. Günde iki kez olmalıdır. Hareketler hastaya gösterilmeli, yaptırılmalı ve yazılı şekilde onlara verilmelidir. Eklemhareket açıklığı, germe ve aktif egzersizler deformiteyi önler ve eklem hareket açıklığını korur. Dirençli egzersizler, kas atrofilerini önler, kasların kuvvetlerini arttırırlar. Solunum egzersizleri ise göğüs kafesi hareketlerini arttırıp korurlar. Hastaların bir spor dalıyla uğraşmaları sağlanmalıdır. Yüzme, hızlı yürüme veya koşma, düz ve yüksek seleli bisiklete binme, kürek çekme, masa tenisi, voleybol gibi dayanıklılık egzersizleri olabilir(68).

Farmakolojik Tedavi

Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar: Genel olarak NSAİİ AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'ın sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir(70). NSAİİ AS hastalarında ağrı ve tutukluğun tedavisinde ilk sıra tedavi olarak

önerilmektedir. NSAİİ ile devamlı tedavi persistan aktif ve semptomatik hastalığı olanlarda önerilmektedir. NSAİİ reçete ederken kardiovasküler, gastrointestinal ve renal riskler göz önünde tutulmalıdır(65).

Kortikosteroidler: AS'de sakroiliak eklemler, periferik eklemler ve entezal bölgeler gibi inflamasyon olan bölgeye lokal enjeksiyonlar uygulanabilir. Sistemik glukokortikoidlerin aksiyel hastalıkta kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur(65).

Hastalık modifiye edici ilaçlar (HMEİ): Bunlar da konvansiyonel ve biyolojik tedaviler olmak üzere ikiye ayrılır.

a)Konvansiyonel tedaviler

Metotreksat(MTX): MTX ile ilgili veriler hala oldukça kısıtlıdır ve kullanılmasını destekleyecek olumlu sonuçlar bulunmamaktadır(65). Ankilozan spondilitte MTX kullanımıyla ilgili bir sistematik derleme, inflamatuvar bel ağrısı üzerine etki ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmadığını ve periferik eklem hastalığı ile ilgili yetersiz kanıt bulunduğunu göstermiştir. Bu ilaçla ilgili AS'li hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma oral MTX'ın (7,5 mg/hafta) spondilit üzerine anlamlı etkisini göstermede başarısız olmuş, fakat periferik artritte biraz gelişme kaydedilmiştir(71).

Sülfasalazin (SLZ): HMEİ içerisinde en çok kullanılanlardan birisi SLZ'dir. SLZ, 5-amino salisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SLZ'de antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir(72). Çalışmaların çoğu; periferik AS'li hastalarda ve anterior üveiti önlemede SSZ'in bir miktaretkinliği olduğunu desteklemektedir(65). Periferik AS'de günlük 2-3 gr dozunun spinal semptomlarda etkili ancak entezitte etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır(73).

b) Biyolojik tedaviler

Romatolojik hastalıkların etyopatogenezi daha iyi anlaşıldıkça sitokin bazlı daha spesifik tedaviler gündeme gelmiştir. AS'de ilk sırada TNF- α 'yı hedef alan anti-TNF tedavisi almaktadır.

Etanercept: Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. Haftada iki defa 25 mg dozunda, deri altı enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikorlardan (infliximab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflatuar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır.

Yapılan bir çalışmada, konvansiyonel tedavilere dirençli haftada 2 kez 25 mg etanercept subkutan tedavisi alan hastalar 3 yıl süreyle takip edildi. Hastalar AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI), ESH, CRP değerleri, yan etkiler ve komplikasyonlar açısından izlendi. Tedavi öncesi $7,2 \pm 1,6$ olan BASDAI değerinde etanercept tedavisinin 3. ayında $4,2 \pm 1,8$ 'e gerileme oldu. ($p=0,001$). ESH ve CRP değerlerinde tedavi sonrası anlamlı oranda düzelme izlendi. Klinik yanıtta en belirgin iyileşme entezit ve spinal tutuklukta azalma olarak kaydedildi(74).

Etanerceptin haftada 2 kez 25 mg dozunun güvenlik ve etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 59 hastanın 5 yıllık verileri değerlendirildi. Ciddi nonenfeksiyöz advers olaylar %0,17, ciddi enfeksiyonlar %0,03, inflammatuar barsak hastalığı %0,01 ve üveit %0,14 oranında gözlemlendi. Tüberküloz veya herhangi bir fırsatçı enfeksiyona rastlanmadı(73).

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

Ankilozan spondilitte infliximabın zamanlamasıyla ilgili büyük bir çalışma yayımlanmıştır ve aktif hastalığı olan 201 hastada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda, fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde anlamlı gelişmeleri göstermiştir. Yirmi dört haftanın sonunda ASAS 20 cevabını karşılama oranı infliximab grubunda %61,2 iken plasebo grubunda %19,2 tespit edilmiştir(75).

Çok merkezli Avrupa infliksimab AS kohort çalışmasında hastaların çoğu 5 yıl tedaviyi tamamladılar. Tamamlayamayan grupta ilacın kesilmesi yada değiştirilmesinin nedeni sık görülen hipersensitivite reaksiyonlarıydı. Ancak uzun vadede infliksimab tedavisi etkili ve güvenli olarak değerlendirildi(76).

Adalimumab: Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikorudur. TNF α 'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affiniteyle bağlanarak TNF- α 'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur. Optimal doz iki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır, düşük klirens sahiptir ve vasküler kompartmanda dağılır. Eliminasyon yarı ömrü doğal IgG1'inkine benzerdir ve 10-13,6 gün arasındadır(56).

Adalimumab tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini göstermek için yapılan çalışmada hastalar 5 yıl süreyle izlendi. 5 yılsonunda 125 hastanın hastalık aktivite ve klinik değerlendirme skorları değerlendirildi. ASAS 40 yanıt oranı %70, BASDAI 50 oranı %75, ASAS parsiyel remisyon oranı %51 ve inaktif hastalık oranı %61 olarak rapor edildi. Uzun vadeli ve sürekli remisyonun en iyi belirleyicisinin erken remisyona ulaşma olduğu tespit edildi. Bu süre sonunda 311 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede görülen yan etkiler; %11,7 ciddi advers olaylar, %1,4 ciddi enfeksiyonlar ve %1 fırsatçı enfeksiyonlar şeklindeydi. Tüberküloz ve fatal advers olay rapor edilmedi(77).

Golimumab: Golimumab çözünabilir (solubl) ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanan human IgG1 monoklonal antikorudur. Ayda bir subkutanöz yolla uygulanır. Golimumabın randomize plasebo kontrollü etkinlik ve güvenlik çalışmasında 138 hastaya golimumab 50 mg, 140 hastaya golimumab 100mg ve 78 hastaya plasebo verildi.14. haftada ASAS 20 yanıtları sırasıyla %59,4, %60,0, %21,8 olarak değerlendirildi. Ayrıca golimumab alan hastalarda kısa form-36, Jenkins uyku değerlendirme anketi, BASDAI ve The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index(BASFI) skorlarında belirgin iyileşme izlendi. Ancak BASMI skorunda düzelme yoktu. Golimumab alan grubun %85,6'sı, plasebo grubunun %76,6 'sında 1 ve üzerinde yan etki, sırasıyla %5,4 ve %6,5 'inde ciddi advers olaylar izlendi. Bu çalışma sonucunda golimumab etkili ve iyi tolere edilebilir bir ajan olarak değerlendirildi(78).

Sertolizumab diğerk bir anti-TNF tedavi ajanıdır, ancak henüz etkinlik ve güvenliğinin kanıtlandığı bir çalışma bulunmamaktadır(81). Birçok sitokin, hücre yüzey molekülü ve sinyal moleküllerini hedef alan tedaviler değerlendirilmektedir. B hücrelerini hedefleyen ritüksimab, T hücre kostimulatörü olan abatacept ve IL-6'yı hedefleyen tosiluzumab ankilozan spondilitte etkisiz bulunmuştur. IL17'yi hedefleyen sekukinumab, IL-12/23'ü hedefleyen ustekinumab ve fosfodiesteraz 4 üzerinden etkili olan apremilast araştırmaları devam eden ve spondiloartropatiler için umut verici tedavilerdir(82).

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

Birinci çalışmada Tan ve ark.(79) 3 aylık süre sonunda %67 hastanın ASAS20 yanıtını sağlamasıyla birlikte klinik ve CRP gibi laboratuvar parametrelerinde belirgin gelişme gösteren aktif AS'li 9 hasta bildirmişlerdir. Bu yanıt aktif lezyonların %61'nin iyileşmesi ya da tamamen kaybolması ile MRG aracılığıyla gösterilmiştir.

Daha sonraki çalışma, 24 hafta tedavi edilen 20 hastayı incelemiş, bununla birlikte hastaların sadece küçük bir oranı (5/20) ASAS20 yanıtına ulaşmasına rağmen MRG'de ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı fark görülmemiştir. Böyle olmasına rağmen tedaviler her iki grupta da iyi tolere edilmiştir. Veriler halen başlangıç niteliğindedir ve bir sonuç çıkarmaya izin vermemektedir(80).

Ankilozan Spondilit'te Cerrahi

Kalça Cerrahisi: Kalça artrit AS hastaların üçte birinde görülmektedir. Bu tutulum özellikle gençlerde ve hastalığın erken evrelerinde görülmektedir. AS hastaların yaklaşık %5'inde total kalça replasmanı (TKR) ihtiyacı doğmaktadır. Her ne kadar AS bağlı TKR ameliyatı olan hastalar genç yaşta yapılsa da revizyon ameliyat oranları azdır. Bu yüzden ASAS/EULAR önerilerinde TKR endikasyon varsa yaşa bakılmaksızın ameliyat önerilmektedir(83).

Spinal Cerrahi: İlerleyen hastalıkla birlikte spinal deformiteler, hastalarda kifozun artmasına ve ön cepheye bakmakta zorluğa neden olabilirler. Şiddetli Andersson lezyonları sonucunda spinal instabilite oluşabilmektedir. Bununla birlikte artmış spinal füzyon ve osteoporoz nedeniyle minör travmalardabile kırıklar oluşabilmektedir. Ağır kifotik hastalarda kama osteotomiler kullanarak yaklaşık 37-40 derece düzelmeler sağlanabilmektedir(84).

2.2.8. Prognoz

Hastalığın seyri genellikle değişkendir, özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder(52). Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra dizabilite gelişebilir, %85-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Kalça tutulumu erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Servikal bölgede tam ankiloz ile kifoz olanlarda dizabilite daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir. En sık rastlanılan nedenler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir. Gebelik hastalık seyrini etkilemez. Fertilite, gebelik seyri ve doğum genellikle normaldir(52).

2.2.9. Ankilozan Spondilitte IL-17 Yolağı

Son yıllarda, interlökin IL-17 yolağının AS patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiş ve bu yolu hedef alan tedavi yöntemlerinin çeşitli diğer inflamatuvar hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir(85).

IL-23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir ve IL-12 ile ortak p40 alt birimine ek olarak aynı zamanda kendisine özgü bir p19 alt birimine sahiptir(87). Aktive olan miyeloid hücreler, endotel ve epitel hücreleri tarafından üretilir ve IL-12 reseptörü ile ortak olan bir IL-12Rb1 alt ünitesi ve kendine özgü bir IL-23R alt-biriminden oluşan heterodimerik IL-23 reseptör kompleksi aracılığıyla sinyalleşmeyi sağlar(86).

Th-17 hücreleri, IL-6, IL-22, IL-26, interferon (IFN) ve TNF-a gibi diğer proinflamatuvar sitokinler ile birlikte IL-17 üreten Th1 ve Th2 hücrelerinden gelişimsel açıdan farklı olan T yardımcı hücrelerinin bir alt kümesidir. Bunlardan IL-17 alt grupları A/F ve IL-26, Th-17 yanıtına en özgül olarak kabul edilir. IL-

17'nin, T hücre aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuvar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF-a ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir(87,88).

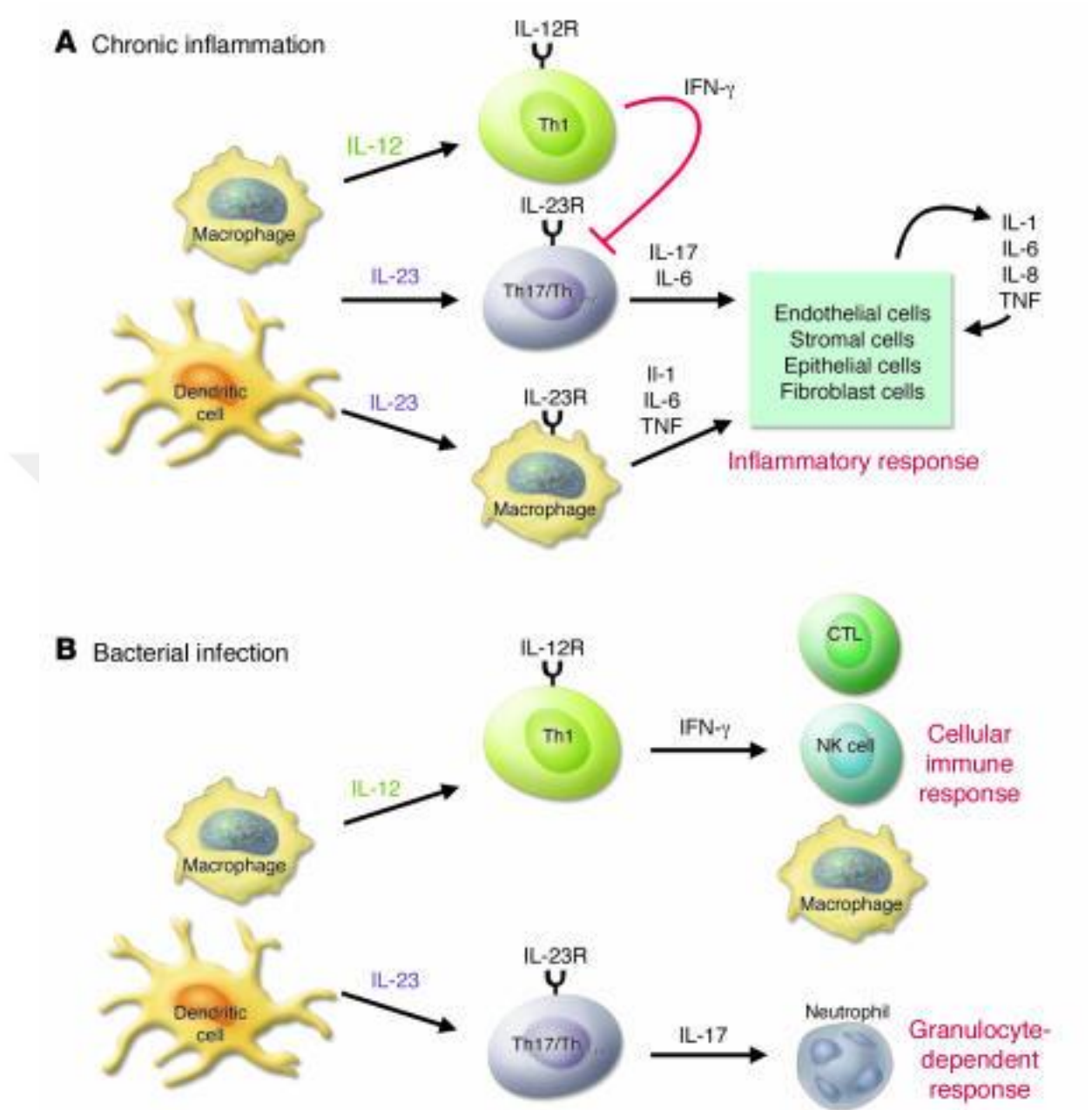
Th-17 yanıtının tetiklenmesi ve sürdürülmesinde IL-23'ün rolü olduğu ve IL23'ün, aktive edilmiş fare ve insan monositlerinden, makrofajlarından, dendritik hücrelerinden, T ve B hücrelerinden ve endotel hücrelerinden eksprese edildiği, Oppmann ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir(88).

Aggarwal ve arkadaşları, IL-23 varlığında T hücrelerinin aktivasyonunun Th-17 hücrelerinin ekspansiyonuna yol açtığını ve böylece IL-17 seviyelerinde bir artışa neden olduğunu bulmuştur(87).

Cua ve arkadaşları, IL-23'ün p19 alt biriminden yoksun olan fareleri kullanarak bir araştırma yapmışlar ve bu farelerin bağışıklık kazandıklarında normal Th-17 yanıtları geliştirdiklerini, ancak IL-17 üreten hücrelerin üretiminde yetersiz olduklarını saptadılar. Daha sonra bu farelere IL-23'ün ekzojen uygulamasının, Th17 hücre miktarında amplifikasyona neden olmasıyla IL-12'den ziyade, IL-23'ün Th-17 hücresinin gelişimine neden olduğunu teyit ettiler(89).

Cortes ve arkadaşları AS'li hastalarda yaptıkları gen çalışmasında AS ile ilişkili Th-17 yolağında yer alan genlerin aşırı temsil edildiğini saptadılar ve özellikle IL-23'ün önemli bir role sahip olduğunu tespit ettiler(90). Gen çalışmalarına ek olarak AS'li hastalarda subkondral kemik iliğindeki IL-23-pozitif hücrelerin görülme sıklığı, kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş, ek olarak serum IL17 ve IL-23 düzeylerinde artış ve sinovyal sıvıdaki artmış IL-23 konsantrasyonları gösterilmiştir(91)(**Şekil 2**).

Şekil 2. IL-17 yolağı



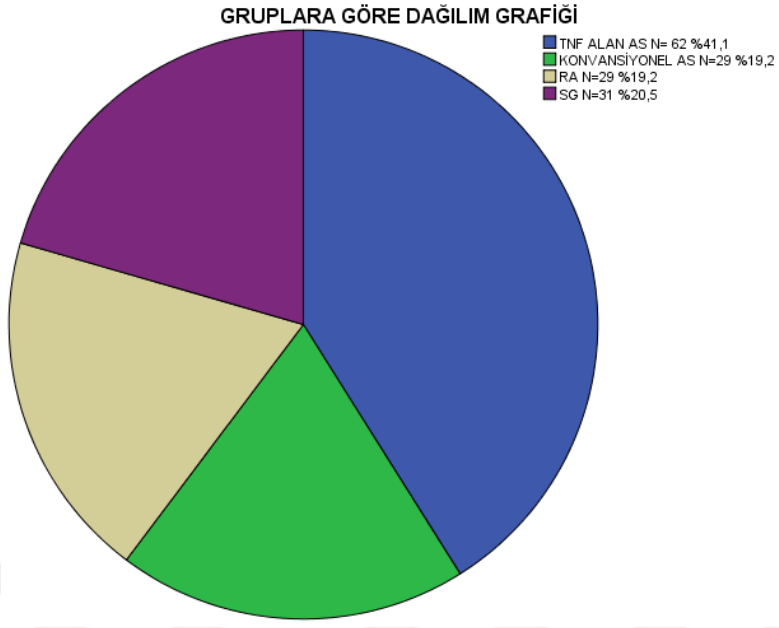
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu ileriye dönük, klinik vaka kontrol çalışması Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğinde 19.01.2017 tarih 70904504/8 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra (ek -1) sonra gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu ilgili tarihlerde Romatoloji Polikliniği'ne başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden romatoid artritli ve ankilozan spondilitli hastalardan oluştu. Çalışmaya testleri etkileyebilecek komorbiditesi (hematolojik malignite, solid tümör, aktif enfeksiyon vb) olmayan hastalar alındı. Tüm hastalarda demografik verileri, hastalık süresi, sigara içme durumu, almakta olduğu tedaviler içeren formlar dolduruldu. Romatoid artritli hastaların DAS28 skorlarını hesaplayabilmek için 28 eklemi (Bilateral proksimal interfalangial eklemler, bilateral metakarpofalangeal eklemler, bilateral el bileği, dirsek ve diz eklemleri arasında şiş ve hassas eklem sayıları) içeren muayeneler formlara işlendi. Ankilozan spondilitli hastaların BASDAI, BASFI skorlarını hesaplayabilmek için hastalara BASDAI, BASFI formu doldurtuldu (Ek-2-3). Kontrol grubu 30 sağlıklı gönüllüden oluştu. Kontrol grubunun da demografik verileri, sigara içme durumu not edildi Bu hastalardan tedavinin sürecinde TNF- α , IL-17 çalışmak için poliklinik kontrolleri sırasında önkoldan periferik kan örnekleri alındı. Serum TNF- α ve IL-17 seviyesinin ölçümü için kan örnekleri santrifüj ile 2500 devirde 7 dakika süre ile santrifüjlendi. Ayrılan plazma kısımları başka bir tüp içinde -80°C'de saklandı. Yeterli miktarda örnek toplandıktan sonra her biri ayrı ayrı TNF- α ve IL-17 ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya AS tanısı alan 91 hasta, RA tanısı alan 29 hasta ile 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi (Şekil 3). Tablo 1’de çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları sunulmuştur. Sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması $38,9 \pm 14,9$ Anti-TNF alan AS hastalarının yaş ortalaması $40,9 \pm 12,1$ RA hastalarının yaş ortalaması $51,9 \pm 14,1$ olarak hesaplandı. Grupların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Ayrıca çalışmaya alınan grupların ikili gruplar halinde yaş ortalamaları karşılaştırıldı. RA hastaları ile anti-TNF alan AS hastaları ($p=0,001$) arasında, RA hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ($p=0,013$) arasında ve RA hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yaş farkı tespit edildi.

Sağlıklı gönüllülerin 19’u (%61,3) kadın, 12’si (%38,7) erkek, Anti-TNF alan AS hastalarının 19’u (%30,6) kadın, 43’ü (%69,4) erkek, konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının 19’u (%65,5) kadın, 10’u (%34,5) erkek, RA hastalarının 24’ü kadın (%82,8) 5’i (%17,2) erkekti. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,001$). Ayrıca grupların ikili gruplar halinde cinsiyet dağılımları incelendi. Anti-TNF alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ($p=0,004$), RA hastalar ($p=0,001$) ve sağlıklı gönüllüler ($p=0,009$) arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi, Anti- TNF alan AS hastalarında erkek cinsiyet fazla iken diğerlerinde kadın cinsiyet fazla idi.

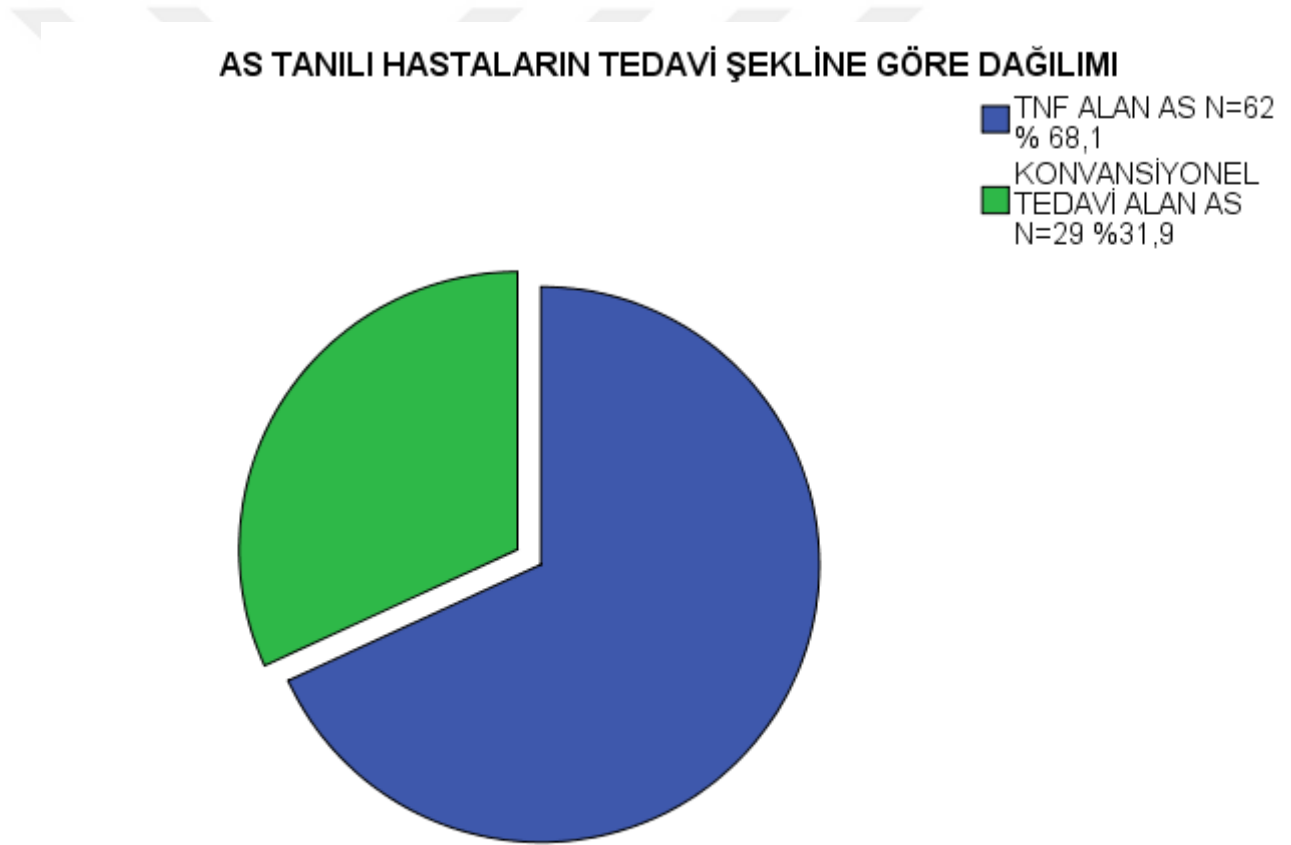


Şekil 3. Çalışmaya Alınan Hasta Grupları

Tablo 7. Çalışma Gruplarının yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

Gruplar		Yaş		Cinsiyet	
		Mean ±sd	Median(Min.- Maks.)	Erkek N (%)	Kadın N (%)
1: Anti-TNF Tedavisi Alan AS (N=62)		40,9±12,1	39,5(19-72)	43(69,4)	19(30,6)
2: Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)		43,3±10,9	41(20-65)	10(34,5)	19(65,5)
3: Romatoid Artrit (N=29)		51,9±14,1	50(23-84)	5(17,2)	24(82,8)
4: Sağlıklı Gönüllüler(N=31)		38,9±14,9	38(20-74)	12(38,7)	19(61,3)
P Değerleri	1-4	0,001¹		0,001²	
	1 vs. 2	0,371 ³		0,004⁴	
	1 vs. 3	0,001³		0,001⁴	
	1 vs. 4	0,470 ³		0,009⁴	
	2 vs. 3	0,013³		0,230 ⁴	
	2 vs. 4	0,194 ³		0,943 ⁴	
	3 vs. 4	0,001³		0,119 ⁴	
¹ One-way ANOVA testi ² Pearson ki-kare testi ³ Independent samples t test ⁴ Continuity correction ki-kare testi					

Çalışmaya alınan AS hastalarının 29'u (%31,9) konvansiyonel AS tedavisi alırken, 62'si (%68,1) anti-TNF tedavisi aldı (Şekil 4). Anti-TNF tedavisi alan hastaların 21'i (%33) ilk 1 yıl içinde erken Anti-TNF tedavisi alan, 41'i (%66) 1 yıldan sonra geç anti-TNF tedavisi başlanan hastalardı (Şekil 1). Anti-TNF tedavisi alan hastaların 15'i (%24) Etanercept, 23'ü (%37) İnfliximab, 16'sı (%26) Adalimumab, 5'i (%8) Golimumab, 3'ü (%5) Sertolizumab tedavisi aldı.



Şekil 4. AS Tanılı Hastaların Tedavi Şekillerine Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan tüm gruplar karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. RA hastalarında IL-17 düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile RA hastalarının TNF- α düzeyleri anti-TNF alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 8. Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Anti-TNF Tedavisi Alan AS (N=62)	Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)	Romatoid Artrit (N=29)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	p
IL-17					
Mean ±sd	2,6±0,4	2,2±0,8	1,9±1,0	2,5±0,8	0,012¹
Median(Min.-Maks.)	2,6(1,3-3,4)	2,5(0,4-3,4)	2,1(0,2-3,1)	2,8(0,6-3,4)	
TNF-α					
Mean ±sd	1,8±0,8	1,5±0,9	1,3±0,8	2,1±1,1	0,009¹
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,3)	1,3(0,1-3,4)	1,4(1,7-3,5)	2,6(0,2-3,5)	
¹ Kruskal Wallis testi TNF-α: tümör nekroz faktör					

Konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyleridaha düşükbulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Konvansiyonel tedavi alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılması

LaboratuvarSonuçları	Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	P
IL-17			
Mean ±sd	2,2±0,8	2,5±0,8	0,043¹
Median(Min.-Maks.)	2,5(0,4-3,4)	2,8(0,6-3,4)	
TNF-α			
Mean ±sd	1,5±0,9	2,1±1,1	0,033¹
Median(Min.-Maks.)	1,3(0,1-3,4)	2,6(0,2-3,5)	
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Anti TNF tedavi alan AShastalarıile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 ile TNF-α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Anti TNF tedavisi alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Anti-TNF Tedavisi Alan AS (N=62)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	p
IL-17 Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	2,6±0,4 2,6(1,3-3,4)	2,5±0,8 2,8(0,6-3,4)	0,111 ¹
TNF-α Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	1,8±0,8 1,5(0,1-3,3)	2,1±1,1 2,6(0,2-3,5)	0,065 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları karşılaştırıldığında BasFi, ESR, CRP, IL-17, TNF- α, NEU ve PLT düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Buna karşılık Anti-TNF tedavisi alan hastaların BasDai puanı daha düşük iken Hb ve WBC düzeyleri daha yüksek ölçüldü. (Tablo 11).

Tablo 11. Anti-TNF tedavisi alan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastaların karşılaştırılması

Sonuçlar	Anti-TNF Tedavisi Alan AS (N=62)	Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)	P
BasDai Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	3,1±2,5 2,8(0-10)	4,3±2,5 4,0(0-8)	0,036¹
BasFi Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	2,6±2,4 2,1(0-9)	3,1±2,3 3,0(0-7)	0,379 ¹
ESR Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	18,2±16,3 13,0(2-69)	19,1±16,9 18,0(2-80)	0,772 ¹
CRP Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	0,9±1,5 0,4(0-9)	0,9±1,2 0,6(0-5,5)	0,773 ¹
IL-17 Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	2,6±0,4 2,6(1,3-3,4)	2,2±0,8 2,5(0,4-3,4)	0,168 ¹
TNF-α Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	1,8±0,8 1,5(0,1-3,3)	1,5±0,9 1,3(0,1-3,4)	0,078 ¹
Hb Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	14,2±1,7 14,6(9,8-17,2)	13,5±1,7 13,4(10,1-17,2)	0,033¹
WBC* Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	8225±2138 8040(4510-13210)	7270±1950 7120(3540-11550)	0,044²
NEU* Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	4874±1663 4630(2420-8470)	4297±1512 4180(1940-7160)	0,116 ²
PLT Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	278935±71664 262000(141000-421000)	277275±71231 279000(118000-392000)	0,939 ¹
¹ Mann Whitney U testi			
² Independent samples t test			

Çalışmaya katılan Anti-TNF tedavisine erken başlanan AS hastaları, Anti-TNF tedavisine geç başlanan AS hastaları, RA hastaları ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. RA hastalarında IL-17 ve TNF- α düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu. (Tablo12).

Tablo 12. Anti-TNF Tedavisine Başlama Zamanına Göre Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Anti-TNF Tedavisine Erken Başlanan AS (N=21)	Anti-TNF Tedavisine Geç Başlanan AS (N=41)	Romatoid Artrit (N=29)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	P
IL-17					
Mean $\pm$sd	2,5 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 0,8	0,019¹
Median(Min.-Maks.)	2,5(1,3-3,1)	2,6(1,6-3,4)	2,1(0,2-3,1)	2,8(0,6-3,4)	
TNF-α					
Mean $\pm$sd	1,7 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,1	0,018¹
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,0)	1,5(0,1-3,3)	1,4(1,7-3,5)	2,6(0,2-3,5)	
¹ Kruskal Wallis testi TNF- α : tümör nekroz faktör					

Anti TNF tedavisine erken başlanan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunulmadı (Tablo 13).

Anti TNF tedavisine geç başlanan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında IL-17 düzeyleri arasında anlamlı var varken, TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Anti-TNF tedavisine geç başlanan hastaların IL-17 düzeyi daha yüksek ölçüldü (Tablo 14).

Anti TNF tedavisine erken başlanan hastalar ile Anti TNF tedavisine geç başlanan hastaların IL-17 ile TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 13. Anti TNF Tedavisi Erken Başlanan Hastalar İle Konvansiyonel Tedavi Alan Hastalar

Laboratuvar sonuçları	Anti-TNF Tedavisine Erken Başlanan AS (N=21)	Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,5 $\pm$ 0,4 2,5(1,3-3,1)	2,1 $\pm$ 0,9 2,1(0,4-3,4)	0,096 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,7 $\pm$ 0,8 1,5(0,1-3,0)	1,5 $\pm$ 0,9 1,3(0,1-3,4)	0,205 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Tablo 14. Anti TNF Tedavisi Geç Başlanan Hastalar İle Konvansiyonel Tedavi Alan Hastalar

Laboratuvar sonuçları	Anti-TNF Tedavisine Geç Başlanan AS (N=41)	Konvansiyonel Tedavi Alan AS(N=29)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,6 $\pm$ 0,3 2,6(1,6-3,4)	2,1 $\pm$ 0,9 2,1(0,4-3,4)	0,010¹

TNF-α			
Mean $\pm$sd	1,8 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,9	
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,3)	1,3(0,1-3,4)	0,089 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Tablo 15. Anti TNF Tedavisine Erken Başlanan Hastalar İle Anti TNF Tedavisine Geç Başlanan Hastalar

Laboratuvar sonuçları	Anti-TNF Tedavisine Erken Başlanan AS (N=21)	Anti-TNF Tedavisine Geç Başlanan AS (N=41)	p
IL-17			
Mean $\pm$sd	2,5 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,3	
Median(Min.-Maks.)	2,5(1,3-3,1)	2,6(1,6-3,4)	0,438 ¹
TNF-α			
Mean $\pm$sd	1,7 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,8	
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,0)	1,5(0,1-3,3)	0,624 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Anti TNF tedavisine erken başlanan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin IL-17 ile TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Anti TNF tedavisine geç başlanan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin IL-17 ile TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 16. Anti TNF tedavisi erken başlanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler

Laboratuvar sonuçları	Anti-TNF Tedavisine Erken Başlanan AS (N=21)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	p
IL-17			
Mean ±sd	2,5±0,4	2,5±0,8	
Median(Min.-Maks.)	2,5(1,3-3,1)	2,8(0,6-3,4)	0,154 ¹
TNF-α			
Mean ±sd	1,7±0,8	2,1±1,1	
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,0)	2,6(0,2-3,5)	0,078 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Tablo 17. Anti TNF Tedavisi Geç Başlanan Hastalar İle Sağlıklı Gönüllüler

Laboratuvar sonuçları	Anti-TNF Tedavisine Geç Başlanan AS (N=41)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	p
IL-17			
Mean ±sd	2,6±0,3	2,5±0,8	
Median(Min.-Maks.)	2,6(1,6-3,4)	2,8(0,6-3,4)	0,177 ¹
TNF-α			
Mean ±sd	1,8±0,8	2,1±1,1	
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,3)	2,6(0,2-3,5)	0,133 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Anti-TNF tedavisi alan AS tanılı hastalarda BASDAİ puanı ile IL-17 arasında korelasyon bulunmazken, BASDAİ puanı ile ESR ve CRP arasında pozitif korelasyon, TNF- α , Hg ve PLT düzeyleri ile negatif korelasyon saptandı (Tablo 12). Konvansiyonel tedavi alan hastalarda BASDAİ puanı ile ESR, TNF- α , Hg, WBC, NEU VE PLT düzeyleri arasında korelasyon yokken, IL-17, CRP düzeyi ve yaş ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 19).

Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların ESR düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, ortaderecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ESR düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r=0,465$; $p=0,001$).

Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların CRP düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CRP düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r=0,297$; $p=0,022$).

Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların IL-17 düzeyi ile BASDAİ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların TNF-alfa düzeyi ile BASDAİ puanları arasında negatif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TNF-alfa düzeyi düşük olan hastaların BASDAİ puanları yüksekti ($r=-0,294$; $p=0,020$).

Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların Hg düzeyi ile BASDAİ puanları arasında negatif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hg düzeyi düşük olan hastaların BASDAİ puanları yüksekti ($r=-0,337$; $p=0,009$).

Anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastaların PLT düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PLT düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları yüksekti ($r=-0,293$; $p=0,021$).

Konvansiyonel tedavi alan AS tanılı hastaların CRP düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, orta derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 19). CRP düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r=0,434$; $p=0,019$).

Konvansiyonel tedavi alan AS tanılı hastaların IL-17 düzeyi ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IL-17 düzeyi yüksek olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r=0,374$; $p=0,046$).

Konvansiyonel tedavi alan AS tanılı hastaların yaşı ile BASDAİ puanları arasında pozitif yönlü, zayıf derecede bir korelasyon saptandı, aralarındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yaşı büyük olan hastaların BASDAİ puanları da yüksekti ($r: 0,367$; $p=0,050$).

Tablo 18. Anti-TNF Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında BASDAİ Puanları İle Bazı Değişkenlerin Korelasyonu

Anti-TNF Tedavi Alan AS (N=62)									
BASDAİ	ESR	CRP	IL-17	TNF- α	Hg	WBC	NEU	PLT	Yaş
r:	0,465**	0,297*	0,009	-0,294*	-0,337**	0,210	0,238	0,293*	0,210
p¹:	0,001	0,022	0,948	0,020	0,007	0,102	0,062	0,021	0,101
¹ Spearman Korelasyon Testi									

Tablo 19. Konvansiyonel Tedavi Alan Ankilozan Spondilit Hastalarında

Konvansiyonel Tedavi Alan AS (N=29)									
BASDAİ	ESR	CRP	IL-17	TNF- α	Hg	WBC	NEU	PLT	Yaş
r:	0,224	0,434**	0,374*	-0,193	-0,209	-0,062	-0,143	0,190	0,367*
p¹:	0,261	0,019	0,046	0,315	0,276	0,749	0,459	0,323	0,050
¹ Spearman Korelasyon Testi									

BASDAİ Puanları İle Bazı Değişkenlerin Korelasyonu

BASDAİ puanı $\geq$ 4 olan AS hastalarının ESR düzeyi BASDAİ puanı $<$ 4 olan hastalardan yüksek iken, TNF- α ve Hb düzeyi düşük bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. BASDAİ puanı $\geq$ 4 ile BASDAİ puanı $<$ 4 olan AS Tanılı hastaların karşılaştırılması

	BASDAİ puanı $\geq$ 4 N=40	BASDAİ puanı $<$ 4 N=51	p
Yaş Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	44,1 $\pm$ 11,0 43(26-68)	39,8 $\pm$ 12,0 38(19-72)	0,084 ¹
BasDai Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	5,9 $\pm$ 1,7 5,8(4-10)	1,6 $\pm$ 1,1 1,8(0-3,4)	0,001²
ESR Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	24,7 $\pm$ 19,6 21,5(2-80)	13,7 $\pm$ 11,5 10,0(2-51)	0,004²
CRP Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	1,2 $\pm$ 1,7 0,6(0-9)	0,7 $\pm$ 1,1 0,4(0-7,1)	0,209 ²
IL-17 Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	2,4 $\pm$ 0,5 2,6(0,7-3,4)	2,5 $\pm$ 0,6 2,5(0,4-3,4)	0,693 ²
TNF-α Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	1,4 $\pm$ 0,6 1,3(0,1-3,1)	1,9 $\pm$ 0,9 1,6(0,2-3,4)	0,001²
Hb Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	13,3 $\pm$ 1,7 13,3(9,8-17,2)	14,5 $\pm$ 1,5 14,8(10,1-17,2)	0,001²
WBC Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	7852 $\pm$ 2460 7290(3540-13210)	7974 $\pm$ 1827 7910(4790-11500)	0,793 ¹
NEU Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	4568 $\pm$ 1704 4465(1940-8470)	4786 $\pm$ 1580 4450(2240-8400)	0,529 ¹
PLT Mean $\pm$ sd Median(Min.-Maks.)	294400 $\pm$ 73106 286500(147000-421000)	265862 $\pm$ 67634 259000(118000-395000)	0,057 ¹
¹ Independent samples t test ² Mann Whitney U testi ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, TNF- α : tümör nekroz faktör			

Tablo 21. AS Tanılı Hastalarda Hastalık Aktivasyonunu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Risk Faktörü	RR (%95 GA) *	P Değeri
Yaş	1,04(0,9-1,1)	0,141
ESR	1,01(0,9-1,1)	0,656
CRP	1,30(0,8-2,0)	0,228
IL-17	1,7(0,7-4,4)	0,276
TNF- α	0,4 (0,2-0,9)	0,036
Hb	0,9 (0,6-1,4)	0,681
Sigara kullanmak	1,7 (0,5-5,2)	0,394
Cinsiyet (kadın vs. erkek)	8,5(2,2-32,9)	0,002

*RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı

AS tanılı hastalarda hastalık aktivasyonunu (BASDAI $\geq$ 4) etkileyebileceği düşünülen ve tek değişkenli analizlerle belirlenen yaş, ESR, CRP, IL-17, TNF- α , Hb düzeyi, sigara, cinsiyet değişkenleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile regresyon modeline dahil edildi. Ortaya çıkan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Regresyon analizi sonucu bağımsız değişkenlerden TNF- α düzeyi (p=0,036) ve kadın cinsiyet (p=0,002) anlamlı derecede AS tanılı hastalarda hastalık aktivasyonu üzerine etkili bulundu. TNF- α değerindeki 1 birim artışın hastalık aktivasyon riskini 0,4 kat (%95 GA: 0,2-0,9; p=0,036) azalttığı saptandı. Kadın cinsiyetin varlığının ise erkek cinsiyete göre hastalık aktivasyon riskini 8,5 kat (%95 GA: 2,2-32,9; p=0,002) arttırdığı bulundu (Tablo 21).

Tablo 22. TNF- α Düzeyini Etkileyen Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Modeldeki Değişkenler	B Değeri	Std.Error	P değeri
Model sabiti	0,382	0,541	0,429
CRP	-0,163	0,079	0,048
Cinsiyet (Erkek vs. Kadın)	0,165	0,297	0,582
Sigara kullanmak	0,559	0,214	0,013
IL-17	0,448	0,176	0,015
BASDAİ skoru	-0,064	0,052	0,227
HLA-B27 pozitifliği	0,293	0,294	0,326
R=0,671 R²=0,451 P=0,001			

Tablo 16’da TNF- α düzeyi üzerine etkisi olabileceği düşünülen CRP, IL-17 düzeyi, BASDAİ skoru, cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği ve sigara değişkenlerinin, çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda TNF- α ile anlamlı bir ilişki sergilediği saptandı ($R=0,671$; $R^2 =0,451$; $P=0,001$). Söz konusu tüm bu değişkenler birlikte TNF- α düzeyindeki değişimin %45 ‘ini açıkladı. Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında CRP, IL-17 ve sigara değişkenleri anlamlı derecede TNF- α düzeyindeki değişimi açıklamaktaydı. CRP düzeyindeki 1 birim artma TNF- α düzeyinde 0,163 birimlik azalmaya neden oldu ($B_{CRP} = -0,163$; $P=0,048$). Sigara kullanmak 0,559 kat TNF- α düzeyini arttırmaktaydı ($B_{sigara} = 0,559$; $P=0,013$). IL-17 düzeyindeki 1 birim artma TNF- α düzeyinde 0,448 birimlik artışa neden olduğu saptandı ($B_{CRP} = 0,448$; $P=0,015$).

Aktif AS hastalarının ($BASDAİ \geq 4$), IL-17 ve TNF- α düzeyi sağlıklı gönüllülerden daha düşük bulundu. (Tablo23).

Tablo 23. Aktif Ankilozan Spondilit hastaları ile Sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Aktif Ankilozan spondilit (N=40)	Sağlıklı Gönüllüler (N=31)	p
IL-17			
Mean $\pm$sd	2,4 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,8	
Median(Min.-Maks.)	2,6(0,7-3,4)	2,8(0,6-3,4)	0,046¹
TNF-α			
Mean $\pm$sd	1,4 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 1,1	
Median(Min.-Maks.)	1,3(0,1-3,1)	2,6(0,2-3,5)	0,003¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Anti-TNF tedavisi olarak İnfliximab (23 hasta) alan hastalar ile diğer ilaç (15'i Etanercept, 16'sı Adalimumab, 5'i Golimumab, 3'ü Sertolizumab) tedavisini alan hastalar karşılaştırıldığında infliximab alan hastalarda TNF- α düzeyi, BASDAİ skoru ve IL-17 düzeyi diğer hastalardan farklı bulunmadı (tablo 24).

Tablo 24. İnfliximab Alan AS Tanılı Hastalar İle Diğer Anti-TNF tedavi alan AS tanılı Hastaların Karşılaştırılması

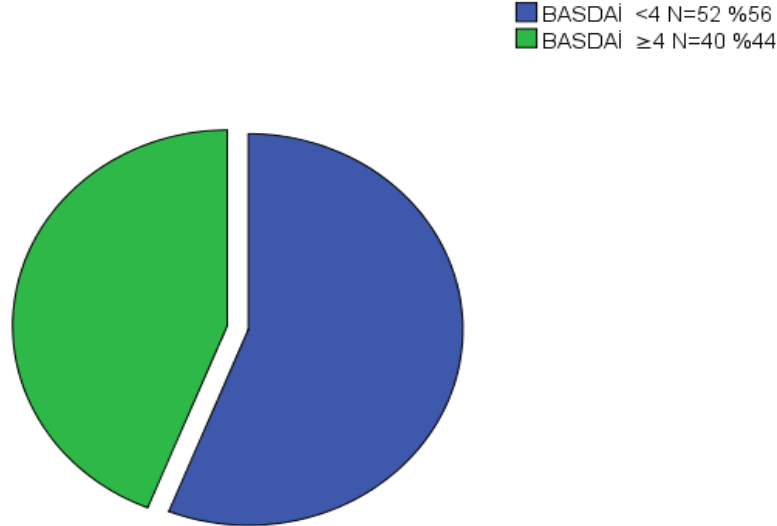
Laboratuvar sonuçları	İnfliximab alan AS Tanılı Hastalar (N=23)	Diğer Anti-TNF tedavi alan AS tanılı Hastalar (N=39)	p
IL-17			
Mean ±sd	2,5±0,4	2,6±0,3	
Median(Min.-Maks.)	2,5(1,3-3,1)	2,6(1,9-3,4)	0,291 ¹
TNF-α			
Mean ±sd	1,7±0,7	1,8±0,8	
Median(Min.-Maks.)	1,5(0,1-3,1)	1,5(0,1-3,3)	0,683 ¹
BASDAİ Skoru			
Mean ±sd	3,6±2,5	2,8±2,5	
Median(Min.-Maks.)	3,4(0-10)	2,2(0,9,8)	0,164 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Çalışmaya katılan Aktif AS(BASDAİ puanı≥4)tanılı hastalar, Nonaktif AS (BASDAİ puanı<4) tanılı hastalar, RA hastaları ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Aktif AS tanılı hastalarda ve RA hastalarındaTNF- α düzeyleri daha düşük bulundu. RA hastalarında IL-17 düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu. (Tablo25).

Tablo 25. Hastalık Aktivasyonuna Göre Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	BASDAİ puanı $\geq$ 4 (N=40)	BASDAİ puanı<4 (N=51)	Romatoid Artrit (N=29)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	p
IL-17					
Mean $\pm$sd	2,4 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 0,8	0,024¹
Median(Min.-Maks.)	2,6(0,7-3,4)	2,5(0,4-3,4)	2,1(0,2-3,1)	2,8(0,6-3,4)	
TNF-α					
Mean $\pm$sd	1,4 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,1	0,001¹
Median(Min.-Maks.)	1,3(0,1-3,1)	1,6(0,2-3,4)	1,4(1,7-3,5)	2,6(0,2-3,5)	
¹ Kruskal Wallis testi TNF- α : tümör nekroz faktör					

AS TANILI HASTALARIN HASTALIK AKTİVASYONUNA GÖRE DAĞILIMI



Şekil 5. AS Tanılı Hastaların Hastalık Aktivasyonu Dağılım Grafiği

BASDAİ<4 olan 51 (%56) AS hastası mevcuttu (Şekil 5). Nonaktif AS olarak değerlendirilen bu hasta grubu çalışmaya dahil edilen nonaktif RA hastaları ile karşılaştırıldığında AS hastalarında IL-17 ve TNF- α düzeyi yüksek bulundu (Tablo 26).

Tablo 26. Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Romatoid Artrit (N=29)	Nonaktif Spondilit (BASDAİ puanı<4) (N=51)	p
IL-17			
Mean $\pm$sd	1,9 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 0,6	0,037¹
Median(Min.-Maks.)	2,1(0,2-3,1)	2,5(0,4-3,4)	
TNF-α			
Mean $\pm$sd	1,3 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,9	0,007¹
Median(Min.-Maks.)	1,4(1,7-3,5)	1,6(0,2-3,4)	
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Anti-TNF tedavisi alan 62 AS tanılı hastanın 40'ı nonaktif AS 22'si aktif AS tanılı hastaydı. Nonaktif ankilozan spondilit hastaları ile nonaktif romatoid artrit hastaları karşılaştırıldığında AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi RA hastalarından daha yüksek ölçüldü (Tablo 27).

Tablo 27. Anti-TNF Tedavisi Alan Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Romatoid Artrit (N=29)	Anti-TNF Tedavisi Alan Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları (BASDAİ puanı<4) (N=40)	p
IL-17			
Mean ±sd	1,9±1,0	2,6±0,3	0,012¹
Median(Min.-Maks.)	2,1(0,2-3,1)	2,6(1,9-3,4)	
TNF-α			
Mean ±sd	1,3±0,8	1,9±0,8	0,004¹
Median(Min.-Maks.)	1,4(1,7-3,5)	1,6(0,6-3,3)	
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Konvansiyonel Tedavi 29 AS tanılı hastanın tanılı hastanın 11'i nonaktif AS 18'i aktif AS tanılı hastaydı.Konvansiyonel tedavialan nonaktif ankilozan spondilit hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastaları Karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF-α düzeyi arasında fark gözlenmedi (Tablo 28).

Tablo 28. Konvansiyonel Tedavi Alan Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları İle Nonaktif Romatoid Artrit Hastalarının Karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Romatoid Artrit (N=29)	Konvansiyonel Tedavi Alan Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları (BASDAİ puanı<4) (N=11)	p
IL-17			
Mean ±sd	1,9±1,0	1,9±1,1	0,976 ¹
Median(Min.-Maks.)	2,1(0,2-3,1)	1,9(0,4-3,4)	
TNF-α			
Mean ±sd	1,3±0,8	1,8±1,2	0,294 ¹
Median(Min.-Maks.)	1,4(1,7-3,5)	1,5(0,2-3,4)	
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Nonaktif AS hastalarında (BASDAİ<4) IL-17 ve TNF-α düzeyi sağlıklı erişkinlerden farklı bulunmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Sağlıklı Gönüllüler ile Nonaktif Ankilozan Spondilit hastalarının karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Sağlıklı Gönüllüler (N=31)	Nonaktif Ankilozan Spondilit Hastaları (BASDAİ puanı<4) (N=51)	p
IL-17			
Mean ±sd	2,5±0,8	2,5±0,6	0,125 ¹
Median(Min.-Maks.)	2,8(0,6-3,4)	2,5(0,4-3,4)	
TNF-α			
Mean ±sd	2,1±1,1	1,9±0,9	0,274 ¹
Median(Min.-Maks.)	2,6(0,2-3,5)	1,6(0,2-3,4)	
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Sağlıklı erişkinler ile Anti-TNF tedavisi alan RA hastaları karşılaştırıldığında RA hastalarının TNF-α düzeyi ve IL-17 düzeyi sağlıklı erişkinlerden daha düşük ölçüldü (Tablo 30).

Tablo 30. Sağlıklı Gönüllüler ile Anti-TNF tedavisi alan RA hastaları hastalarının karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Sağlıklı Gönüllüler (N=31)	Anti-TNF tedavisi alan RA hastaları (N=10)	p
IL-17			
Mean ±sd	2,5±0,8	1,8±1,1	0,016¹
Median(Min.-Maks.)	2,8(0,6-3,4)	2,2(0,2-3,0)	
TNF-α			
Mean ±sd	2,1±1,1	1,0±0,6	0,012¹
Median(Min.-Maks.)	2,6(0,2-3,5)	1,1(0,2-1,9)	
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			

Sağlıklı erişkinler ile konvansiyonel tedavi alan RA hastaları karşılaştırıldığında RA hastalarının TNF- α düzeyi ve IL-17 düzeyi sağlıklı erişkinlerden daha düşük ölçüldü (Tablo 31).

Tablo 31. Sağlıklı erişkinler ile konvansiyonel tedavi alan RA hastalarının karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Sağlıklı Gönüllüler (N=31)	Konvansiyonel tedavi alan RA hastaları (N=19)	p
IL-17			
Mean $\pm$sd	2,5 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 1,0	0,049¹
Median(Min.-Maks.)	2,8(0,6-3,4)	2,1(0,6-3,1)	
TNF-α			
Mean $\pm$sd	2,1 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 0,9	0,032¹
Median(Min.-Maks.)	2,6(0,2-3,5)	1,4(0,2-3,5)	
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Konvansiyonel tedavi alan RA hastaları ile anti-TNF tedavisi alan RA hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi (Tablo 32).

Tablo 32. Konvansiyonel Tedavi Alan RA Hastaları İle Anti-TNF Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Anti-TNF tedavisi alan RA hastaları (N=10)	Konvansiyonel tedavi alan RA hastaları (N=19)	p
IL-17			
Mean ±sd	1,8±1,1	2,0±1,0	0,435 ¹
Median(Min.-Maks.)	2,2(0,2-3,0)	2,1(0,6-3,1)	
TNF-α			
Mean ±sd	1,0±0,6	1,4±0,9	0,281 ¹
Median(Min.-Maks.)	1,1(0,2-1,9)	1,4(0,2-3,5)	
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Çalışmaya katılan erken hastalık yaşına sahip AS hastaları,geç hastalık yaşına sahip AS hastaları, RA hastaları ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. RA hastalarında TNF- α düzeyleri ve IL-17 düzeyleridaha düşük bulundu(Tablo 33).

Tablo 33. Hastalık Yaşına Göre Çalışma Gruplarının IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Erken hastalık (≤ 5) yaşına sahip AS hastaları(n=32)	Geç hastalık (> 5) yaşına sahip AS hastaları(n=59)	Romatoid Artrit (N=29)	Sağlıklı gönüllüler (N=31)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,6 $\pm$ 0,4 2,5(1,7-3,4)	2,4 $\pm$ 0,7 2,5(0,4-3,4)	1,9 $\pm$ 1,0 2,1(0,2-3,1)	2,5 $\pm$ 0,8 2,8(0,6-3,4)	0,024¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,7 $\pm$ 0,8 1,4(0,1-3,4)	1,7 $\pm$ 0,8 1,5(0,1-3,3)	1,3 $\pm$ 0,8 1,4(1,7-3,5)	2,1 $\pm$ 1,1 2,6(0,2-3,5)	0,024¹
¹ Kruskal Wallis testi TNF- α : tümör nekroz faktör					

Tedavi alan AS hastalarının erken ve geç hastalık yaşına göre IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi (Tablo 34).

Tablo 34. Tedavi Alan AS Hastalarının Erken Ve Geç Hastalık Yaşına Göre IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Erken hastalık (≤ 5) yaşına sahip AS hastaları(n=32)	Geç hastalık (> 5) yaşına sahip AS hastaları(n=59)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,6 $\pm$ 0,4 2,5(1,7-3,4)	2,4 $\pm$ 0,7 2,5(0,4-3,4)	0,749 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,7 $\pm$ 0,8 1,4(0,1-3,4)	1,7 $\pm$ 0,8 1,5(0,1-3,3)	0,944 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Anti TNF alan tedavi alan AS hastalarının erken ve geç hastalık yaşına göre IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi (Tablo 35).

Tablo 35. Anti TNF Tedavi Alan AS Hastalarının Erken Ve Geç Hastalık Yaşına Göre IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Erken Hastalık (≤ 5) Yaşına Sahip Anti TNF Alan AS Hastaları(N=18)	Geç Hastalık (> 5) Yaşına Sahip Anti-TNF Alan AS Hastaları(N=44)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,6 $\pm$ 0,4 2,5(1,9-3,2)	2,6 $\pm$ 0,4 2,6(1,3-3,4)	0,728 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,8 $\pm$ 0,8 1,6(0,1-3,3)	1,8 $\pm$ 0,8 1,5(0,1-3,2)	0,530 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Erken hastalık yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile geç hastalık yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi (Tablo 36).

Tablo 36. Konvansiyonel Tedavi Alan AS Hastalarının Erken Ve Geç Hastalık Yaşına Göre IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Erken Hastalık (≤ 5) Yaşına Sahip Konvansiyonel Tedavi Alan AS Hastaları(N=14)	Geç Hastalık (> 5) Yaşına Sahip Konvansiyonel Tedavi Alan AS Hastaları(N=15)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,5 $\pm$ 0,5 2,6(1,7-3,4)	1,9 $\pm$ 1,0 2,3(0,4-3,4)	0,201 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,6 $\pm$ 0,8 1,3(1,0-3,4)	1,4 $\pm$ 0,9 1,4(0,1-3,3)	0,880 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Erken hastalık yaşına sahip anti-TNF alan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi ile erken hastalık yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastaları arasında fark gözlenmedi (Tablo 37).

Tablo 37. Erken hastalık yaşına sahip(≤ 5 yıl) AS hastalarının tedavi şekline göre IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Erken hastalık (≤ 5) yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastaları(n=14)	Erken hastalık (≤ 5) yaşına sahip anti TNF alan AS hastaları(n=18)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,5 $\pm$ 0,5 2,6(1,7-3,4)	2,6 $\pm$ 0,4 2,5(1,9-3,2)	0,866 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,6 $\pm$ 0,8 1,3(1,0-3,4)	1,8 $\pm$ 0,8 1,6(0,1-3,3)	0,107 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Erken hastalık yaşına sahip AS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin IL-17 düzeyleri ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 38).

Tablo 38. Erken hastalık yaşına sahip(≤ 5 yıl) AS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Erken Hastalık (≤ 5) Yaşına Sahip AS Hastaları(N=32)	Sağlıklı Gönüllüler (N=31)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,6 $\pm$ 0,4 2,5(1,7-3,4)	2,5 $\pm$ 0,8 2,8(0,6-3,4)	0,187 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,7 $\pm$ 0,8 1,4(0,1-3,4)	2,1 $\pm$ 1,1 2,6(0,2-3,5)	0,091 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Geç hastalık yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile geç hastalık yaşına sahip anti-TNF alan AS hastaları karşılaştırıldığında IL-17 düzeyi ve TNF- α düzeyleri arasında fark gözlenmedi(Tablo 39).

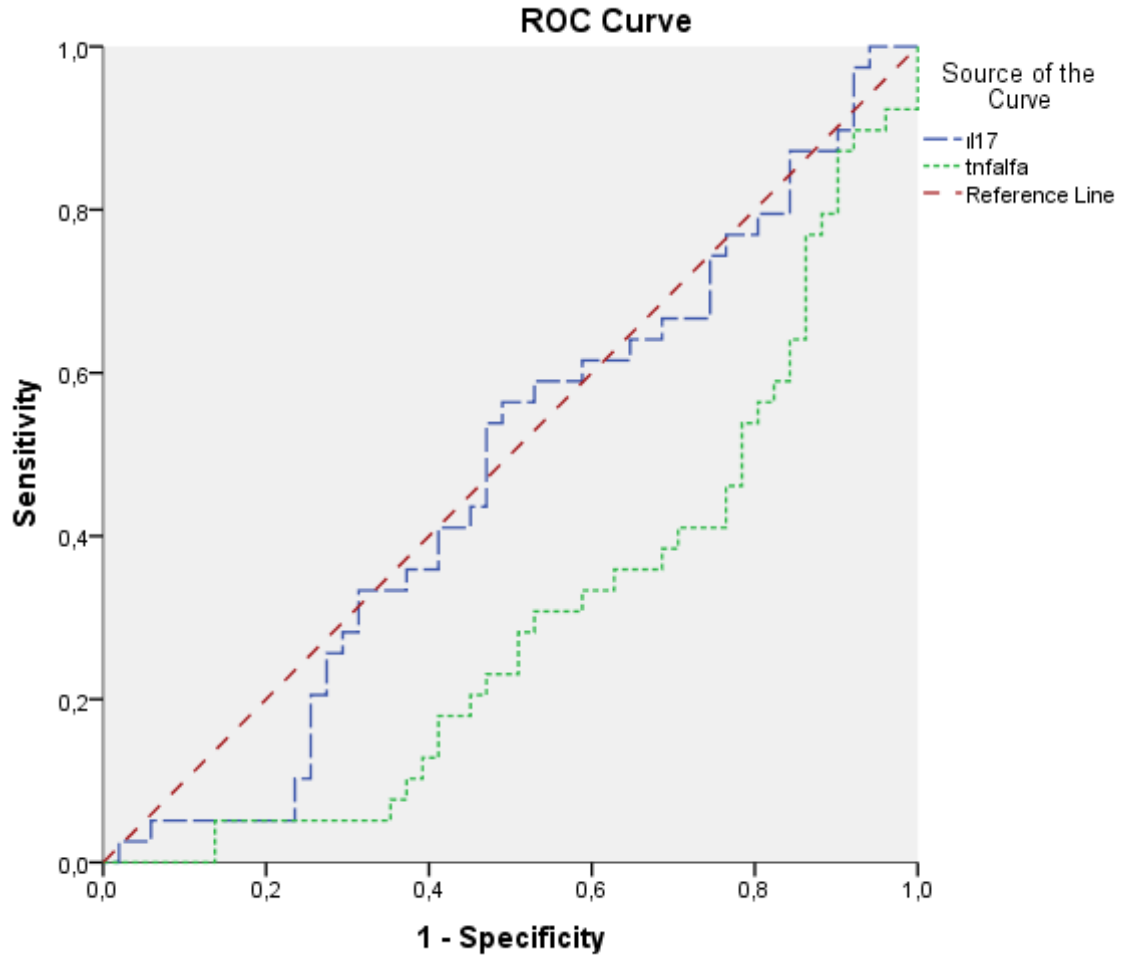
Tablo 39. Geç hastalık yaşına sahip(>5yıl) AS hastalarının tedavi şekline göre IL-17 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Geç Hastalık (>5) Yaşına Sahip Anti-TNF Alan Hastaları(N=44)	Geç Hastalık (>5) Yaşına Sahip Konvansiyonel Tedavi Alan AS Hastaları(N=15)	p
IL-17 Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	2,6 $\pm$ 0,4 2,6(1,3-3,4)	1,9 $\pm$ 1,0 2,3(0,4-3,4)	0,054 ¹
TNF-α Mean $\pm$sd Median(Min.-Maks.)	1,8 $\pm$ 0,8 1,5(0,1-3,2)	1,4 $\pm$ 0,9 1,4(0,1-3,3)	0,356 ¹
¹ Mann Whitney U testi TNF- α : tümör nekroz faktör			

Geç hastalık yaşına sahip AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi sağlıklı gönüllülerinkinden daha düşük bulundu(Tablo 40).

Tablo 40. Geç Hastalık Yaşına Sahip(>5 Yıl) AS Hastaları İle Sağlıklı Gönüllülerin IL-17 Ve TNF- A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Geç hastalık (>5) yaşına sahip AS hastaları(n=59)	Sağlıklı Gönüllüler (N=31)	p
IL-17 Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	2,4±0,7 2,5(0,4-3,4)	2,5±0,8 2,8(0,6-3,4)	0,044¹
TNF-α Mean ±sd Median(Min.-Maks.)	1,7±0,8 1,5(0,1-3,3)	2,1±1,1 2,6(0,2-3,5)	0,035¹
¹ Mann Whitney U testi TNF-α: tümör nekroz faktör			



Şekil.6. Çalışmaya dahil edilen toplam 94 AS tanılı hastanın IL-17 ve TNF-alfa düzeylerine ait ROC analizi eğrileri

TNF alfa ve IL-17 düzeylerinin AS tanılı hastalarda hastalık aktivasyonunu (BASDAI $\geq$ 4), ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Her iki parametre için de elde edilen ROC analizi eğrileri referans eğrinin altındadır. Buna göre IL-17 için eğri altında kalan alan(AUC), istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). TNF-alfa değeri için elde edilen AUC değeri ise istatistiksel anlamlı bulunsa da 0,600 altında bir değer olduğundan; TNF alfanın da IL-17 gibi hastalık aktivasyonunu öngörmede tanısallığının kötü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada hastalık aktivasyonunu(BASDAI $\geq$ 4), ön görmede tnfa ve il-17 sonuçlarına ait iyi bir sınır değeri elde edilememiştir(Tablo 41).

Tablo.41.AUC (Area Under The Curve), %95 Güven Aralığı Ve P Değerleri

	AUC	P değeri	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
IL-17	0,476	0,693	0,355	0,596
TNF- α	0,301	0,001	0,193	0,409

İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler; kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise normal dağılan veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerde yapılan ikili grup karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi dördü grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı, normal dağılıma uyan veriler için yapılan ikili grup karşılaştırma analizlerinde ise Independent samples-t testi dördü grup karşılaştırmalarında One-way ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde Pearson corelasyon analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman carelasyon analizi kullanılmıştır. AS tanıılı hastalarda hastalık aktivasyonunu ($BASDAI \geq 4$) etkileyebileceği düşünülen ve tek değişkenli analizlerle belirlenen yaş, ESR, CRP, IL-17, TNF- α , Hb düzeyi, sigara, cinsiyet değişkenleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile regresyon modeline dahil edildi. TNF- α düzeyi üzerine etkisi olabileceği düşünülen CRP, IL-17 düzeyi, BASDAI skoru, cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği ve sigara değişkenlerinin etkisi ise çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir. ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi: TNF alfa ve IL-17 düzeylerinin AS tanıılı hastalarda hastalık aktivasyonunu ($BASDAI \geq 4$), ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off)

olup olmadığını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Bu çalışmada p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistik anlamlı kabul edilmiştir.



5.TARTIŞMA

Spondiloartrit (SpA) terimi, ankilozanspondilit (AS), psoriatikartrit (PsA), reaktif artrit, farklılaşmamış SpA ve enteropatikartritten oluşan, ortak genetik risk faktörleri ve klinik özellikleri olan enflamatuar otoimmün hastalık grubudur(92). Ankilozanspondilit (AS) SpA'ların prototipi olup esasen aksiyal eklemleri ve bilateral sakroiliak eklemleri etkileyen bir hastalıktır. Çalışmalar AS patogenezinde IL-6, 8, 17 ve 23 gibi interlökinlerin rollerini doğrulamıştır (93,94). Son zamanlarda, CD4 β Th17 hücrelerinin keşfi ve interlökin-23 (IL-23) / IL-17 eksenini birçok otoimmün hastalıkta Th1 hücresinin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir(56).

IL-17 romatoidartrit (RA), sistemik lupuseritematozus, sistemik skleroz, sedef hastalığı ve enflamatuar barsak hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde kritik rol oynamaktadır. Çalışmalarda IL-17'nin, T hücre aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF-a ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir(87,88). Wang ve arkadaşlarının BASDAI puanları >4 olan AS hastalarında yaptığı bir çalışmada ise IL-17 ve IL-23 serum seviyelerini önemli düzeyde yüksek bulunmuştur(95). Çinli AS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir çalışmada serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri AS hastalarında daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Aynı çalışmada serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile BASDAI puanı arasında korelasyon saptanmıştır(94).

Çalışmamızda konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 düzeyi sağlıklı gönüllülerden daha düşük bulundu. Anti TNF tedavi alan AS hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında IL-17 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi.

Çalışmamızda anti-tnf tedavisi alan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında anti tnf tedavi alan hastaların basdai değerleri daha düşük bulundu. Anti tnf tedavi alan hastaların basdai değerlerinin daha düşük hemoglobin değerlerinin daha yüksek olmasını anti tnf tedavisinin konvansiyonel tedaviye göre inflamasyonu daha çok baskıladığı ve bu değerlerin anlamlı düzeyde değişebildiğini akla gelmektedir.

Çalışmamızda anti-tnf tedavisine geç başlanan hastalar ile konvansiyonel tedavi alan hastaların IL-17 düzeyleri karşılaştırıldığında, anti tnf tedavisine geç başlanan hastalarda IL-17 düzeyinin anlamlı derece yüksek olduğu saptanmıştır,. Bu da bize son yıllarda spondilöartropatilerin inflamasyonunda önemli bir sitokin olan IL-17nin, anti –tnf tedavisine geç başlanan hastalarda kronik inflamasyonun daha yüksek olabileceğini akla getirmektedir ve bu durum tedaviye geç başlanan hastalarda IL-17 düzeyinin yüksekliğinin kemik değişiklikleri ve iyileşme sonucu gelişen sindesmotilerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Anti-TNF tedavisine erken ve geç başlanan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında yine IL-17 düzeyleri arasında fark bulunmadı. RA hastaları ile bu hasta grupları karşılaştırıldığında RA hastalarının IL-17 düzeyinin daha düşük olduğu fakat sağlıklı gönüllüler ile arasında fark olmadığı görüldü. Sonuçlarımızın diğer çalışmalardan farklı çıkmasının nedeni aktif ve remisyonda olan tüm hastaları içermesine bağlı olabilir.

TNF- α , akut faz reaksiyonunu uyaran bir proinflamatuvarsitokindir. TNF- α düzeyleri, RA, AS, psöriazis ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF- α düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini gösterir. Günümüzde klinik kullanımda olan anti- TNF- α ajanların farmakolojileri, özellikle monoklonal antikorlar ve etanersept, birbirlerinden farklılıklar gösterir(95).

Çalışmamızda konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile RA hastalarının TNF- α düzeyleri anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulundu .Bu durum TNF alfanın inflamatuvar alanlarda kullanılmasına bağlı serum düzeylerinde düşüklük olmasına ve lokal inflamasyonun daha yoğun

olmasına bağılı olabilir. Anti TNF tedavi alan AS hastaları ile sağılıklı gönüllüler karşılaştırıldığında TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Buna karşılık Anti-TNF tedavisi alan hastalarda BASDAİ skoru ile serum TNF- α , Hg ve PLT düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi. Bu sonuç bize özellikle anti-TNF tedavisi alan hastalarda hastalık sürecini belirlemede BASDAİ puanı ile birlikte serum TNF- α düzeyinin kullanılabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Antitnf tedavisi alan hastalarda inflamasyonun tün parametlerinde baskılanma olduğunu göstermektedir.Konvansiyonel tedavi alan hastalarda basdai ile IL-17 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır.Konvansiyonel tedavi alanlarda IL-17 ve crp düzeyinde etkili görünürken anti tnf tedavi çok daha fazla inflamatuvar parametrelerde baskılama yapabilmektedir. Bu da bize inflamasyonu baskılamada anti tnf tedavilerin konvansiyonel tedavilere göre inflamasyonu baskılamada daha etkili olduğunu göstermektedir

AS hastalarında en doğru tedavi yaklaşımını belirlemek için düzenli olarak takip etmek gerekir. Klinik uygulamada hasta takibinde kullanılan ölçüm araçları vardır. BASDAİ bunlardan biridir. BASDAİ hızlı, basit bir ankettir, hastalığın tüm spekturumunu içerir. Ancak özel bir ölçümdür, yalnız hastanın bakış açısını yansıtır. BASFİ hastaların fiziksel fonksiyonlarını değerlendirmede ve verilen tedaviye cevabı ölçmede kullanılır (97).

ESR ve CRP hastalık aktivitesi belirlemek için en çok kullanılan biyomarkerlerdir. Yapılan bir çalışmada ESR ve CRP ile BASDAİ puanları arasında ciddi korelasyon bulunmuştur (94). Anti TNF- α tedavisi verilen hastalarda yapılan bir çalışmada düşük hastalık aktivitesi, remisyon ve aktif hastalık gibi hastalık seyrindeki değişikliklerin ESR ve CRP ile korele olduğu gösterilmiştir(98). AS'li hastalarda farklı hastalık aktivite parametreleri ve fonksiyonel durum arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, BASDAİ ve BASFİ skorları ile ESR ve CRP'yi içeren iki ankilozanspondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır(97). BASDAİ puanı >4

olan hastalar ile ≤ 4 olan hastaların karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise; BASDAİ >4 olan hastaların ESR ve CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (99).

Çalışmamızda Aktif AS (BASDAİ puanı ≥ 4) olan hastaların ESR düzeyi, Nonaktif AS (BASDAİ puanı <4) olan hastalardan yüksek ölçüldü. Buna karşılık TNF- α ve Hb düzeyi düşük bulundu. Aktif hastaya anti-tnf tedavisi verdiğinden dolayı inflamasyonun erken dönemlerinde tedaviyle bu hastalarda tnf-alfa düzeyi baskılanmıştır. Tedavi sonrası hastalık aktivitesinin azaldığını göstermektedir.

Bu sonuca bakarak hastalık aktivitesini değerlendirmede BASDAİ skoru ile birlikte laboratuvar analizi olarak ESR'nin güvenle kullanılabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda hastalık aktivasyonu üzerine etkili değişkenleri karşılaştırdık. Bu amaçla AS tanılı hastalarda hastalık aktivasyonunu (BASDAİ ≥ 4) etkileyebileceği düşünülen ve tek değişkenli analizlerle belirlenen yaş, ESR, CRP, IL-17, TNF- α , Hb düzeyi, sigara, cinsiyet değişkenleri analizi sonucu bağımsız değişkenlerden TNF- α düzeyi ve kadın cinsiyet anlamlı derecede AS tanılı hastalarda hastalık aktivasyonu üzerine etkili bulundu. TNF- α değerinde birim artışın hastalık aktivasyon riskini 0,4 kat azalttığı saptandı. Kadın cinsiyetin varlığının ise erkek cinsiyete göre hastalık aktivasyon riskini 8,5 kat artırdığı bulundu. Kadınlarda AS daha az görülmesine rağmen görüldüğü zaman hastalık şiddeti daha fazla görülmektedir.

Tnf-alfa düzeyinin etkileyen faktörlerin değerlendirilmesine bakıldığında sigara kullanmak tnf alfa düzeyini dolayısıyla hastalık aktivasyonunu anlamlı derecede artırmaktadır.

Ankiloizanspondilit tedavisindeki esas amaç semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engellemek ve sağlıkla ilişkili hayat kalitesini uzun dönemde en üst seviyede tutmaktır. Farmakolojik tedavide, Aksiyel tutulumu olan AS'li hastalar, ilk basamak tedavi olarak kullanılan NSAİİ ve periferik tutulumu olan hastalar ek olarak SLZ gibi bir Hastalık Modifiye Edici anti-Romatizmal İlaçlar kullanılmasına rağmen halen aktif ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak anti-TNF- α ilaçlar kullanılmaktadır. Türkiye'de şu anda infliksimab, etanersept, adalimumab, sertolizumab ve golimumab AS'li hastaların

tedavisinde onaylanmıştır(100). Çalışmamızda Anti-TNF tedavisi alan hastaların 15'i (%24) Etanercept, 23'ü (%37) İnfliximab, 16'sı (%26) Adalimumab, 5'i (%8) Golimumab, 3'ü (%5) Sertolizumab tedavisi aldı.

Anti TNF ajanların AS'de etkinliği 2014 yılında meta analizde hastalık aktivitesinde anlamlı düzelmelere sebep olduğu bildirilmiştir. Sertolizumabpegolinin etkinliğini araştıran bir çalışmada plaseboya göre BasDai, BasFi ve BasMiplesobaya göre istatistiksel anlamda iyileşmeler sağlanmıştır (101). Etanercept ile yapılan bir çalışmada ilk 6 ay sonunda hastaların BASDAİ ve BASFİ skorlarında belirgin iyileşme gözlenirken ESR ve CRP düzeylerinde belirgin derecede azalma görülmüştür(102). Çalışmamızda Anti-TNF tedavisi alan AS hastaları ile konvansiyonel tedavi alan AS hastaları karşılaştırıldığında BasFi, ESR, CRP, IL-17, TNF- α , NEU ve PLT düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Buna karşılık Anti-TNF tedavisi alan hastaların BasDai puanı daha düşük iken Hb ve WBC düzeyleri daha yüksek ölçüldü. Çalışmamızda ayrıca Anti-TNF tedavisine erken başlanan AS hastaları ile Anti-TNF tedavisine geç başlanan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında fark saptanmadı. Yine çalışmamızda Erken hastalık yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastaları ile geç hastalık yaşına sahip konvansiyonel tedavi alan AS hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi.

Romatoidartrit (RA), ilerleyici eklem yıkımı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA tedavisinde, Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve glukokortikoidler ağrı ve inflamatuvar süreci kontrol etmek için kullanılır. RA tanısı konduktan sonra, hastalığın belirtilerini ve semptomlarını azaltan ve radyografik ilerlemeyi inhibe eden hastalık düzenleyici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) başlanır. Bir dizi RA hastası DMARD'a cevap verirken, RA'nın büyük bir kısmı bu tür tedavilere rağmen aktif kalır. Sitokinleri hedefleyen yaklaşım, RA'nın tedavisinde başarıyı önemli ölçüde artırmıştır. Klinik uygulamada infliximab, etanercept, adalimumab, golimumabve sertolizumab,pegololmak üzere beş TNF- α inhibitörü bulunmaktadır(103). Tedavi edilmemiş RA hastaları ile kontrol grubu olarak sağlıklı erişkinlerin alındığı bir çalışmada; RA hastalarında ESR, CRP, IL-6 ve TNF- α düzeyleri kontrol grubuna

göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(104).TNF- α bloke edici ajanlardan infliksimab veya etanercept'in ile tedavi edilen AS ve RA hastalarının sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi öncesinde RA hastalarının TNF- α düzeyinin, hem sağlıklı bireylerden hem de AS hastalarından daha yüksek seviyelere sahip oldukları görülmüştür. AS hem de RA hastalarının Etanersept ile tedavi edilen hasta gruplarında tedavi sırasında TNF- α düzeyinde büyük ölçüde artış görülmüştür.İnfliksımab verilen hastalarda ise TNF- α seviyesi değişmeden kalmıştır. Yine bu çalışmada AS hastalarında tedavi ile CRP seviyesinde azalma görülmüştür. RA hastalarında CRP seviyesi düşmekle birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Bu çalışma ayrıca AS hastaları için BASDAİ ve RA hastaları için DAS28 skoru tedavi öncesi değerlendirilmiş ve tedavi sonrası 12. haftada tekrar ölçüldüğünde klinik olarak düzelme saptanmıştır(105).

Çalışmamızda RA hastalarının TNF- α ve IL-17 düzeyleri anti-TNF alan AS hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulundu. Anti-TNF tedavisi ve konvansiyonel tedavi alan RA hastalarının TNF- α ve IL-17 düzeyi sağlıklı erişkinlerden daha düşük ölçüldü.Konvansiyonel tedavi alan RA hastaları ile anti-TNF tedavisi alan RA hastalarının IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi Nonaktif AS ile nonaktif RA hastaları karşılaştırıldığında AS hastalarında IL-17 ve TNF- α düzeyi yüksek bulundu.Konvansiyonel tedavi alan nonaktifankilozanspondilit hastaları İle NonaktifRomatoidArtrit Hastaları Karşılaştırıldığında IL-17 ve TNF- α düzeyi arasında fark gözlenmedi. Bu sonuç bize konvansiyonel tedavinin AS ve RA hastalarında benzer etki oluşturduğunu buna karşılık anti-TNF tedavinin RA hastalarında IL-17 ve TNF- α düzeyi üzerine daha etkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

İnfliksımabmonoklonalkimerik bir antikordur. Kimerik terimi ilacın insan ve murinkomponentlerini içerdiğini ifade eder (9) AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada infliksimab verilen 11 hastanın 7'sinde ilk infüzyondan hemen sonra spinal ağrıda anlamlı azalma olmuştur. 14. Haftada yapılan değerlendirmede BASDAİ'de %82 azalma tespit edilmiştir.(106). Benzer bir çalışmada ise standart tedavi protokollerinin başarısız olduğu aktif AS'li 21 hastaya yine 5mg/kg dozda

0,2. ve 6. haftalarda infliksimab verilmiştir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı metotreksat, sulfosalazin, kortikosteroid gibi ilaçlara stabil dozda infliksimab ile birlikte devam edilmiştir. 14. haftada değerlendirilen 18 hastada ortalama BASDAI, BASFI, hastalık değerlendirme anketi, yorgunluk ve ağrıda %75'den fazla iyileşme olmuştur. Araştırmacılar infliksimabı tüm hastalarda etkin bulurken en iyi sonucun hastalık süresi kısa olan ve başlangıç klinik parametreleri daha iyi olan hastalarda elde edildiğini bildirmişlerdir (107).

Çalışmamızda Anti-TNF tedavisi olarak İnfliximab (23 hasta) alan hastalar ile diğer ilaç (15'i Etanercept, 16'sı Adalimumab, 5'i Golimumab, 3'ü Sertolizumab) tedavisini alan hastalar karşılaştırıldığında infliximab alan hastalarda TNF- α düzeyi, BASDAI skoru ve IL-17 düzeyi diğer hastalardan farklı bulunmadı.

Sonuç olarak romatoid artrit hastalarında IL-17 ve tnf-alfa düzeyleri AS hastalarına göre daha düşüktür, bu durum romatoid artritteki periferik kan değerleri AS hastalarına göre daha çok etkilenmektedir. AS hastalarında periferik kan değerlerine bakarak hastalık aktivasyonu hakkında fikir elde etmek çok mümkün değil gibi görünmektedir, bu durumun sebebi AS'de inflamasyonun omurga ve bağların kemiklere yapışma yerini tutup entesopati yapması nedeniyle ve bu alanların da difüzyonla beslenerek kan dolaşımının çok fazla olmaması sebebiyle sitokinlerin periferik kana çıkmasının daha zor olması olarak düşünülebilir.

Anti-tnf tedavi alan hastalarda inflamasyon parametrelerinde konvansiyonel tedaviye göre daha fazla düzelme olmaktadır. Bu da tedavide kullanılan anti tnf ajanlarının inflamasyonu baskılamada daha etkili olduğunu göstermekle birlikte daha geniş çaplı tedavilere ihtiyaç vardır.

Bu çalışma da amaç periferik kan sitokin değerlerinin hastalıktan ne kadar etkilendiğini göstermeye çalışmak ve farklı etyopatogenezlere sahip AS ve RA hastaları arasında fark olup olmadığını gözlemek ve tedavinin keza rutin kan değerleri ve serum sitokinlerine olan etkisini görebilmektir. Hasta sayısının azlığı ve heterojen yapısı aktif ve inaktif hastalar ve farklı tedaviler çalışmanın negatif

yönleridir. Ancak bu çalışma ile TNF sitokinin RA hastalığındaki önemi görülmüştür. Keza IL-17 sitokinin AS hastalarında ileri dönemde sindesmoit oluşumu gibi patolojik iyileşme oluşumunda etkili olabileceği yönündeki çalışmalara paralel olabilecek şekilde geç Anti-TNF başlanan hastalara IL-17 değerlerindeki yükseklik görülmesi bu konuda daha fazla çalışma yapabilmek konusunda cesaretleri artıracaktır diye düşünülmüştür.



9. KAYNAKLAR

1. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):401-417.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25–31
3. Fellmann, J., [Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis]. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis= Revue suisse de médecine Praxis, 1991. 80(21): p. 576-579

4.MR, C., *De Re Anatomica* Venice. 1559.

5.B., C., An extract from a letter to Sir Charles Walgrave, published in French at Paris: Giving an account of a extraordinary humane skeleton, whose vertebrae of the back, the ribs and several bones down to the os sacrum, were firmly united into one solid bone, without jointing or cartilage. 1695: *Philos Trans.* p. 21–7.

6.W., B., Steifigkeit der Wirbelsaule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. *Neurol Centralbl*, 1893. 12: p. 426–34.

7.Scott, F.J.G., Ankylosing spondylitis at the beginning of the century. *Journal of the Charterhouse Rheumatism Clinic*, 1964. 20: p. 28-53.

8.Moll, J., et al., Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine*, 1974. 53(5): p. 343-364.

9.Dougados, M., et al., The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 1991. 34(10): p. 1218-1227.

10.Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 61–6.

11.Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. *Arthritis Rheum.* 2010; 58: 15–25

12.Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Beyazova M, Kutsal YG (eds), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Günes Kitabevi*, Ankara 2000; 1577-91.

13.Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an Urban Area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008; 35: 305-9

- 14.**Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 401-17
- 15.**Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2005; 53: 850-5
- 16.**Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenileonset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 53: 445-5
- 17.**Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, ed. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000, s.1577-91
- 18.**Kabasakal Y.: Ankilozan spondilit. Gümüşdüş G, Doğanavşargil E (Editörler). *Klinik Romatoloji*. Deniz matbaası, İstanbul, 1999, s.445-53
- 19.**Braun J, Sieper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369:1379-90, 2007
- 20.**Maksymowych WP: Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Elsevier, Limited, 2003, pp.1183-92
- 21.**Brown MA: Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.*, 11(5):254, 2009
- 22.**Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG.: Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Inflamm Res.*, 61(2):143-9, 2012
- 23.**Lipsky PE, El-Gabalawy HS.: Reactive arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Third edition *Rheumatology* vol. 2, Mosby, Elsevier Limited, 2003,pp.1225-32
- 24.**Doğanavşargil E.: Spondilartritler. Karaaslan Y (Editör). *Klinik Romatoloji*. Hekimler yayın birliği, Ankara, 1996, s.175-97

25. Vernon-Roberts B.: Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003, pp.1205-1210
26. Salonen DC, Brower AC.: Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003, pp.1193-1204.
27. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H: Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophage predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis, 59(2):135-40, 2000
28. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2003;23(2):61-66
29. Braun J, Baraliakos X, Regel A, Kiltz U. Assessment of spinal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(6):875-887
30. Ozgocmen S, Akgul O, Khan MA. Mnemonic for assessment of the spondyloarthritis international society criteria. J Rheumatol. 2010;37(9):1978
31. De Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):196
32. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(4):699–712
33. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):473–486.
34. Toussirot E, Wendling D. Bone mass in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(21):16-20

- 35.Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):509-16.
- 36.Kisacik P, Unal E, Akman U, Yapali G, Karabulut E, Akdoğan A. Investigating the effects of a multidimensional exercise program on symptoms and antiinflammatory status in female patients with ankylosing spondylitis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2016;22:38-43
- 37.Shirley W. Pang, J.C.D., Uğur M. and (çev.), Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropati. 1 ed. Ankilozan Spondilitin Klinik Yönleri, ed. R.J. Weisman M, Van Der Heijde D, and Ö.S. (Çev.). 2008
- 38.Rosenbaum JT, Smith JR.: Management of Uveitis. *Arthritis Rheum*, 46(2):309-18, 2002
- 39.Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: Romatoloji. Dördüncü baskı. Rotatıp Kitabevi, Ankara, s. 1110-3
40. Taurog JD, Spondiloartritler, İmmün Sistem, Bağ Dokusu ve Eklemlerin Hastalıkları,Chapter 14, s2019-19. Fauci AS, Kasper DL, Lango DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et all. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Edition, 2013 Nobel Tıp Kitabevi.
- 41.Souza Jr, A.S., et al., Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *Journal of thoracic imaging*, 2004. 19(4): p. 259-263
- 42.Beyazova M, G.K.Y., Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankilozan Spondilit, Ed. G.K.Y. Beyazova M. Vol. 2.Baskı. 2011: Güneş Tıp Kitabevleri. 2243-2261.
- 43.Shen FH, Samartzis D.: Cervikal spine fracture in the ankylosing spondylitis patient. *J Am Coll Surg*, 200(4):632-3, 2005
- 44.Khan MA. Ankilosing spondylitis. In. Klippel JH, ed. *Primer on rheumatic diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997, pp. 189-193

- 45.Weisman M.H, Reveille J.R, Van der Heijde D; Ankilozan spondilit ve Spondilartropatiler. Veri medikal yayıncılık, 2008.
- 46.Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: Romatoloji. Dördüncü baskı. Rotatıp Kitabevi, Ankara, 2011, s. 1110-65.
- 47.Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: Romatoloji. Dördüncü baskı. Rotatıp Kitabevi, Ankara, s. 1110-38
- 48.Khan MA.: Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Rheumatology, Third edition vol. 2, Edinburg, Mosby, Elsevier Limited, 2003, pp.1161-1181
- 49.Ryall NH, Hellivell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation. 10(3): 265-301,1998.
- 50.McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol, 11(4):244-50,1999.
- 51.Braun, J. and J. Sieper, Ankylosing spondylitis. The Lancet, 2007. 369(9570): p. 13791390.
- 52.Khan, M.A., Clinical features of ankylosing spondylitis. Rheumatology, 2003. 2: p. 116181.
- 53.Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition Rheumatology vol.2. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p.1145-55
- 54.Ulusoy H, Özgöçmen S. Spondilartropatilerde görüntüleme. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). Romatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel kitabevi; 2012, s.555-74
- 55.Moll JM, Wright V.New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation.Ann Rheum Dis. 1973;32:354-63
56. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27:361-8.

57. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535-43.
58. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15:1109-14
59. 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;27:311-20
60. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24:697-735
61. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1007-19
62. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition Rheumatology vol.2. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p.1145-55
63. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1535-40
64. Ozgocmen S, Akgul O, Khan MA. Mnemonic for assessment of the spondyloarthritis international society criteria. *J Rheumatol*. 2010; 37: 1978.
65. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al.: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 70(6):896-904, 2011
66. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease

activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *AnnRheumDis.*, 71(6):809-16, 2012

67.Zohling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J: Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.*, 65:423-32, 2006

68.Koyuncu H: Ankilozan Spondilit. *Klinik Aktüel Tıp*, 11(2): 21-8, 2006

69.Şenel K, Erdal A.: Ankilozan Spondilit. Göksoy T (Editör). *Romatizmal Hastalıkların tanı ve tedavisi*, Yüce Dağıtım, İstanbul, 2002, s. 622-36

70.Moore RA, Derry S, McQuay HJ: Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord.*, 8:73, 2007

71.Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al.: No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.*, 66(3):419-21, 2007

72.Sarı H, Tüzün Ş, Akarırnak Ü. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Sülfasalazin Uzun Dönemli Etkisi: Klinik, Laboratuvar Ve Sintigrafik Çalışma. *Romatizma*, 21: 5-8, 2006

73. Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT: Management and evaluation of extraarticular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.*, 4(6):41322, 2012

74.Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B: Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.*, 28(2):238-45, 2010

75. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al.: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis:

results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.*, 52(2):582-91, 2005

76.Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR, van den Bosch F, de Vlam K, Geusens P, Gaston H, Schewe S, Appelboom T, Emery P, Dougados M, Leirisalo-Repo M, Breban M, Listing J, Braun J. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol.*, 29(4):672-80, 2011

77.Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL: Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.*, 71(5):700-6, 2012

78.Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis & Rheumatism*, 58(11):3402-12, 2008

79.Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D: Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis.*, 63(9):1041-5, 2004

80.Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J: Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.*, 64(2):296-8, 2005

81.Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio FD: Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int.*, 2013

82.Her M, Kavanaugh A: Treatment of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Curr Opin Rheumatol.* 2013

- 83.**Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al: Assessment in AS international working group: European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:442-452
- 84.**Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitte Tedavi. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel kitabevi; 2012,s.597-606
- 85.**Jethwa, H. and P. Bowness, The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clinical & Experimental Immunology*, 2016. 183(1): p. 30-36.
- 86.**Di Meglio, P. and F.O. Nestle, The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis. *F1000 Biol Rep*, 2010. 2(10.3410): p. B2-40.
- 87.**Aggarwal, S., et al., Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(3): p. 1910-1914.
- 88.**Oppmann, B., et al., Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 2000. 13(5): p. 715-725.
- 89.**Cua, D.J., et al., Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 2003. 421(6924): p. 744-748.
- 90.**Consortium, I.G.o.A.S., Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nature genetics*, 2013. 45(7): p. 730-738.
- 91.**Davidson, S.I., et al., Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. 70(2): p. 289-292
- 92.**Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis *Arthritis Research & Therapy* (2017) 19:51

- 93.** Erkol İnal E, Görükmez O, Eroğlu S, Özemri Sağ, Solak Ö, Görükmez Ö, Yakut T. Associations between polymorphisms of IL-17F and IL-17A genes with disease activity and clinical outcome of Ankylosing Spondylitis. *ACTA REUMATOL PORT.* 2016;41:232-239
- 94.** Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin- 17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 303-308
- 95.** Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:1343e7.
- 96.** Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Dergisi* 2011;3(3-4):49-56
- 97.** Demir SE, Aytekin E, Özgönenel L, Rezvani A, Doğan YP., Çağlar NS, Özaras N, Okur SÇ, Aydın T, Tütün Ş, güler M. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Farklı Hastalık Aktivite Parametreleri Ve Fonksiyonel Durum Arasındaki Muhtemel İlişki. *Turk J Rheumatol* 2013;28(2):117-122
- 98.** Sebastian A, Wojtala P, Lubiński L, Mimier M, Chlebicki A, Wiland P. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitor therapy. *Reumatologia* 2017; 55, 4: 157–162
- 99.** Çağlar NS, Burnaz O, Akın T, L Ozgonenel L, Esra Cetin E, et al. Ankilozan Spondilitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler Ve Medikal Tedavileri. *Istanbul Med J* 2011;12(1):19-24
- 100.** Elbey B. Current treatment approaches in patients with ankylosing spondylitis. *Dicle Medical Journal* 2015; 42 (1): 123-127
- 101.** Aksu K. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Sertaluzimab Pegol. *RAED Dergisi* 2015;7:S14–S17

102.Kalı G, Ersoy Y, Durmuş B, Altay Z, Baysal Ö, Ersoy Y. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Etanercept Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 17 (2) 91-96 (2010)

103.XIXI MA And SHENGQIAN XU. TNF Inhibitor Therapy For Rheumatoid Arthritis BIOMEDICAL REPORTS 1: 177-184, 2013

104.Balkarli, Ayşe; Tekintürk, Sezgin; Kaptanoğlu, Bünyamin; Çobankara, Veli Relationship between Plasma Levels of Homocysteine and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Source:** Journal of Clinical & Experimental Investigations / Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi . 2016, Vol. 7 Issue 2, p163-167. 5p. 2 Charts

105.Martin Schulz, Helmut Dotzlaw, and Gunther Neeck: Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis: Serum Levels of TNF- and Its Soluble Receptors during the Course of Therapy with Etanercept and Infliximab BioMed Research International Volume 2014 (2014), Article ID 675108, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/675108>

106.Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, DeKeyser F, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. Ann Rheum Dis 2000; 59: 428-33.

107.Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2001; 28: 1605-14.





Ek-1. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASDAI

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

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



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



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?





Ek-2. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI)

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASFI
(Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks)

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

0 10
| |
Kolay Mümkün Değil

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

0 10
| |
Kolay Mümkün Değil

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10
| |
Kolay Mümkün Değil

TOPLAM: I _ I _ I, I _ I



Ek 3: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI)

BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT METROLOJİ İNDEKSİ (BASMI)

	1	2	3
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:			