



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KAPLIÇA
TEDAVİSİ, SU İÇİ EGZERSİZİ VE KARA EGZERSİZİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, SEMPTOMLARI, UYKU
KALİTESİ, YAŞAM KALİTESİ VE SERUM SKLEROSTİN
SEVİYESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Ersin BEŞTAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2020

T.C
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KAPLICA TEDAVİSİ, SU İÇİ
EGZERSİZİ VE KARA EGZERSİZİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, SEMPTOMLARI,
UYKU KALİTESİ, YAŞAM KALİTESİ VE SERUM SKLEROSTİN SEVİYESİ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin BEŞTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

Bu tez AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi tarafından 19.TUS.001 proje numarası ile
desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR

2020

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan ve desteğini hep yanımda hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ümit DÜNDAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Hasan Toktaş, Doç. Dr. Hilal Yeşil, Dr. Öğr. Üyesi Selma Eroğlu, Dr. Öğr. Üyesi Murat Korkmaz, Dr. Öğr. Üyesi Sevda Adar ve Dr. Öğr. Üyesi Nuran Eyvaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar örneklerinin toplanması ve analizinde katkısı olan Doç. Dr. Buğra Koca ve istatistiksel verilerin analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İsmet Doğan hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süreci ve tezimin hazırlanmasındaki desteklerini unutamayacağım değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Grv. Dr. Fatih Çakıroğlu, Arş. Grv. Dr. Hilmi EKTİ, Arş. Grv. Dr. Hatice Kudret Miroğlu, Arş. Grv. Dr. Ahmet Çağdaş Yılmaz ve Arş. Grv. Dr. Ali İzzet Akçin'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım asistan, fizyoterapist, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte gösterdiği özveri ve anlayış ile bana güç veren sevgili eşim Dr. Beyza Beştaş'a, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim babam Bekir Beştaş, annem Emine Beştaş, ablam Merve Beştaş Ülgen ve kardeşim Enes Beştaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ersin BEŞTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	V
TABLolar ÇİZELGESİ	VII
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SPONDİLOARTRİTLER	3
2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT	5
2.2.1 Tanımı	5
2.2.2 Epidemiyolojisi.....	5
2.2.3 Etiyopatogenez.....	6
2.2.4 Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri	13
2.2.5 Klinik Bulgular	16
2.2.6 Fizik Muayene Bulguları	25
2.2.7 Laboratuvar Bulguları.....	27
2.2.8 Görüntüleme Bulguları	27
2.2.9 Tedavi	30
2.2.9.1 Non-Farmakolojik Tedavi.....	30
2.2.9.2 Farmakolojik Tedavi.....	40
2.2.9.3 Cerrahi Tedavi	43
2.3. SKLEROSTİN.....	45
2.3.1. Sklerostin ile Romatizmal Hastalıkların İlişkisi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1 Hastaların Seçimi.....	48
3.2 Hastaların Dahil Edilme Kriterleri	48
3.3 Hastaların Dışlanma Kriterleri	48
3.4 Hastaların Değerlendirilmesi.....	49

3.5 Serum Sklerostin Düzeyi Ölçümü	50
3.6 Hastalara Uygulanan Tedavi Protokolü.....	50
3.7 İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	52
4.2 HASTALARIN KLİNİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ, TEDAVİ SONRASI VE 12. HAFTA KONTROLLERİNİN GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMASI.....	56
4.2.1 Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin (BMI) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	56
4.2.2 Hastaların Hastalık Aktivitelerinin (BASDAİ ve ASDAS-CRP) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması	57
4.2.3 Hastaların Fiziksel Fonsiyonları (BASFI) ve Yaşam Kalitesinin (ASQoL) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	60
4.2.4 Hastaların Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skorlarının (MASES) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	63
4.2.5 Hastaların Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi Skoru (BASMI- 11 Yanıt Skalasına Göre) ve Göğüs Ekspansiyonu Ölçümlerinin Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	64
4.2.6 Hastaların Yorgunluk Düzeylerinin Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	67
4.2.7 Hastaların Uyku Kalitesi ile İlgili Parametrelerinin (Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latansı, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı, Gündüz İşlev Bozukluğu) ve Toplam Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Skorunun Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	69
4.2.8 Hastaların Kan Parametrelerinin; Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	72
4.2.9 Hastaların Serum Sklerostin Düzeylerinin (ng/ml); Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması	76

4.2.10 Serum Sklerostin Korelasyon Analizi.....	78
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ.....	102
7. ÖZET.....	104
8. ABSTRACT	107
9. KAYNAKLAR	110
10. EKLER.....	123



KISALTMALAR

- AAÜ:** Akut Anterior Üveit
- ACR:** Amerikan Romatoloji Koleji
- ALT:** Alanin Aminotransferaz
- ANGARD:** Anadolu Romatizmal Hastalıklar Çalışma Grubu
- AS:** Ankilozan spondilit
- ASAS:** Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu
- ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
- ASQoL:** Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- AxSpA:** Aksiyel Spondiloartrit
- B₂m:** Beta-2 Mikroglobulin
- BASDAİ:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
- BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
- BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
- BASRI:** Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
- BDI:** Beck Depresyon Ölçeği
- BMI:** Vücut Kitle İndeksi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CRP:** C Reaktif Protein
- Dkk-1:** Dickkopf-1
- DMARD:** Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
- DXA:** Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
- EBBS:** Egzersiz Faydaları ve Engelleri Ölçeği
- ERAP-1:** Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1
- ERAP-2:** Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 2
- ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- ESR:** Erythrocyte Sedimentation Rate
- ESSG:** Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu

EULAR: Avrupa Romatizma Birliği

F-F DG: F-florodeoksiglukoz

FSS: Yorgunluk Şiddet Skalası

HLA-B27: İnsan Lökosit Antijeni B27

IL-17: İnterlökkin-17

IL-23R: İnterlökkin-23 Reseptörü

İBA: İnflamatuar Bel Ağrısı

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İBH-SpA: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları İle İlişkili Spondiloartrit

MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skoru

mSASSS: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru

NHP: Nottingham Sağlık Profili

NK: Natural Killer

Nr-axSpA: Radyografik Olmayan Aksiyel Spondiloartrit

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar

OA: Osteoartrit

ÖA: Özgöl Ağırılık

PsA: Psöriatik Artrit

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

RANKL: Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

ReA: Reaktif Artrit

SpA: Spondiloartrit

SSZ: Sülfasalazin

STIR: Short Tau Inversion Recovery

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

USG: Ultrasonografi

VAS: Vizüel Analog Skala

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo-1: Aksiyel ve periferik ağırlıklı SpA	4
Tablo-2: 1984 Modifiye New York Kriterleri.....	14
Tablo-3: Aksiyel SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri	15
Tablo-4: Periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri.....	15
Tablo-5: İnflamatuar bel ağrısı için kriterler	17
Tablo 6: Direk grafide sakroiliak eklemlerin evrelendirilmesi	29
Tablo-7: AS rehabilitasyonu ANGARD anahtar önerileri	32
Tablo-8: Aksiyel spondiloartrit için ASAS-EULAR tedavi önerileri 2016 güncellemesi.....	44
Tablo-9: Grupların cinsiyet açısından karşılaştırması.....	53
Tablo-10: Grupların yaş, ilk tanı yaşı ve hastalık süresi açısından karşılaştırması	54
Tablo-11: Grupların eğitim düzeyi açısından karşılaştırması	54
Tablo-12: Grupların kullandıkları ilaçlar açısından karşılaştırması	55
Tablo-13: Grupların alkol kullanımı açısından karşılaştırması.....	55
Tablo-14: Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırması	56
Tablo-15: Hastaların vücut kitle indekslerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinin karşılaştırması	57
Tablo-16: Hastaların hastalık aktivitelerinin (BASDAİ ve ASDAS-CRP) tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12.hafta kontrollerinin karşılaştırılması	58
Tablo-17: Hastaların BASFI ve ASQoL değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinin karşılaştırılması	62
Tablo-18: Hastaların MASES skorlarının tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinin karşılaştırılması	64
Tablo-19: Hastaların Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi Skoru (BASMI- 11 Yanıt Skalasına Göre) ve göğüs ekspansiyonu ölçümlerinin karşılaştırılması	65
Tablo-20: Hastaların Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS) açısından karşılaştırılması	67
Tablo-21: Hastaların uyku kalitesi ile ilgili parametrelerinin karşılaştırılması	70
Tablo-22: Hastaların kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo-23: Hastaların serum sklerostin düzeylerinin karşılaştırılması.....	77

Tablo-24: Serum sklerostin korelasyon analizi.....	78
---	-----------



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Spondiloartrit spektrumu.....	4
Şekil-2: AS tedavisi için ASAS ve EULAR önerileri	30



GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyel spondiloartrit (axSpA); aksiyel iskeleti etkileyen, kronik, inflamatuvar artrit ana şeklidir (1). Ankilozan spondilit (AS) ve radyografik olmayan aksiyel SpA (nr-axSpA)'yı içerir. AS, inflamatuvar bel ağrısı, entezislerde inflamasyon, periferik oligoartrit, sabah katılığı, asimetrik periferik oligoartrit, radyografik sakroiliit, aşırı spinal kemik oluşumu, entezislerde inflamasyon ve yüksek HLA-B27 prevalansı ile karakterizedir (2,3).

AxSpA tedavisinde temel amaç, inflamasyon ve hastalık semptomlarını kontrol altına almak, yapısal hasar gelişimini engellemek, komorbiditeleri en aza indirmek, tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkilerden kaçınmak, hastanın işlevselliğinde, sosyal katılımında ve yaşam kalitesinde artış sağlamaktır. AxSpA tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçenekleri vardır. Önerilen ideal tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerin birlikte verilmesidir. Ax-SpA'da tedavi hedefi remisyon veya düşük hastalık aktivitesi olmalıdır. AxSpA'lı hastalara eğitim verilmesi hastalık hakkında farkındalıklarının artırılması ve tedaviye hasta ile beraber karar verilmesi önerilmektedir. Ayrıca hastalar sigara kullanımını bırakması yönünde teşvik edilmelidir. AxSpA'nın farmakolojik tedavisinde steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), sülfasalazin (SSZ) gibi hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ve tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri, interlökin 17 (IL-17) inhibitörleri gibi biyolojik tedaviler yer almaktadır. Ayrıca, kara egzersizi veya su içi egzersiz programları, balneoterapi ve fizik tedavi axSpA'nın non-farmakolojik tedavi yaklaşımları içinde yer alır (4,5).

SOST geni ürünü olan sklerostin kemik oluşumunu düzenlemek için osteositler tarafından üretilen bir Wnt sinyal inhibitörüdür (6,7). Genellikle osteosite özgü bir protein olarak kabul edilirken hipertrofik kondrosit ve sementositlerde dahil diğer birçok hücre tipinde SOST ekspresyonu bildirilmiştir. SOST/sklerostin ekspresyonu osteoartrit ve ankilozan spondilit dahil olmak üzere

romatizmal eklem hastalıklarında değişir. Sklerostinin bu hastalıklara karşı koruyucu rolünün m olduğu yoksa hastalık patogenezinde mi yer aldığı belirsizdir. Bu nedenle kemik oluşumunun düzenlenmesinin ötesinde sklerostin işlevlerini anlamak önemlidir (8).

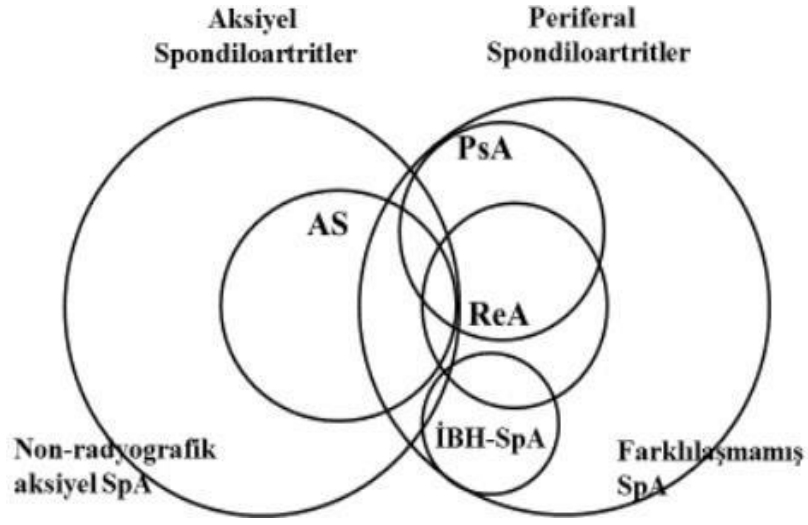
Çalışmamızın amacı; ankilozan spondilitli hastalarda su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizinin hastalık aktivitesi, semptomları, uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve serum sklerostin seviyesi üzerine olan etkilerini belirlemektir.



2.1 SPONDİLOARTRİTLER

Spondiloartritler (SpA) başlıca aksiyel iskeletin etkilendiği, sinovit ve entezit ile karakterize, genetik yatkınlık ve bazı ortak özellikler gösteren, kronik inflamatuvar hastalık grubudur. SpA grubunda yer alan hastalıklardan en iyi bilineni ve prototipi olan hastalık radyografik sakroiliit ile karakterize ankilozan spondilittir. SpA grubunda yer alan diğer hastalıklar psöriyatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili spondiloartrit (İBH-SpA), farklılaşmamış (andiferansiye) spondiloartritlerdir (Şekil-1). Aksiyel spondiloartrit terimi hem radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit hem de ankilozan spondilit olarakta adlandırılan radyografik aksiyel spondiloartriti kapsar (9).

Spondiloartrit grubu hastalıkların ortak bazı klinik ve radyolojik bulguları vardır. Bunlar arasında sakroiliit, entezit, spondilit, alt ekstremitte tutulumunun belirgin olduğu oligoartiküler periferik artrit, romatoid faktör negatifliği, üveit, kardit, cilt ve müköz membran lezyonları gibi eşlik eden eklem dışı bulgular yer alır. Tüm SpA alt grupları ailesel yatkınlığa sahip olup ve insan lökosit antijeni B27 (HLA-B27) ile değişen boyutlarda ilişkilidirler (10). Spondiloartritler; sakroiliit ve/veya spondilit gibi bulgular ön plandaysa aksiyel ağırlıklı SpA, periferik eklem tutulumu, entezislerde inflamasyon ve daktilit gibi bulgular baskın ise periferik ağırlıklı SpA olarak sınıflandırılır (Tablo-1) (11).



Şekil-1:Spondiloartrit spektrumu. (2)'den değiştirilerek alınmıştır.

Tablo-1: Aksiyel ve periferik ağırlıklı SpA

AKSİYEL AĞIRLIKLIL SPA	PERİFERAL AĞIRLIKLIL SPA
1.Radyografik olmayan aksiyel SpA	1.Psöriatik artrit
2.Ankilozan spondilit (Radyografik aksiyel SpA)	2.Reaktif artrit
	3.İnflamatuar bağırsak hastalığı ilişkili SpA
	4.Undiferansiye SpA

2.2 ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.2.1 Tanımı

AS, etiyolojisi tam bilinmeyen, sakroiliit ve spondilite bağılı inflamatuvar bel ağrısı, ankiloza yol açan sindesmofitlerin oluşumu, entezislerde inflamasyon ve periferik oligoartrit ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2).

2.2.2 Epidemiyolojisi

Ankilozan spondilit genellikle yaşamın üçüncü dekadında bulgu verir. HLA-B27 pozitif hastalarda HLA-B27 negatif olanlara göre yaklaşık 5 yıl önce başlar. AS erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 2–3: 1'dir. Radyografik olmayan aksiyel spondiloartritli hastalar arasında cinsiyet dağılımı eşittir (9). İlk belirtiler; hastaların yaklaşık %80'inde 30 yaşın altında, %5'inden azında ise 45 yaşından sonra ortaya çıkar (12).

AS prevalansı %0,1 ile %1,4 arasındadır. AS prevalansı HLA-B27 sıklığı ile paralellik gösterir. Aynı zamanda ırk ve coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterir. Bu durum HLA-B27'nin farklı toplumlarda farklı oranlarda bulunması ile ilişkilendirilir (13). SpA prevalansı, Amor kriterlerine göre %0,9 ve ESSG kriterlerine göre %1,4 saptanmıştır (14). SpA'nın genel prevalansını (aksiyel ve periferik SpA dahil) tahmin etmek için ASAS sınıflandırma kriterlerinin kullanıldığı GAZEL kohortunda; SpA prevalansı %0,43 saptanmış ve hastaların %75'i ASAS aksiyel SpA kriterlerini %25'i ise periferik SpA kriterlerini karşılamış (15). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada, Türkiye'nin batısında yetişkin popülasyonda AS prevelansı %0,49 olarak bildirilmiştir (16).

HLA-B27 prevalansı en yüksek Papua Yeni Gine'deki Pawaia kabilesinde (%53), Batı Kanada'daki Haida yerlilerinde (%50) ve Doğu Rusya'daki Chukotka yerlilerinde (%40) saptanmıştır. HLA-B27 prevalansı Kuzey İskandinav ülkelerinde %15-25 görülürken; batı Avrupa ülkelerinde %4-13 arasında değişmektedir. HLA-B27, Arap toplumunda (%2-5) ve Japonya'da (%1) nadirdir. Güney Amerika ve Avustralya yerlileri ile siyah Afrikalılarda neredeyse yoktur (17).

AS insidansı ile ilgili az sayıda çalışma vardır, Carbone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 50 yıllık periyotta insidansta değişim olmadığı ve insidansın 7.3/100000 kişi/yıl olduğu bildirilmiştir (18).

2.2.3 Etiyopatogenez

Spondiloartritler genetik polimorfizm ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim sonucunda gelişir. Gen ve çevre katkısı farklı spondiloartrit formları arasında değişebilir. AS gelişiminde genetik faktörlerin %90'dan fazla sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (19). Hastalık uyumu bir ikiz çalışmasında, tek yumurta ikizleri için %75, çift yumurta ikizleri için ise %13 olarak tanımlanmıştır (20).

Genetik Faktörler

HLA-B27

HLA-B27, sınıf I MHC moleküllerinin HLA-B allelidir. HLA lokusunun genleri 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Her hücrede bulunmasına karşı antijen sunan hücrelerce daha fazla sunulur. Translasyon ve tersiyer katlanmadan sonra bu protein beta-2 mikroglobuline (B_{2m}) bağlanır ve bir oligopeptid ile yüklenir. Bu peptitler organizmaya ait proteinlerden kaynaklanır. Ancak hücre mikroorganizma ile enfekte olduğunda antijenik peptitler görüntülenebilir. Trimoleküler kompleks (B-27, B_{2m}, peptit) golgi aygıtından antijenik peptidin CD8⁺ lenfositlere veya NK (natural killer) hücrelerine sunulduğu hücre yüzeyine gider. Böylece MHC molekülü antijenden elde edilen peptidi CD8⁺ T hücresine sunar. MHC-peptit kompleksi antijen spesifik T-lenfosit reseptörü tarafından tanınınca antijen sunumu tamamlanır (21).

Spondiloartrit baskın genetik risk faktörü HLA-B27'dir. AS'li bireylerin %90 kadarında pozitifdir. HLA-B27⁺ olan bireylerde hastalığın ortaya çıkma riski yaklaşık olarak %5'tir (22). Ankilozan spondilitin gelişmesi için HLA-B27'ye sahip olmak neredeyse gereklidir fakat yeterli değildir. HLA-B27 baskın genetik faktör olmasına rağmen genel kalıtımının %25'inden daha azından sorumlu olduğu düşünülmektedir (23). Ek olarak HLA-B27-pozitif hastalarda HLA-B27 negatif olanlara göre hastalık başlangıç yaşı daha küçük ve akut ön üveit gelişim riski daha fazladır (12). HLA-B27 yüksek derecede polimorfizme sahiptir. Şimdiye kadar 100'den fazla alt tipi tanımlanmıştır. Farklı etnik kökenler arasında farklı yaygınlık oranları vardır. AS'deki en yaygın alt tipleri HLA-B2705 (Kafkas ırkı), HLA-B2704 (Çin toplumu) ve HLA-B2702'dir (Akdeniz popülasyonları). HLA-B2706 (Güney Asya'da yaygın) ve HLA-B2709 (Sardunya adasında yaygın) ise AS ile ilişkisiz görünmektedir (24).

HLA-B27 Dışındaki MHC Genleri

MHC bölgesi içinde AS duyarlılığına katkı sunan tek genetik faktör HLA-B27 değildir. AS gelişiminde tüm genetik katkının %50'sinden MHC bölgesinin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. HLA-B27 bunun %16'sından sorumludur (25). HLA-B60, HLA-B27 negatif olan AS ile ilişkilidir ve hastalık duyarlılığını 3-6 kat artırır. HLA-B7, HLA-B16, HLA-B35, HLA-B38 ve HLA-B39, bilinmeyen mekanizmalarla çeşitli etnik yapılarda HLA-B27 negatif AS ile ilişkilendirilmiştir (26).

HLA-B27'ye yakın yerleşimli olan MHC sınıf I bağlantılı MICA geni AS ile birliktelik gösterir. MHC sınıf II genlerinden HLA-DRB1*01 ve *04 allelleri ile HLA-DRB1*08 allelinin (üveitten sorumlu) AS ile birlikteliği vardır. HLA sınıf III bölgesinde kromozom 6'nın kısa kolu üzerinde yerleşik TNF 308 polimorfizmi, düşük molekül ağırlıklı proteazom (LMP) ve HSP-70 (ısı şok proteini) polimorfizmi AS ile birliktelik göstermektedir (25,27).

MHC Olmayan Genler

100'den fazla gen AS gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. AS kalıtımının %27,8'inin bilindiği tahmin edilmektedir. Bunun %20,4'ünün HLA-B27 ile %7,4'ünün ise HLA-B27 dışındaki genlerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. AS ile açıkça ilişkili MHC dışı genler ERAP-1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), ERAP-2 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 2) ve lösil/sisteinil aminopeptidazdır. AS ile ilişkili diğer genler; IL-23 reseptörü (IL-23R) geni, IL-12B, IL-6 reseptörü, TYK2, IL-27 reseptörü, IL-1 reseptör tip 2, IL-1 reseptör tip 1 ve STAT-3'tür (28). İngiltere'de iki RUNX3 polimorfizmi AS ile ilişkilendirilmiştir (29).

ERAP1, sınıf I HLA antijenlerince sunulan peptit repertuvarının dolayısıyla da T-hücre yanıtının belirleyicisidir. ER'de yer alan bir moleküler düzenleyici olarak görev yapar. 9-17 aminoasit uzunluğunda olan ve proteozom tarafından işlem gören peptitleri parçalar, HLA sınıf I ile bağlanma ve sunum için en uygun uzunluk olan 9 aminoasitlik parçalar haline getirir (30). ERAP-2, antijenik peptit öncüllerinin N-terminallerini MHC sınıf I moleküllerine bağlanmadan önce düzeltir. ERAP1 varyantları ve HLA-B27 arasında gösterilen güçlü genetik etkileşim ile birlikte bozulmuş peptit sunumunun SpA'da yer alan anahtar moleküler mekanizmalardan biri olduğu gösterildi. Verilerin çoğu bu enzimlerin artmış zararlı ekspresyonu ve fonksiyonu ile tutarlı olduğundan ERAP1 ve/veya ERAP2 fonksiyonlarının inhibe edilmesi SpA'da büyük terapötik ilgi görebilir (31). Gerçektende ön veriler antijen sunan hücrelerde ERAP1 inhibisyonunun Th17 genişlemesini baskıladığını gösterdi (32).

IL-23R (interlökin-23 reseptörü) geni, psöriazis, crohn hastalığı gibi çok sayıda otoimmün hastalığın etiyolojisinden sorumlu olan başlıca non-MHC genlerden biridir (33). IL-23 kronik inflamasyonda rol oynayan T lenfosit alt tipi olan Th17'nin ayrılması için gerekli olan pro-inflamatuar bir sitokindir. Th17'nin IL-23 ile uyarılması, esas olarak IL-17, IL-22 ve GM-CSF gibi sitokinlerin aracılık ettiği lokal doku iltihabını indükler (34). IL-23/IL-17 yolunun AS patofizyolojisinde önemli rolü vardır. Bir çalışmada IL-23 aşırı ekspresyonunun farelerde SpA özelliklerinin çoğunu indüklemek için yeterli olduğu gösterilmiştir (35). IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak onu nötralize eden insan monoklonal antikoru Secukinumab şimdi AS tedavisinde kullanılmaktadır (36).

Çevresel Faktörler

Klebsiella pneumoniae moleküler benzerlik mekanizması ile AS patogenezinde sorumlu olabileceği düşünülen enfeksiyöz bir ajandır. HLA-B27

ile *Klebsiella pneumoniae* pulD salgılama proteini ve tip I, III ve IV kollajen ile pulA enzimi arasında moleküler benzerlik olduğu gösterilmiştir. AS hastalarında kontrollere kıyasla HLA-B27 ve pulD'nin 16 peptidine karşı yüksek IgG antikor seviyeleri tespit edilmiştir. AS hastalarında kontrollere kıyasla pulA ve tip I ve IV kollajene karşı gelişen IgA ve IgG antikor düzeylerinde artış saptanmıştır (37). Tip I kollajen özellikle kemik ve tendonlarda bulunur. PulA proteinine karşı gelişen antikorların tip I kollajen ile çapraz reaksiyon vermesi, aksiyel iskelette fibröz doku birikimi ve entezislerdeki inflamasyondan sorumlu olabilir (25).

Son yıllarda insan bağırsak mikrobiyomu kompozisyon ve metabolizmasının oluşumunda diyetin önemli olduğu bir çok çalışmada gösterildi. Besin maddelerinin tüketimi mikrobiyal topluluğun yapısını etkiler ve mikrobiyal metabolizma için substratlar sağlar. İnsan ve bağırsak mikrobiyotası arasında karşılıklı ilişki vardır. Örneğin, diyetteki sindirilemeyen karbonhidratlar bağışıklık fonksiyonu ve bağırsak hormonu üretimini düzenleyen kısa zincirli yağ asitleri üretmek için bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilir. Gastrointestinal sistem vücuttaki en büyük endokrin ve bağışıklık organı olduğundan hastalıkları önlemek ve/veya tedavi etmek için bağırsak mikrobiyomuna karşı diyet terapisi kullanmak bilim adamları için cazip hale gelmiştir. Terapötik stratejiler bağırsak inflamasyonuna direnmek ve bakteriyel fermantasyonu arttırmak için diyet değişikliği ve/veya bağırsak mikrobiyotasının bileşimini içerebilir. Bir araştırmada yüksek karbonhidrat/düşük protein diyeti alan bireylerde fekal *K. pneumoniae* konsantrasyonunun ortalama sayısının düşük karbonhidrat/yüksek protein diyeti olanlara göre 40 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Düşük nişasta diyetinin bağırsaktaki mikrobiyal yükü azaltarak AS ve muhtemelen diğer spondiloartritlerde hastalık sürecinin ilerlemesini durdurmaya yardımcı olacağı düşünülmektedir (38).

HLA-B27 nin AS Gelişimindeki Rolü

HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolü; moleküler benzerlik teorisi, artritogenik peptit teorisi, HLA-B27'nin uygunsuz kıvrımlanması teorisi, HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması ve dimerize HLA-B27'nin CD4+ T-hücrelerine antijen sunması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır.

a. Moleküler Benzerlik Teorisi

Moleküler benzerlik teorisine göre, bakteriyel infeksiyon sırasında yabancı antijenlere karşı gelişen antikorlar HLA-B27 ile çapraz reaksiyon vermektedir. HLA-B27'nin peptit dizilimi enterobakteriler, Chlamidya ve sitokeratin ile benzerdir. Burada organizmanın self antijenine karşı olan toleransının bir infeksiyon sonrası gelişen immünojinite sonrası otoimmüniteye dönüşmesi söz konusudur (39,40).

b.Artritogenik Peptit Teorisi

HLA-B alellerinin işlevinin CD8+ T lenfositlere hedef hücrelerde karşılık gelen T hücre reseptörlerine peptit sunulması olduğundan SpA için bir zamanlar tercih edilen hipotez artritogenik peptit hipotezi olmuştur. Bazı HLA-B27'ye özgü CD8+ T lenfositlerinin (sitotoksik T lenfositleri) T hücre reseptörleri açısından kendi peptitlerine çok benzeyen bazı mikrobiyal peptitlerin olduğunu varsayar. Bu T lenfositlerin HLA-B27-peptit kompleksi ile aktivite olması daha sonra otoreaktivite ve otoimmün hastalığa yol açacaktır. Bununla birlikte ikna edici bir peptit bulunmamıştır. Ek olarak, HLA-B27 pozitif sıçanlarda CD8+ T

hücrelerinin yokluğunda artrit gelişimi bu hipotezin sorgulanmasına yol açmıştır (22).

c.HLA-B27'nin Yanlış Katlanması Teorisi

Kendi kendine birleşme ve yanlış katlanma HLA-B27 molekülünün benzersiz özellikleridir. HLA-B27 ağır zincirleri, a1 bölgesindeki sistein-67 rezidüleri yoluyla disülfid bağlanmasına bağlı olarak in vitro homodimerler oluşturabilir. Bu homodimerler endoplazmik retikulumda B27'nin yanlış katlanması sonucu oluşur. Yanlış katlanmış protein birikimi SpA gelişimini etkileyebilecek proinflamatuvar hücre içi stres yanıtı ile sonuçlanabilir. Alternatif olarak; B27 homodimerler hücre yüzeyine göç edebilir. Burada antijenik hale gelirler ya da diğer iltihaplı hücrelerdeki reseptörlere peptit sunarlar (27). Yanlış katlanmış HLA-B27 proteinleri endoplazmik retikulumda birikir. Bu durumu otofaji ve IL-23 /IL-17 yolağının aktivasyonuna neden olur (41).

d.HLA-B27'nin Otoantijenik Olarak Tanınması

HLA-B27'nin kendisi HLA sınıf II (DR, DQ ve DP) heterodimerleri tarafından CD4⁺ T-hücrelerine bir otoantijen olarak sunulabilir. HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması moleküler benzerlik teorisinin bir parçasını oluşturur. Bu HLA-B27 molekülüne ait peptitlerin bakteriyel kaynaklı olanlarla benzerlik taşıdığı zaman gözlenen bir olaydır. Ancak, HLA-B27-pozitif bireylerin sadece küçük bir kısmında AS gelişmesi; bu teorisinin hastalık gelişiminde birincil mekanizma olmadığını gösterir (27).

e.Dimerize HLA-B27'nin CD4+ T-hücrelerine Antijen Sunması

Kıvrımlanma hatası sonrası dimerize olan HLA-B27'de CD4+ T-lenfositleri aktive edebilme yeteneği gelişir. CD4+ T-hücreler normalde sınıf II MHC moleküllerini tanır. Ancak B_{2m} taşımayan homodimer yapısındaki B27 yani bir sınıf I MHC molekülünde tanınabilir. Çünkü B27 bu hâliyle MHC sınıf II moleküllerine benzerlik göstermektedir. Bu durumda B27 hem CD8+ hem de CD4+ T-hücrelerince tanınır (42).

2.2.4 Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

1961'de geliştirilen Roma kriterleri, AS'yi sınıflandırmak için geliştirilen ilk kriter dizisidir. AS tanısı için zaman içinde 1966'da New York kriterleri ve sonrasında 1984'te modifiye New York kriterleri geliştirildi. Modifiye New York kriterlerine göre herhangi bir klinik kriter yanında radyolojik kriterde (ünilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit) yerine getirilirse kesin ankilozan spondilit olarak değerlendirildi (Tablo-2) (43). 1990'larda ise Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tüm spondiloartrit grubu için sınıflandırma kriterleri belirlemişlerdir (44,45).

Modifiye New York kriterleri ile radyografik sakroiliit olmadan hastalara axSpA tanısı konulamaması; diğer kriterler olan Amor ve ESSG kriterlerinin ise Manyetik Rezonans Görüntülemeyi (MRG) içermemesinden dolayı sakroiliak eklemden radyografik değişikliklerin olmadığı erken evrede SpA tanısı koyulabilmesi amacıyla Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu (ASAS) tarafından aksiyel ve periferik SpA için sınıflandırma kriterleri tanımlamıştır. ASAS sınıflandırma kriterlerine göre; 3 ay veya daha uzun süredir bel ağrısı olan ve yakınmaları 45 yaşından önce başlayan hastalar, aksiyel SpA için görüntüleme

kolu ya da klinik kol üzerinden kriterleri karşılamalıdır. Görüntüleme kolunda, konvansiyonel radyografide veya MR’da sakroiliit varlığına ek olarak 1 veya daha fazla tipik SpA özelliği bulunmalıdır. Klinik kolda ise; radyografi veya MR bulgusunun olmadığı durumda, HLA-B27 pozitifliği ve 2 veya daha fazla tipik SpA özelliği olmalıdır. ASAS kriterleri kullanıldığında radyolojik değişiklikler olan hastalar AS, olmayanlar ise nr-axSpA olarak sınıflandırılırlar (46,47). Aksiyel SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri Tablo-3’te; periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri Tablo-4’te verilmiştir.

Tablo-2: 1984 Modifiye New York Kriterleri (43)

1-Klinik Kriterler
-Üç aydan fazla süredir olan ve egzersizle düzelişle istirahetle geçmeyen bel ağrısı ve sertlik
-Lomber omurga hareketlerinin sagital ve frontal düzelemlerde kısıtlanması
-Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyetin normal değerlerine oranla göreceli olarak azalması
2-Radyolojik Kriterler
-Bilateral grade 2-4 veya ünilateral grade 3-4 sakroiliit olması
Kesin AS tanısı için radyolojik kriterle birlikte en az 1 klinik kriterin olması gereklidir.

Tablo-3: Aksiyel SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri (46)

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan hastalarda		
Görüntülemelerde sakroiliit + ≥ 1 SpA bulgusu	veya	HLA-B27 pozitifliği + ≥ 2 SpA bulgusu
<u>SpA Bulguları</u> İnflamatuvar bel ağrısı Artrit Entezit (topuk) Üveit Daktilit Psöriazis Crohn/ Kolit NSAİİ'lere iyi yanıt SpA için aile öyküsü HLA-B27 Artmış CRP		

Tablo-4: Periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri (47)

Sadece periferik tutulumu olan hastalarda Artrit veya Entezit veya Daktilit ARTI		
<u>≥ 1 SpA bulgusu</u> Üveit Psöriazis Crohn/ Kolit Öncül enfeksiyon HLA-B27 Görüntülemelerde sakroiliit	VEYA	<u>≥ 2 SpA bulgusu</u> Artrit Entezit Daktilit Geçmişte inflamatuvar bel ağrısı SpA için aile öyküsü

2.2.5 Klinik Bulgular

Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Bel Ağrısı ve Sertliği: Ankilozan spondilitin en karakteristik bulgusu inflamatuvar bel ağrısıdır (İBA). Genellikle 50 yaşın altında başlar. Künt bir ağrı olup genellikle gluteal bölgede hissedilir, gecenin son yarısında veya sabahın erken saatlerinde artar ve uykudan uyandırabilir. Sabah tutukluğu ile beraber görülür. İstirahetle artar; egzersiz, aktivite ve NSAİİ alımı sonrası azalır. İnflamatuvar bel ağrısının diğer bir özelliği aile öyküsü ve HLA-B27 pozitifliği ile birlikte olmasıdır. Ağrı başlangıçta tek taraflı, intermitant karakterde ve yer değiştiren gluteal ağrı şeklindedir. Zamanla bilateral ve sebat eden ağrı görülebilir (48). İnflamatuvar bel ağrısı için Calin Kriterleri (49), Berlin kriterleri (50) ve ASAS uzmanları tarafından belirlenen kriterler (51) Tablo-5'te gösterilmiştir.

Periferik Eklem Tutulumu: Omuz eklemi ve özellikle ciddi fiziksel sakatlığa neden olabilen kalça eklemi tutulumu AS'de sık tutulan eklemlerdir. Hastalığın bir aşamasında %35 oranında kalça veya omuz eklemi tutulumu görülür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada radyolojik kalça tutulumu ile erkek cinsiyet, semptom süresi, kalça ağrısı öyküsü, intermalleolar mesafe ölçümü, BASMI, BASFI ve CRP arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş. Kalça tutulumunun artmış iş gücü kaybı ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiş (52). Hastaların yaklaşık % 10'unda temporomandibular eklem tutulumu görülür (53). SpA'larda periferik artrit genellikle alt ekstremitelerde görülür; oligoartiküler ve asimetrik tutulum paterni gözlenir (54).

Tablo-5: İnflamatuvar bel ağrısı (İBA) için kriterler

Calin Kriterleri	Berlin Kriterleri	ASAS uzmanlarına göre İBA Kriterleri
-Başlangıç yaşı <40 yaş -Ağrı süresi > 3 ay -Sinsi başlangıç -Sabah sertliği -Egzersiz ile iyileşme	-Sabah sertliği >30 dk -Egzersizle iyileşme olması, dinlenme ile iyileşme olmaması -Gecenin ikinci yarısında ağrı yüzünden uyanma -Alterne olan kalça ağrısı	-Başlangıç yaşı <40 yaş -Sinsi başlangıç -Egzersiz ile iyileşme -Dinlenme ile iyileşme olmaması -Gece ağrısı (kalkmakla düzelme)
Bu 5 kriterden en az 4'ünün pozitif olması İBA olarak değerlendirilir.	Bu 4 kriterden en az 2'sinin pozitif olması İBA olarak değerlendirilir.	Bu 5 kriterden en az 4'ünün pozitif olması İBA olarak değerlendirilir.

Göğüs duvarı tutulumu: AS'de zaman içinde kostovertebral eklemlerde dahil olmak üzere torakal omurga tutulumu, kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entezopatiler görülebilir. Hastalarda öksürme sırasında göğüs ağrısı görülebilir ve plöretik ağrı ile karışabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kostovertebral eklemlerde füzyon gelişimi sonucu göğüs ekspansiyonu azalır ve restriktif tip akciğer hastalığına yol açabilir (55).

Entezit: Tendon, bağ, eklem kapsülü ve fasyanın kemiğe yapışma noktalarına entezis denir. Entezit ise ligamanlar, tendonlar, aponörozlar, anulus fibrosus ve eklem kapsülünün başlangıç ve bitiş bölgelerinde meydana gelen infalamasyona verilen isimdir. SpA'da kilit hedef doku entezis noktalarıdır. AS'de en sık etkilenen entezis bölgeleri aşıl tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeridir (48). Kostokondral bileşke, spinoz süreçler, iliak

krest, trokanter major, tibial tüberküller, lateral ve medial epikondil, kalkaneusta etkilenebilen diğer entezis noktalarıdır (56).

Toplu olarak seronegatif spondiloartritler olarak adlandırılan hastalıklar arasında ankilozan spondilit, psoriatik artrit, reaktif artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ve son olarak ön üveit bulunur. Bu hastalıkların tümü IL-23R veya ve interlökin 17 yolağı ile ilişkilidir. IL-23R'yi eksprese eden hücrelerin sağlıklı murin entezisi, aort kökü ve gözün siliyer cismi gibi diğer iskelet dışı noktalarda saptanması ve IL-23'ün sistemik aşırı ekspresyonunun deneysel SpA ile sonuçlandığının keşfedilmesi AS patogenezinde yeni bir ufuk açmıştır. Son zamanlarda, IL-23R eksprese eden miyeloid hücreler ve IL-17 ailesi sitokinleri üreten çeşitli doğuştan gelen, uyarlanabilir T hücreleride insan entezisinde tarif edilmiştir. IL-23 yolunun anti-p40 veya anti-p19 alt birimleri ile blokajı, entezitte iyileşme dahil psöriazis ve PsA'da muhteşem terapötik başarılar sağlamıştır. Ancak spinal polientezit olan AS'de büyük ölçüde etkinlik gösterememiştir (57).

Eklem Dışı Bulgular

Göz Tutulumu: Oküler inflamatuvar hastalıklar tek başına ortaya çıkabilecekleri gibi aynı zamanda sistemik inflamatuvar hastalıkların bir parçası olarakta ortaya çıkabilirler. Akut anterior üveit (AAÜ) SpA ile yakından ilişkilidir ve HLA-B27'nin ortak genetik arka planını paylaşır. Episklerit ve skleritte daha az sıklıkla görülebilir. Oküler tutulum bu nedenlerle aksiyel ve periferik hastalık için yakın zamanda yayınlanan sınıflandırma kriterlerinde SpA'nın önemli klinik özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır. Akut ön üveitte prognoz iyidir. Ancak sekelleri önlemek için erken tedavi gerektirir (58).

Akut ön üveit, SpA hastalarının %40'ında; özellikle ankirozan spondilitli hastalarda görülür. HLA-B27 ile ilişkili akut ön üveitli hastalar SpA açısından taranmalıdır. Bir olgu serisinde AAÜ ile başvuran hastaların %50 kadarı takip sırasında SpA sınıflandırma kriterlerini karşılamıştır (59).

Oküler tutulumu tanımlamak için kullanılan terminoloji hala tartışma konusudur. Anatomik sınırlara bağlı olarak üveit, anterior (iltihap lensin önüne yerleşmişse) veya posterior üveit (lensin arka tarafında iltihaplanma olarak tanımlanır) olarak alt bölümlere ayrılabilir. Başka bir tanım, sırasıyla irisin (irit) ve koroidin (koroidit) iltihabı olarak anterior ve posterior üveiti tanımlar. Ek olarak, siliyer cismin inflamatuvar tutulumuna siklit adı verilir. Panüveit, uveanın her üç alanınında etkilendiği anlamına gelir. Uluslararası Üveit Çalışma Grubu, üveiti lokalizasyona (ön, orta, arka ve panuveit), klinik seyrine (akut, kronik ve tekrarlayan) ve dağılımına (tek veya iki taraflı) göre sınıflandırılması gerektiğini belirtmektedir (60). Bu sınıflandırmalar klinisyenler için yararlı araçlardır, çünkü anterior üveit en yaygın üveit formudur ve SpA'nın diğer klinik özelliklerinden önce başlayabilir. Tanı konmamış SpA akut anterior üveitli hastalarda özellikle HLA-B27 alelini taşıyanlarda yaygındır (58).

AAÜ'nün yaygın görülen semptomları akut göz ağrısı, kızarıklık ve yoğun fotofobidir. Floaterler ve farklı derecelerde görme keskinliği kaybı gibi spesifik olmayan görsel değişiklikler görülebilir. SpA ile ilişkili AAÜ sıklıkla ani başlangıçlı, tek taraflı ve tekrarlayıcıdır. SpA ile ilişkili ön üveit tipik olarak ön segmentin slit lamba muayenesinde görülebilen, ince keratik çökeltilerin varlığı ile karakterize granümatöz olmayan bir üveit tipidir. Göz içi basıncı genellikle düşüktür. Hipopyon ve fibrin, akut ön üveitin şiddetli formlarında ön kamarada beyaz ve yoğun pıhtı olarak görülebilir. Posterior sineşi, katarakt ve sekonder glokom üveitin en sık görülen oküler komplikasyonlarıdır. Hastaların yaklaşık %15- 20'sinde üveit daha şiddetli ve kronik seyir gösterebilir ve makula ödemi, retinal vaskülit ve görme kaybına yol açan papillit ile arka segmenti içerebilir.

HLA-B27 ile ilişkili AAÜ'nün prognozunun HLA-B27 negatif hastalara kıyasla daha kötü olduğu ve daha yüksek rekürrens oranına sahip olduğu bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (61).

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Bağırsak iltihabı, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit şeklinde klinik olarak belirgin bulgu gösteren hastalar ve bağırsak iltihabı belirti ve semptomlarının olmadığı subklinik bağırsak iltihabı sergileyen hastalarda dahil olmak üzere SpA hastalarında mevcuttur. AS'de görülen bağırsak iltihabı immünolojik olarak Crohn hastalığında görülenle ilişkili gibi görünmektedir. AxSpA'lı hastalarda ileokolonoskopide makroskopik veya mikroskopik ileoçekal inflamasyon görülme oranı %50'dir. Kronik inflamatuvar lezyonları olanlarda daha şiddetli periferik ve kalça artritine meyil vardır (55). SpA hastalarında subklinik bağırsak inflamasyonu sistemik inflamatuvar sürecin bir sonucu değil, aksine hastalığın patogeneze aktif olarak katılan önemli bir patofizyolojik olaydır (62). Bağırsak epitel bariyeri, bağırsakla ilişkili lenfoid doku ve nöroendokrin ağ ile birlikte tolerans ve self antijenlere karşı bağışık yanıt arasındaki dengenin kontrol edilmesinde temel rol oynar. Genetik olarak duyarlı bireylerde, bu büyük bağışıklık organının düzensizliği; tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi bağırsak ve bağırsak dışı otoimmün bozukluklara yol açabilir (63).

Gastrointestinal sistem bağırsak mikrobiyotasını temsil eden trilyonlarca mikroorganizma tarafından kolonize edilir. Mikrobiyota metabolik, trofik ve koruyucu rol oynar; normal insani gelişme ve homeostazise katkıda bulunur. Bu homeostazisin bozulması konağın farklı bağışıklık aracılı hastalıklara ve bozukluklara duyarlılığını etkileyen disbiyoz olarak adlandırılır (64). Disbiyoz varlığı, kronik bağırsak iltihabından sorumlu patojenik efektör hücrelerin aktivasyonundan sorumlu olabilen sürekli antijenik stimülasyon ile sonuçlanabilir. SpA hastalarında subklinik bağırsak iltihabı, bağırsak epitel bariyeri ve bağırsak damar bariyerinin değişmesinden sorumlu görülen disbiyoz varlığı ile

karakterizedir. Böylece epitelyal ve vasküler bütünlük kaybına ve bakteriyel ürünlerin sistemik translokasyonuna yol açar (62). Bağırsak geçirgenliğinin hastalarda ve sağlıklı akrabalarında kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur (65).

Fetüsün steril olduğuna ve mikroorganizmalarla kolonizasyonun sadece doğumdan sonra başladığına inanılmaktadır. Doğumdan sonra emzirme ile birlikte anneden gelen faydalı bakteriler bebeğin bağırsağını kolonize eder. Böylece bebeğin bağışıklık sistemini bakteriyel müttefikleri ve düşmanları tanımak için eğitilir (66). AS'li hastaların sağlıklı kontroller ve sağlıklı kardeşlerinden daha az emzirildiği saptanmış. Emzirmenin AS'nin ailesel prevalansını azalttığı belirtilmiştir. Genetik olarak duyarlı bireylerde ortak çevresel ajanlar ve bağırsak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin AS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülebilir (67).

Kardiyovasküler Sistem Bulguları: AS'de kardiyovasküler sistem hastalığı gelişme riski artmıştır. (68). AS'de sık görülen kardiyak problemler iskemik kalp hastalığı, aortit, aort darlığı, aort yetmezliği ve iletim anormallikleridir (özellikle 1. derece atriyoventriküler blok). HLA-B27 kalp rahatsızlıkları için genetik risk faktörü olabilir. Aort yetmezliği görülme olasılığı uzun hastalık süresi ile artar. İletim anormalliklerinin AS'li hastalarda en sık görülen kardiyak hastalık olduğu bildirilmiştir (55).

Pozitron Emisyon Tomografisi incelendiğinde, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında AS'de karotis arter duvarı F-florodeoksiglukoz (F-FDG) alımının daha yüksek olduğu ve atorvastatin 40 mg/gün ile üç aylık bir tedaviden sonra F-FDG için karotis duvar alımının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Bu durum statin tedavisiyle arteriyel duvar iltihabının azaltılabileceğini gösterir. AS'de kardiyovasküler sistem hastalık yönetiminde erken statin tedavisinin rolü olabilir (69). Yine yapılan

ultrasonografik bir çalışma AS hastalarında daha yüksek karotis plak oluşumu riski olduğunu gösterdi (70). Eşlik eden kifoza olanlar kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından daha yüksek risk altında olan alt grubu temsil etmektedir (71). AS'li hastalarda arteriyel sertlik yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerden daha yüksek olma eğilimindedir. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel bozukluk (sırasıyla BASDAİ, ASDAS ve BASFİ ile değerlendirilmiştir) ile ilişkili görünmektedir. Kronik spondiloartropatiler geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda bile arteriyel sertlik açısından taranmalıdır (72).

Pulmoner Tutulum: Akciğer tutulumu AS'nin nadir görülen geç belirtisidir. AS'nin başlangıcından ortalama 20 sonra ortaya çıkan, akciğerlerin üst loplarnın yavaş ilerleyen fibrozisi ile karakterizedir. Hastalar öksürük, nefes darlığı ve bazen hemoptiziden şikayet edebilir (53). AS'de erken hastalığı olanlar, normal akciğer grafisi olanlar ve solunum semptomları olmayanlarda bile yaygın (%50-85) olarak yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi anormallikleri olduğu görülmüştür. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi değişiklikleri arasında apikal fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, amfizem, bronşiektazi ve plevral kalınlaşma yer alır (73). Sigara içmek pulmoner fibrozis zemininde spontan pnömotoraks riskini artırır (74). AS'de genel popülasyona kıyasla obstrüktif uyku apnesi sıklığı daha yüksektir (75). Pulmoner ventilasyon genellikle iyi korunur. Artan diyafragmatik katkı göğüs duvarı sertliğini telafi etmeye yardımcı olur. Sınırlı göğüs duvarı hareketinin sonucu olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesi orta derecede azalır; rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite genellikle artar (53).

Böbrek Tutulumu: AS'de sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİİ nefropatisi ve IgA nefropatisi görülebilir (76). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AS hasta arının %1,1'inde renal amiloidoz saptamıştır (77). AS'de görülen renal amiloidozun uzun süre tedavi edilmemiş inflamatuvar hastalığın komplikasyonu olduğu ve periferik eklem tutulumu, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek

hastalık aktivitesi ve hipergammaglobulinemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli NSAİİ tedavisi alan yaşlı bireylerde NSAİİ nefrotoksitesi sonucu proteinüri, akut interstisyel nefrit veya akut böbrek yetmezliği görülebilir (55). Ayrıca, AS'li hastaların yeni bir eklem dışı tezahür olarak kabul edilebilecek artmış nefrolitiazis riski altında olduğu bildirilmiştir (78).

Nörolojik Tutulum: AS'de gelişen nörolojik komplikasyonların nedenleri arasında vertebral instabilite, kırık, travma, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu ve spinal stenoz gösterilebilir (79).

AS'de hastalık süreci omurganın ilerleyen füzyonunu içerir. Ek olarak, AS'li hastalarda osteoporoz ve vertebral kırık riski yüksektir (80,81). AS'li hastalarda osteoporoz prevalansının %25 ve vertebral kırık prevalansının ise %10 olduğu bildirilmiştir (81). AS'deki vertebral kırıklar ciddi nörolojik bulgulara hatta mortaliteye yol açabilir. Epidemiyolojik kanıtlar, AS'li hastalarda fragilitate kırıklarının çoğunlukla omurgada meydana geldiğini göstermektedir. AS'li hastalarda vertebral kırık için başlıca risk faktörleri femur boynu düşük kemik mineral yoğunluğu, erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, daha yüksek BASDAİ, daha yüksek BASRİ (Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi) ve muhtemelen inflamatuvar barsak hastalığıdır (82). Trafik kazaları veya hafif travma ile osteoporotik omurganın kırıkları oluşabilir. C5-C6 veya C6-C7 seviyesi en sık tutulan bölgedir (53).

Romatoid artritte olduğu gibi AS'de de inflamatuvar süreçten kaynaklanan instabilitenin sonucu olarak atlantoaksiyel eklem subluksasyonu, atlantookspital subluksasyon ve aksisin yukarı subluksasyonu görülebilir. AS hastalarının yaklaşık %2'sinde görülen spontan anterior atlantoaksiyel subluksasyon iyi bilinen bir komplikasyondur ve omurilik sıkışması belirtileri gösterebilir (53).

Kauda equina sendromu uzun süreli AS'nin nadir görülen ciddi bir komplikasyonudur. Lumbosakral sinir kökleri etkilenir. Ağrı, eyer tarzı duyu kaybı, idrar ve bağırsak semptomları ve bazende hafif motor kayıp şeklinde klinik belirtiler gözlenir. Patogeneizde araknoidit ve araknoid adezyonları önemli olabilir (53,79).

Osteoporoz: AS'de hastalığın erken dönemlerinden itibaren sistemik inflamasyon ve azalmış hareketlilik ile ilişkili olarak osteoporoz görülebilir. İnflamasyona karşı etkili olan tedavilerin kemik üzerinde de olumlu etkileri vardır (83). TNF-alfa inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini araştıran bir meta-analizde; 2 yıl anti-TNF kullanımı sonrası KMY'de lomber omurgada %8,6; kalçada ise %2,5 artış olduğu gözlenmiştir (84).

AS'de vertebral ve vertebra dışı kırık riski artmıştır (82). Bu hastalarda akut sırt ağrısı her zaman hastalığın alevlenmesine bağlanmamalıdır. Ağrı kırık ile ilişkili olabilir (83).

AS'de sindesmofitlerin varlığı kemik mineral yoğunluğunun doğru şekilde değerlendirilmesini zorlaştırır. Tanı ve izlemde dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ölçümleri için kalça kemik mineral yoğunluğunun kullanılması, lateral DXA çekimleri veya semikantitatif BT kullanılabilir (85).

Spondilodiskit: Spondilodiskit Andersson lezyonu olarakta adlandırılan yıkıcı bir diskovertebral lezyondur. AS'nin nadir fakat iyi bilinen bir komplikasyonudur. Tipik olarak torasik ve lomber omurgada daha sık görülür. Spondilodiskitin en sık görülen bulgusu etkilenen diskte lokalize ağrı ve hassasiyettir. Genellikle AS'nin ileri aşamalarında hastalık aktivitesi, mekanik faktörler veya travma ile ilişkili olabilecek inflamatuvar lezyon şeklinde ortaya

çıkar Aseptomatik olabilir ve sadece rutin radyografik incelemede tespit edilebilir (55).

Yorgunluk, Uyku Bozukluğu ve Psikolojik Bulgular: Yorgunluk SpA hastalarının %36-50'sinde görülen yaygın bir semptomdur. Daha şiddetli hastalık, kadın cinsiyet, daha yüksek hastalık aktivitesi ve düşük yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (55,86). Yorgunluğun aktif hastalıkta ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir, ancak tek başına bir semptom olarakta ortaya çıkabilir. Şiddetli yorgunluğu olan hastalarda işlevsellik azalır (87). SpA'lı hastalarda yorgunluğu önlemek için yürüme, postural düzeltme ve yüzmeyi içeren orta şiddette aerobik egzersiz yapılması önerilir. Yorgunluğun radyografik aksiyel form ile ilişkili olduğu ve gece ağrısı nedeniyle sık uyanmanın gün boyunca yorgunluğa neden olabileceği düşünülmektedir. Anti-TNF alan hastalarda yorgunluk daha az görülmüştür (86).

Uyku bozukluğu; AS'li kadınlarda yaklaşık %81, erkek hastalarda ise %50 oranında görülür. Uyku bozukluğunun aktif hastalığı olanlarda gece ağrısı ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. AS'li hastaların yaklaşık üçte birinin depresif belirtiler gösterdiği, kadınlarda erkeklerden daha fazla depresyon görüldüğü saptanmıştır (55).

2.2.6 Fizik Muayene Bulguları

İnspeksiyonda lomber lordozda azalma, torakal kifozda artış görülebilir. Hastalığın ilerlemesiyle antefleksiyon postürü gelişir. Antefleksiyon postürü hasta dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus duvar mesafesi ölçülerek somut olarak tespit edilebilir (79).

AS'li hastaların spinal mobilitésinin değérlendirilmesi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir. BASMI'de servikal, torakal ve lomber bölgedenin mobilitésini değérlendirmeye yönelik 5 ölçüm yapılır. Bunlar modifiye Schober testi, tragus-duvar mesafesi, servikal rotasyon, lomber lateral fleksiyon, intermalleoler mesafe ölçümleridir (88). Modifiye Schober testi lomber fleksiyonun değérlendirilmesinde kullanılan fizik muayene yöntemidir. Hasta ayakta dik pozisyonda dururken; her iki posterior superior iliak spinayı birleştiren hayali çizgi (Venüs gamzeleri) belirlenir ve bu çizginin 5 cm altı ile 10 cm üzeri işaretlendikten sonra, dizler ekstansiyonda olmak koşuluyla hastadan öne eğilerek el parmak uçlarını yere değdirmeye çalışması söylenir. Bu hareket sonrası daha önce işaretlenen iki nokta arasındaki mesafe tekrar ölçülür; 5 santimetrenin altında değilişim olması patolojik kabul edilir (85).

AS'de göğüs ekspansiyonu kısıtlanır. Göğüs ekspansiyonu; zorlu ekspiryum ve inspiryum esnasında 4. interkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek değérlendirilir. İki ölçüm arasında 5 cm'lik bir fark olması normaldir; 2,5 cm'den az olması anormal kabul edilir (89).

AS'de pratik entezit muayenesi için Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skoru (MASSES)'nda yer alan lokalizasyonlar palpe edilerek hassasiyetlerine bakılabilir. Bu amaçla; bilateral 1. kostokondral eklem, bilateral 7. kostokondral eklem, bilateral spina iliaka posterior, bilateral spina iliaka anterior süperior, bilateral krista iliaka, bilateral aşıl yapışma yeri ve 5. lomber spinöz çıkıntı değérlendirilir (90).

Sakroiliak eklemin değérlendirilmesinde kullanılan stres manevraları; lateral pelvik kompresyon testi, anteroposterior pelvik kompresyon testi, Gaenslen

testi ve FABERE (fleksiyon, abdüksiyon, dış rotasyon ve ekstansiyon) testidir (91).

2.2.7 Laboratuvar Bulguları

AS'de tanıyı destekleyen spesifik laboratuvar testi bulunmamaktadır. C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları sıklıkla inflamatuvar romatizmal hastalıkların laboratuvar istemlerinin bir parçası olarak kullanılır. Periferik artriti olan AS hastalarında sadece aksiyel tutulumu olanlara göre ESH ve CRP yüksekliği daha sık görülür (91). CRP, serum amiloid A ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar hastalık belirteçleri tüm hastalarda olmasada genellikle yükselir. Bu nedenle AS'de hastalık aktivitesini izlemek için daha az yararlıdırlar. ASAS AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için ASDAS'ı (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru) kabul etmiştir. ASDAS bileşenleri bel ağrısı, sabah tutukluğunun süresi, hasta global değerlendirmesi, periferik eklem şikayetleri (ağrı ve şişlik) ve laboratuvar parametresi olarakta CRP veya ESH'tır (92).

HLA-B27 testi rutin tarama testi olarak kullanılmamalıdır. HLA-B27 yokluğunda AS ortaya çıkabileceği gibi HLA-B27 sağlıklı insanlarda da pozitif olabilir (91).

2.2.8 Görüntüleme Bulguları

Radyolojik bulgular AS tanısının ayrılmaz parçasıdır. AS'nin radyolojik görüntülenmesinde hemen tüm hastalarda hastalığın kaynaklandığı anatomik bölge olan sakroiliak eklemlere odaklanılmıştır (93). Sakroiliiti teşhis etmek için ilk görüntüleme yöntemi olarak sakroiliak eklemlerinin konvansiyonel radyografisi önerilmektedir (94). Sakroiliak eklem bulguları direkt grafide New

York kriterlerine göre 0 ile 4 arasında evrelendirilir (Tablo-6) (95). Kısa semptom süresi olan genç hastalarda sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) alternatif ilk görüntüleme yöntemidir (94). Sakroiliak eklemden görülen tipik MRG bulguları arasında yer alan kemik iliği ödemi (osteit), kapsülit, sinovit ve entezit aktif inflamatuvar lezyonlar olarak değerlendirilir. Skleroz, erozyon, yağ depolanması ve kemik köprüleşmeleri/ankiloz ise kronik inflamatuvar yapısal lezyonlar olarak değerlendirilmektedir. MRG’de sakroiliit kesin tanısı koymak için subkondral kemik iliği ödemi (osteit) olmalıdır. Kemik iliği ödemi olmaksızın kapsülit, sinovit veya entezit varlığı aktif sinovit ile uyumlu olsa bile kesin tanı koymak için yeterli değildir (79). Yine; axSpA düşünülen hastada tanı klinik ve radyografi konulamıyorsa sakroiliak eklem MRG önerilir. AxSpA tanısı için omurga MRG genellikle önerilmez. AxSpA tanısında konvansiyonel radyografi ve MRG dışındaki görüntüleme yöntemleride önerilmemektedir. Periferik SpA’dan şüphelenildiğinde, SpA tanısını destekleyebilecek periferik enteziti saptamak için ultrasonografi (USG) veya MRG kullanılabilir. Ayrıca, periferik artrit, tenosinovit ve bursiti saptamak içinde USG veya MRG kullanılabilir. Sakroiliak eklem ve/veya omurga MRG’si aksiyel SpA’daki hastalık aktivitesini değerlendirmek ve izlemek içinde kullanılabilir. MRG’nin ne zaman tekrarlanacağına ilişkin karar klinik koşullara bağlıdır. Genel olarak, STIR (Short Tau Inversion Recovery) sekanslar inflamasyonun tespitinde yeterlidir; kontrast madde kullanımına gerek yoktur. AxSpA’da yapısal hasarın özellikle yeni kemik oluşumunun uzun süreli izleminde sakroiliak eklem ve/veya omurganın konvansiyonel radyografisi kullanılabilir. Periferik SpA’daki hastalık aktivitesini (özellikle sinovit ve entezit) izlemek için USG ve MRG kullanılabilir. Yüksek frekanslı renkli veya Power Doppler USG inflamasyonu tespit etmek için yeterlidir. Periferik SpA’da, klinik senaryo yapısal hasarın izlenmesini gerektiriyorsa geleneksel radyografi önerilir. MRG ve/veya USG ek bilgi sağlayabilir. AS’de yeni sindesmotit gelişimini değerlendirebilmek için hastalık başlangıcında lomber ve servikal omurganın radyografisinin çekilmesi önerilir. Yeni radyografik sindesmotitlerin gelişimini ön görmek için MRG’de (inflamatuvar veya yağlı vertebral köşe lezyonları) kullanılabilir. Özellikle spinal MRG’de yaygın inflamatuvar aktivitenin (kemik

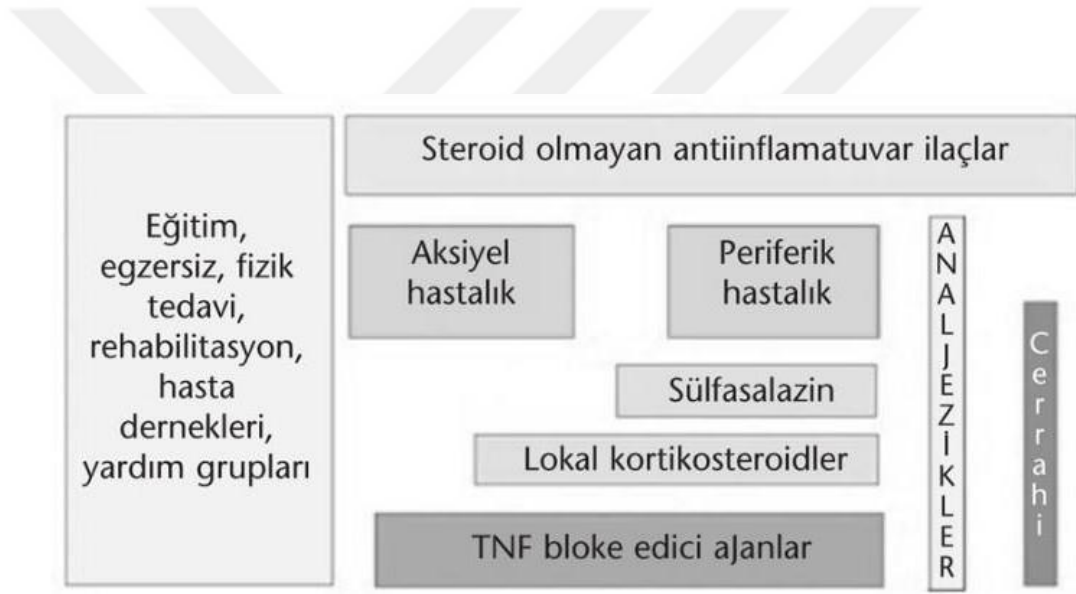
iliği ödemi) görülmesi TNF-alfa inhibitörü tedavisine klinik yanıtın iyi olacağını düşündürür. Bu nedenle; klinik, muayene ve CRP'ye ek olarak spinal MRG TNF-alfa inhibitörü tedavisi başlanmasına karar vermede yardımcı olabilir. AxSpA'da omurga kırığından şüphelenildiğinde önerilen ilk görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografidir. Konvansiyonel radyografi yetersiz kalırsa Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmelidir. Konvansiyonel radyografi negatif ve MRG çekimi için imkan bulunmuyorsa; BT yapısal hasar hakkında ek bilgi sağlayabilir. AxSpA'da sakroiliit tanısı için sintigrafi ve USG önerilmez. Geleneksel radyografide lomber omurgada sindesmofit içermeyen aksiyel SpA'lı hastalarda osteoporoz kalça DXA ve AP spine DXA ile değerlendirilmelidir. Geleneksel radyografide lomber omurgada sindesmofiti olan hastalarda osteoporoz, lateral projeksiyonda omurga DXA veya muhtemelen omurganın kantitatif BT'si ile desteklenmiş kalça DXA ile değerlendirilmelidir (94).

Tablo 6: Direk grafide sakroiliak eklemlerin evrelendirilmesi (95)

Evre 0	Normal
Evre-1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Minimal anormallik - eklem aralığında değişiklik olmadan erozyon veya skleroze küçük lokal bölgeler.
Evre 3	Belirgin anormallik - aşağıdakilerden bir veya daha fazlasıyla orta veya ileri sakroiliit: erozyonlar, skleroz kanıtı, genişleme, daralma veya kısmi ankiloz.
Evre 4	Şiddetli anormallik - total ankiloz.

2.2.9 Tedavi

AxSpA'da kas iskelet sistemi bulgularının yanında eklem dışı bulgularda sık görülür. Bu nedenle tedavide multidisipliner yaklaşım gerekir. AxSpA tedavisinde semptom ve inflamasyon kontrolü, ilerleyen yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonların korunması veya normalleştirilmesi ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak amaçlanır. AxSpA'lı hastaların tedavisinde optimal tedavi yönetimi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin kombinasyonu ile sağlanır (5).



Şekil-2: AS tedavisi için ASAS ve EULAR önerileri (79)

2.2.9.1 Non-Farmakolojik Tedavi

Hasta Eğitimi: Hastalar özellikle erken dönemde hastalığın seyri, klinik belirtileri ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmeli; uygun postürü koruma, alçak yastık ve uygun yatakta uyuma, uzun süre öne eğilerek kifotik postürde iş

yapmama ve düzenli egzersiz konularında eğitilmelidir. Kısacası yaşam şekilleri modifiye edilmelidir (96).

Erken axSpA hastalarında sigara kullanımı bağımsız olarak; yüksek hastalık aktivitesi, MRG'de artmış aksiyel inflamasyon, MRG ve radyografilerde artmış aksiyel yapısal hasar, daha kötü fonksiyonel durum ve daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (97,98). Bu nedenle hastalar sigarayı bırakmaları yönünde teşvik edilmelidir (5,99).

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon: AS'nin ilaç dışı tedavisinde fizik tedavi ve rehabilitasyonun rolü büyüktür; tedavinin bütünleyici bir parçasıdır. AS rehabilitasyonunda genel hedefler; ağrıyı azaltmak, kas gücü, dayanıklılık, fleksibilite, mobilite ve dengeyi arttırmak, fiziksel kondüsyon ve sosyal entegrasyonu geliştirmek ve deformite gelişimini engellemektir. Türk akademisyenlerden oluşan Anadolu Romatizmal Hastalıklar Çalışma Grubu (ANGARD) altı başlık altında AS rehabilitasyonunda uzman görüşü ve anahtar önerilerini yayınlamışlardır (Tablo-7) (100).

Yüzeyel soğuk ve sıcak uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diatermi), analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar, transkutan sinir stümulasyonu), proprioseptif nöromusküler stümulasyon gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının arttırılmasında ve egzersizlerin uygulanmasında faydalı olabilir. Ancak; gerek termoterapi gerekse elektroterapi modalitelerinin AS rehabilitasyonundaki yeri konusunda yeterli veri yoktur. Bu teknikler, diğer kas iskelet sistemi rahatsızlıklarında elde edilen deneyimlerle yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (79,96).

Günde bir veya birkaç kez 15-30 dakika yüzüstü yatmak ve sert, düz yatakta sadece boyun desteği sağlayacak ince bir yastık ile uyumak ağrı ve yorgunluk ile artmış olan kifoz eğilimini ve kalça eklemlerindeki fleksiyon kontraktürlerini tersine çevirmek için yararlıdır (53). Ayrıca hastalar yüzme, bisiklete binme gibi orta düzeydeki fiziksel aktiviteler için cesaretlendirilmelidir (79).

Tablo-7: AS rehabilitasyonu ANGARD anahtar önerileri (100)

Anahtar Öneriler	Öneri Gücü
1.Fizyoterapi ve rehabilitasyon ilaç dışı müdahale olarak AS tanısı konulur konulmaz başlanmalıdır.	C
2.Fizyoterapi hastanın klinik durumuna, gereksinimlerine ve beklentilerine göre planlanmalı ve usulüne uygun olarak yürütülerek monitörize edilmelidir.	D
3.Fizyoterapi hastalığın evresine bağlı olmaksızın tüm hastalarda yatılı veya ayaktan hasta programı şeklinde genel kurallar ve kontrendike durumlar dikkate alınarak uygulanmalıdır.	C
4.Yaşam boyu düzenli egzersiz tedavinin mihenk taşıdır, kaplıca tedavisi ile kombine edilen fizyoterapi programları en yüksek yararı sağlaması açısından önerilir; grup fizyoterapisi ev egzersizlerine göre daha üstündür.	A
5.Fleksibilite, germe ve solunum egzersizlerini içeren konvansiyonel fizyoterapi protokolleri; su içi, kara egzersizleri ve eşlik eden rekreasyonel aktiviteler önerilir.	B
6.Fizyoterapi modaliteleri diğer kas iskelet sistemi rahatsızlıklarında kullanımdan elde edilen deneyimlerle yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.	D

Egzersiz: AxSpA tanısı konulur konulmaz hasta egzersiz için bir fizyoterapistle yönlendirilmelidir. Egzersizler omurganın ekstansiyon ve rotasyonu üzerine yoğunlaşır. Önlenmesi planlanan ana uzun vadeli sonuç omurganın fleksiyon deformitesidir Hastaların kendi çabaları gelecekteki tedavi başarısının anahtarıdır. Hastalar egzersiz programının günlerinin normal bir parçası olması gerektiğine ikna edilmelidir (53).

AS'de egzersizin ana hedefleri sertliğin önlenmesi, ağrı kontrolü, postürün korunması, fonksiyonelliğin artırılması ve kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesidir. Egzersizlerde aerobik egzersiz, solunum egzersizleri, germe, güçlendirme ve denge üzerine odaklanılır (101).

Egzersizin AS'de fiziksel ve psikolojik sağlık üzerine olumlu etkileri vardır. Birçok çalışmada az miktarlarda fiziksel egzersizin bile sağlık sonuçlarını iyileştirdiğini göstermektedir. En iyi egzersiz yöntemi ve daha fazla klinik fayda sağlayan egzersiz parametreleri hakkında uzlaşısı yoktur (102).

Egzersizler ev programı şeklinde düzenlenebileceği gibi gözetim altında yapılan grup egzersizleri ya da su içi (akuatik) egzersiz programı şeklinde de uygulanabilir. Bir Cochrane derlemesinde kanıta dayalı tıp açısından egzersizin önemi vurgulanmıştır. Bu derlemede bireyselleştirilmiş ev egzersiz programları veya gözetim altında yapılan egzersizlerin hiç egzersiz yapmamaya göre faydalı olduğu; gözetim altında yapılan grup egzersizlerinin ev egzersizlerinden üstün olduğu ve spa ile kombine edilmiş grup egzersizlerinin tek başına yapılan grup egzersizlerine göre üstün olduğu bildirilmiştir (103).

Akuatik rehabilitasyon kişi için özel olarak düzenlenen, bu konuda eğitim almış personelin gözetiminde ve amaca uygun olarak hazırlanmış havuzlarda

gerçekleştirilen, kas iskelet sistemi fonksiyonlarını geliştirmeyi amaçlayan su içi egzersiz programı olarak tanımlanabilir. Su birçok fiziksel özelliği nedeniyle tarih boyunca insanlar tarafından tedavi amacıyla kullanılmıştır. Suyun kaldırma kuvveti sayesinde kişi kendini suda daha hafif hisseder ve daha kolay hareket imkanı elde eder. Suyun hidrostatik basıncının oluşturduğu kuvvet kişiye sağladığı destek hissi verir. Ayrıca suyun viskozitesi sayesinde su içindeki hareketlere karşı gelişen direnç rehabilitasyon açısından mükemmel bir ortam oluşturur. Su yüksek ısı kapasitesi (suyun ısınma kapasitesi havaya göre 1000 kat fazladır) ve termal iletkenlik özelliği (su havaya göre ısıyı yaklaşık 25 kat hızlı iletir) nedeniyle rehabilitasyon uygulamalarında çok yönlü kullanılabilir. Su bu özellikleri sayesinde sıcak ya da soğuğu koruyabilir ve vücuda hızlı şekilde ulaştırabilir. Suyun özgül ağırlığı 1 (4°C’de), insan vücudu özgül ağırlığı ise 0,974’tür. Özgül ağırlığı (ÖA) ≤ 1 olan cisim su üzerinde yüzer; özgül ağırlık > 1 olan cisimler aradaki fark kadar suya batar. Erkeklerin özgül ağırlıkları daha fazladır, Nedeni yağsız doku (kas ve kemik) oranının kadınlara göre daha fazla olmasıdır. Yağsız vücut dokusunun (kemik, kas dokusu, organlar) ÖA’sı 1,1 iken; yağ dokunun ÖA’sı 0,9’dur. Bu nedenle kilolu bir insan kaslı bir insana göre su yüzeyinde daha kolay durur. Suyun kaldırma kuvveti sayesinde immersiyon (suya batma) seviyesine göre değişen oranlarda olmak üzere vücudun yükünü taşır. Ayakta dik konumda C7 vertebra seviyesine kadar suya daldırılan kişinin su içindeki ağırlığı %90-92 (her iki cinsiyette), ksifoid hizasına kadar daldırılan kişinin su içindeki ağırlığı erkekte %72 ve bayanda %65, göbek hizasına kadar daldırılan kişinin ise kadında %53 ve erkekte ise %46 oranında hafiflediği yani bu oranlarda ağırlığın su tarafından taşındığı tespit edilmiştir. Suyun kaldırma kuvveti sayesinde eklemlere binen yük ve vücut ağırlığı azalacağından ortopedik ve nörolojik hastalıklarda erken dönemde güvenli ve konforlu rehabilitasyon ortamı oluşturur. Sıvılar bulundukları ortamlarda her yöne basınç uygular. Aquatik rehabilitasyonda su içindeki vücut kısmına etrafındaki su tarafından hidrostatik basınç uygulanır. Hidrostatik basınç suyun derinliği ile doğru orantılı olarak derine indikçe artar. Hidrostatik basınç derine doğru kademeli olarak arttığından alt ekstremité ödemi olan kişilerde venöz dönüşü arttırarak ödemin çözülmesine yardımcı olur. Denge bozukluğu olan hastalarda suyun kaldırma

kuvveti ve hidrostatik basıncı hastaya yardımcı olmaktadır. Hidrostatik basınç hastanın dengede durmasına yardımcı olurken kaldırma kuvveti ayakta dik durmasına yardımcı olur. Su yüzeyi, suyun derin kısmından farklılık göstermektedir. Su yüzeyi suya atılan cisimlere sanki ince bir zar ile kaplıymış gibi (bir bariyer gibi) direnç gösterir. Suyu atılan veya düşen bir cisim bu yüzden suya hemen batmamaktadır. Bir süre yavaş yavaş yüzey gerilimini yenmeye çalışarak alçalır, daha sonra hızla batar. Suyun üst yüzeyinin gösterdiği bu dirence yüzey gerilimi denir. Sudaki kişi suya temas eden vücut bölgesiyle doğru orantılı olarak yüzey gerilimini yenmek için bir kuvvet harcamak zorundadır. Suyu temas eden vücut bölgesi artırılıp azaltılarak yüzey geriliminden faydalanılabilir ve su içi egzersizler sırasında direnç değişiklikleri yapılabilir. Değişik oranlarda kas kuvvetlendirme eğitimi gerçekleştirilebilir. Havuz içerisinde türbülans ve girdap oluşturularak egzersizlerin yapılması zorlaştırılabilir. Viskozite, suyun molekülleri arasında oluşan iç sürtünmedir. Bir sıvının viskozitesi ne kadar yüksekse o sıvıyı hareket ettirmek için o kadar fazla güç harcamak gerekir. Su diğer sıvılar ile karşılaştırıldığında orta derecede visköz bir maddedir ve buna rağmen harekete oldukça direnç gösterir. Suyun viskozitesi güçlendirme için mükemmel bir ortamdır. Çünkü kuvvet arttıkça dirençte artar. Bu özellikler suyu ideal egzersiz ortamına çevirir. Örneğin su içinde ileri, geri, sağa veya sola hızla yürümek bile su dışında elde edilmesi zor bir dirençli egzersizdir. Suyun hem yüzey gerilimi hem de viskozite özelliği akuatik rehabilitasyon sırasında hastalara dirençli egzersizler yapılabilmesi için çok iyi bir ortam oluştururlar (104).

Su içi egzersiz protokollerinde hastanın ihtiyaçlarına göre; beceri ve koordinasyonu geliştirme, postür, mobilite, fleksibilite, kas gücü ve endurans ile kardiyovasküler uyumun restorasyonu, korunması ve artırılması amaçlanır (105). Su içi egzersizlere etki eden başlıca fiziksel faktörler suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basıncı, viskozitesi ve türbülansıdır (106).

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) / Spondiloartrit Araştırma ve Tedavi Ağı ankilozan spondilit ve radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit için yayınladığı 2015 tedavi klavuzunda, erişkin aktif AS'li hastalarda fizik tedavi verilmesini verilmemesine göre (orta kanıt düzeyi), pasif fizik tedavi müdahaleleri (masaj, ultrason, ısı) yerine aktif fizik tedavi müdahalelerini (gözetim altında egzersiz) (çok düşük kanıt düzeyi) ve su içi egzersiz tedavileri yerine kara egzersiz programları (şartlı öneri) önerilmiştir. Su içi egzersiz ve kara bazlı egzersiz tedavileri 4 kontrollü çalışmada karşılaştırılmış, hastalık aktiviteleri, ağrı veya sertlik açısından kısa vadede gruplar arasında farklılık görülmemiş; ancak su içi müdahale ile biraz daha iyi sonuçlar elde edilmiş. Panel su içi müdahaleleri destekleyen güçlü kanıtların olmaması ve su içi tedavilerin sadece yüzme havuzuna veya hidroterapi küvetine erişme şansı olan hastalarda kullanılabilmesi göz önüne alınarak su içi egzersiz terapisinin kara temelli tedaviye göre öncelikli olmaması gerektiğine karar vermiştir (107).

Kaplıca Tedavisi: Kaplıca tedavisi geleneksel olarak balneolojik kaynaklar (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) ile bu kaynakların doğal olarak bulunduğu yerlerde (kaplıca ve ılıcalarda) bazen iklimsel faktörler ile kombine yapılan tedavidir (108).

Balneoterapi Yöntemleri (109):

Banyolar: Termomineralli su, peloid (teapötik çamur) ve gaz banyosu ile lokal uygulamalardır.

İçme kürleri: Mineralli sular ile kaplıcalarda ya da yaşanan yerde yapılan içme kürleridir.

İnhalasyon: Termomineral su aerosolleri ile yapılan inhalasyon uygulamalarıdır.

Peloidoterapi: Peloidlerin (çamur) banyo, paket ve tampon şeklinde uygulanmasıdır.

Termal hidroterapi uygulamaları: Termomineral sular ile lavaj ve irrigasyon, duş ve dökme gibi uygulamalardır.

Termomineral sularla yapılan uygulamalar eksternal ya da internal uygulamalar olarakta sınıflandırılabilir (109).

Eksternal uygulamalar: Banyolar (tam, dörtte üç, yarım ve lokal banyolar şeklinde), duş, peloid ve gaz banyoları.

İnternal Uygulamalar: İrrigasyon, mineral suların içilmesi, inhalasyon.

Balneolojik kaynaklar: Balneolojik sular (termal ve mineral sular), peloidler (tıbbi çamurlar) ve balneolojik gazlardır. Balneolojik kaynaklar arasında en yaygın kullanılan termal ve mineral sular olarak adlandırılan balneolojik sulardır. Doğal peloidler (çamurlar) ve gazlar (CO₂, Radon ve H₂S) gibi balneoterapötik ajanlar genellikle kaplıca tedavileri ile kombine edilerek kullanılırlar (108).

Balneolojik sular: Balneolojik sular fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılırlar (108):

Termal sular: Doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan.

Mineral sular: Litrelerinde 1g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren.

Termomineral sular: Hem doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan hem de litrelerinde 1g'ın üzerinde çözünmüş mineral içeren sulardır.

Özel balneolojik sular: Bazı özel madde, mineral ve gazları belirli eşik değerin üzerinde içeren sulardır. Örneğin, karbondioksitli sular, kükürtlü sular, radonlu sular tuzlalar gibi.

Bu tanımlamaların dışında kalan iki ayrı tip balneolojik doğal su vardır. Akrototermal sular, toplam mineralizasyonları 1g/L'nin altında ve doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan sulardır. Akrotopegal sular ise toplam mineralizasyonları 1g/L'nin altında ancak doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında olan sulardır (109).

Doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan, litrelerinde 1g'ın üzerinde çözülmüş mineral içeren, belirli bazı maddeleri eşik değerin üzerinde içeren ve terapötik etkisi klinik çalışmalarla kanıtlanmış olan sulara balneolojik su ya da kaplıca suyu denir (108).

Banyo/İmmersiyon Uygulamaları: Banyo uygulamaları tam, yarım, oturma banyoları veya ekstremite banyosu şeklinde yapılabilir. Banyo suyu sıcaklığı 33°C'nin altında ise hipotermal banyo, 34-35°C ise izotermal banyo, 36-38°C ve 38-40°C ise termal banyo ve 40-42°C ise hipertermal banyo olarak adlandırılır (109). Banyo süresi genellikle 20 dakikadır; hipertermal banyolarda 10 dakikaya inerken izotermal banyolarda 25-30 dakikalara çıkabilir. Banyolar 10, 15, 21 günlük sürelerle günde bir veya iki kez yapılır (haftada bir veya iki gün banyosuz geçirebilir) (108).

Etki Mekanizmaları: Kaplıca tedavisine özgü balneolojik tedavi yöntemleri arasında en sık kullanılanlar banyo ve çamur uygulamalarıdır. Bu uygulamaların özellikle antialjik, antiinflamatuvar, antispastik ve antioksidatif bir

dizi etkisi kanıtlanmıştır. Bu etkilerden kaplıca suyu ve tıbbi çamurun mekanik ve termal özellikleri sorumludur (108).

Balneoterapi ve hidroterapi birbiriyle karıştırılır. Hidroterapide kullanılan genellikle musluk suyudur. Su içi egzersiz uygulamaları bu kavram ile ifade edilir. Hidroterapide suyun fiziksel özelliklerinden yararlanır; balneoterapi uygulamalarında ise suyun kimyasal içeriğinde rol oynar (109).

Kaplıca tedavisinin en yaygın kullanıldığı hastalık grubu lokomotor sistem hastalıklarıdır (dejeneratif eklem hastalıkları, AS gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar, yumuşak doku romatizmaları gibi). Bunun yanında cilt hastalıkları (psöriazis, egzema, akne gibi), solunum sistemi hastalıkları (astım gibi), mide-bağırsak-metabolizma hastalıkları (hiperasidite, diabetes mellitus, obezite gibi), üriner sistem hastalıkları (kronik sistit, ürolitiazis gibi), jinekolojik hastalıklar (pelvik inflamatuvar hastalık gibi) ve nörolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılabilmektedir (108).

Mevcut kanıtlar balneoterapinin AS'de etkinliğini desteklemektedir. Bir çalışma kaplıca tedavisi ve haftalık grup egzersizinin AS'de ağrı ve yaşam kalitesi açısından egzersizden üstün olduğunu göstermiştir (103). Kaplıca ve NSAİİ kombine tedavisi ile tek başına NSAİİ kullanımına kıyasla semptomlar ve omurga hareketliliği üzerine daha iyi sonuçlar elde edilmiş (110). Diğer bir çalışmada, balneoterapiyi takiben hastalık aktivitesi ve fonksiyonel parametrelerde önemli iyileşmeler olduğu bildirilmiş (111).

2.2.9.2 Farmakolojik Tedavi

AxSpA'da tedavi hedefi hastalık remisyonudur. Ancak remisyonun sağlanamadığı durumlarda alternatif olarak minimal hastalık aktivitesi hedeflenebilir (112). Aksiyel spondiloartrit için ASAS-EULAR tedavi önerileri 2016 güncellemesi Tablo-8'de özetlenmiştir (5).

1-Non-Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Semptomatik axSpA hastalarının tedavisinde kontrendike olmadıkça ilk basamakta yer alırlar. Ağrı ve tutukluğu 48-72 saatte azaltırlar. NSAİİ'ler reçete edilirken kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal yan etki riskleri dikkate alınmalıdır. AS semptomları NSAİİ tedavisiyle %60-80 oranında iyi veya çok iyi düzeyde düzelir. Bu oran mekanik bel ağrısı için ancak %15 seviyesindedir. NSAİİ tedavisine iyi yanıt inflamatuvar bel ağrısının karakteristik özelliklerindendir. NSAİİ etkisine karar vermeden önce tam terapötik dozda kullanılması gerekir. Bazı hastalarda düşük dozlarda optimal tedavi yanıtı alınırken diğerlerinde tolere edilebilen maksimum doza çıkmak gerekebilir. NSAİİ'lerin etkisini değerlendirebilmek için uygun dozda en az 2 hafta kullanılması gerekir. Hastada sabah tutukluğu veya gece ağrısı baskınsa uzun etkili bir gece dozu uygun olabilir (79). Sürekli veya lüzum halinde NSAİİ kullanımlarını karşılaştıran bir çalışmada 2 yılın sonunda sürekli NSAİİ kullanımının radyolojik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (113).

2- Analjezikler: Opioid veya opioid benzeri analjezikler ve parasetamol; NSAİİ i, kontrendikeyse veya NSAİİ tedavisi ile yeterli yanıt alınamadıysa kontrolü için kullanılabilir (5).

3-Glukokortikoidler: 2015 ACR tedavi önerilerinde; uzun dönem sistemik steroid tedavisini destekleyen az sayıda kanıt olduğu ve çok sınırlı bazı

durumlarda (periferik poliartiküler alevlenme, gebelikte alevlenme veya inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesi gibi) kısa süreli sistemik steroid tedavisi kullanılabileceği bildirilmiştir (107). 2016 ASAS/EULAR tedavi önerilerinde, aksiyel hastalıkta sistemik steroidlerin kullanımına dair yeterli kanıt olmadığı, kısa süreli yüksek doz (50mg/gün) sistemik kortikosteroidlerin kullanılabileceği ve kas iskelet sisteminde lokal inflamasyon alanlarına (periferik artrit ve entezit) kortikosteroid enjeksiyonu yapılabileceği bildirilmiştir (5).

4-Sülfasalazin (SSZ): Sadece aksiyel hastalığa sahip olan hastalar konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilmemelidir. Periferik artritli olan hastalarda sülfasalazin tedavisi düşünülebilir (5). Normalde kullanılan 2 g/gün doz gerektiğinde 3g/güne çıkılabilir. (114). AS'li hastalarda yapılan bir meta-analizde, fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilité, entezit, hasta ve hekim global değerlendirmesinde plasebo ile SSZ arasında fark olmadığı; sedimentasyon ve spinal tutuklukta ise sülfasalazinin plaseboya göre üstün olduğu bildirilmiştir. Kısa hastalık süresi, yüksek sedimentasyon düzeyi ve periferik artritli olan AS hastalarının sülfasalazinden daha fazla yarar görebileceği saptanmıştır (115).

5.Metotreksat: AS'de 20 mg/hafta, subkutan, 16 hafta kullanım sonrası etkili olmadığı gösterilmiştir. Daha önceleri kullanılmış olsada son dönemde AS'de hem aksiyel hem de periferik tutulum tedavisinde önerilmemektedir (114).

6.Biyolojik Ajanlar: AS'de konvansiyonel tedavilere yanıtızlık, yüksek hastalık aktivitesi ve klinik, laboratuvar (CRP) ve görüntüleme bulgularına (MRG) dayanan pozitif uzman görüşü varsa biyolojik tedaviler düşünülmelidir (116). Aktif hastalığın tanımlanmasında ASDAS ve BASDAİ'den (ASDAS >2,1 veya BASDAİ >4) kullanılır. ASDAS'ın inflamatuvar süreci daha iyi yansıttığı bilinmektedir (117).

Konvansiyonel tedaviye yanıtsızlık; sadece aksiyel tutulumu olan hastalarda, en az iki farklı NSAİİ'nin her biri en az iki hafta süreyle ve kontrendikasyon olmadıkça önerilen maksimum antiinflamatuvar dozda kullanılmasına karşın hastalığın aktif olması olarak tanımlanır. İntolerans veya yan etki gelişimi bu kapsamda değerlendirilir. Periferik artriti olan hastalarda ise en az üç ay tam doz sülfasalazin kullanımı ve lokal glukokortikoid enjeksiyonuna rağmen yanıt alınamaması durumunda konvansiyonel DMARD tedavisine yanıtızsız olarak değerlendirilir (117).

Günümüzde AS tedavisinde onaylanmış biyolojikler; infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab ve sekukunimabdır. Yapılan meta-analizlerde anti-TNF'lerin etkinliklerinin ve güvenlik profillerinin (enjeksiyon yeri reaksiyonu, enfeksiyon, ciddi enfeksiyon, yan etkiye bağlı ilaç kesimi oranları) benzer olduğu görülmüştür (118,119). AxSpA'da anti-TNF'lerle ilgili etkinlik ve güvenlik deneyimi daha fazla. olduğundan güncel uygulamada ilk olarak TNF inhibitörleri ile başlanması önerilmektedir (5).

İnflkiksımab: Şimerik fare-insan monoklonal TNF-alfa antikorudur. İnflkiksımab, 5 mg/kg'dan sıfır, ikinci ve altıncı haftalarda daha sonrasında ise altı/sekiz haftada bir olmak üzere intravenöz infüzyon şeklinde verilir.

Etanercept: Rekombinant 75 kDa TNF reseptör IgG1 füzyon proteindir. Haftada iki kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg subkutan uygulanmaktadır.

Adalimumab: İnsan monoklonal antikorudur; 40 mg subkutan iki haftada bir uygulanmaktadır.

Golimumab: TNF- alfa'nın solubl ve membranöz her iki aktif formunu nötralize eden insan monoklonal antikorudur. Dört haftada bir 50 mg ve subkutan olarak uygulanır.

Sertolizumab pegol: TNF-alfa'ya karşı insan monoklonal antikorunun pegile Fab fragmanıdır. İki haftada bir 200 mg veya dört haftada bir 400 mg subkutan uygulanır.

Sekukinumab: Humanize monoklonal IL-17 antikorudur. Uygulamada, dört hafta boyunca haftada bir 150 mg subkutan yapılır. Sonrasında 150 mg ayda bir şeklinde devam edilir.

Anti-TNF'ler aktif aksiyel SpA'lı hastalarda tercih edilen birinci basamak biyolojik ajanlardır. Birincil veya ikincil yanıtsızlık durumlarında tedaviye diğer bir TNF inhibitörü veya IL-17 inhibitörü ile devam edilir. Bununla birlikte, IL-17 inhibitörü olan sekukinumabın öncelikli olarak tercih edilebileceği bazı durumlar vardır. Örneğin, tüberküloz riski yüksek olan hastalarda veya periferik artrit yükü yüksek olan sedef hastalarında. İnflamatuar bağırsak hastalığı olanlarda sekukinumab kullanmaktan kaçınılmalıdır (120).

2.2.9.3 Cerrahi Tedavi

Tedaviye dirençli ağrı ve dizabiliteye yol açan; yapısal hasarın radyografik kanıtı olan hastalarda yaşa bakılmaksızın total kalça artroplastisi düşünülmelidir. Ciddi deformitesi olan hastalarda özelleşmiş merkezlerde spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir (5). AS'li bir hastada fleksiyon deformitesi gelişmiş tutuk servikal omurga ve hareketi kısıtlı göğüs duvarı varlığının operasyond anestezi açısından problem oluşturabilir; anestezist bu açıdan uyarılmalıdır (79).

Tablo-8: Aksiyel spondiloartrit için ASAS-EULAR tedavi önerileri 2016 güncellemesi (5)

1. Aksiyel SpA‘lı hastaların tedavisi; hastalığın belirti ve bulguları (aksiyel, periferik, eklem dışı bulgular) ve eşlik eden hastalıklar ve psiko-sosyal faktörler gibi hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.
2. Aksiyel SpA‘lı hastaların izlemi; hasta tarafından bildirilen durumlar, klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntülemeyi içermelidir. İzlem sıklığına, hastanın semptomları, hastalık şiddeti ve verilen tedaviye göre karar verilmelidir.
3. Tedavi, önceden tanımlanmış bir tedavi hedefine göre yönlendirilmelidir.
4. Hastalar aksiyel SpA hakkında bilgilendirilmeli ve düzenli olarak egzersiz yapmaları ve sigarayı bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir. Fizik tedavi göz önünde bulundurulabilir.
5. Ağrı ve sertlikten yakınan hastalar fayda ve zararları hesaba katılarak, ilk basamak ilaç tedavisi olarak maksimum doza kadar bir NSAİİ kullanmalıdır. NSAİİ'lere iyi yanıt veren hastalar semptomatikse sürekli kullanım tercih edilir.
6. Parasetamol ve opioid veya opioid benzeri ilaçlar, daha önceki tedavilerin başarısızlığı, kontrendike olması ve/veya zayıf tolere edilmesi nedeni ile devam eden ağrıda düşünülebilir.
7. Lokal kas-iskelet sistemi inflamasyonunun olduğu bölgeye glukokortikoid enjeksiyonu düşünülebilir. Aksiyel hastalığı olan hastalar, sistemik glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi almamalıdır.
8) Sadece aksiyel hastalığa sahip hastalar normalde konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedavi edilmemelidir. Periferik artriti olan hastalarda sülfasalazin tedavisi düşünülebilir.

Tablo-8 (Devamı): Aksiyel spondiloartrit için ASAS-EULAR tedavi önerileri 2016 güncellemesi (5)

9. Konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda biyolojik DMARD'lar düşünülebilir; şimdiki geçerli uygulama TNF inhibitörü tedavisi ile başlanmasıdır.
10. TNFi tedavisi başarısız olursa, başka bir TNFi'ye veya bir anti-IL-17 tedavisine geçilmesi düşünülmelidir.
11. Hasta uzun süreli remisyondaysa biyolojik DMARD'ın azaltılması düşünülebilir.
12. Dirençli ağrısı veya dizabilitesi olan ve yapısal hasarın radyografik kanıtı olan hastalarda yaştan bağımsız olarak total kalça artroplastisi düşünülmelidir. Ciddi deformitesi olan hastalarda özelleşmiş merkezlerde spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir.
13. Hastalık seyrinde önemli bir değişiklik meydana gelirse, omurgada kırık gibi inflamasyon dışı nedenler akla gelmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

2.3. SKLEROSTİN

Sklerostin, kemik sklerozu ile karekerize sklerosteoze ve Van Buchem Hastalığında tanımlanmıştır. Kemik oluşumunun negatif düzenleyicisidir (121,122). Sklerostin SOST geni ürünüdür, kemik oluşumunu düzenlemek için osteositler tarafından üretilen bir Wnt sinyal inhibitörüdür. Wnt ligandı hücre yüzeyinde bulunan düşük dansiteli lipoprotein receptörü ilişkili protein 5/6 (LRP5/6) ve Frizzled koreseptörlerine bağlanınca intrasellüler beta-kateninin

aktivasyonu gerçekleşir. Beta-katenin hücre çekirdeğine giderek osteoblastlardaki hedef genlerin transkripsiyonunu sağlar. Wnt sinyali osteoblast diferansiasyonu ve çoğalmasını sağlar. Bu yolla kemik kütlesinde artış sağlanır. Sklerostin LRP5/6 reseptörüne bağlanarak LRP5/6-Frizzled koreseptör kompleks oluşumunu baskılar. Sonuçta Wnt sinyal yolağı inhibisyonu ile osteoblast proliferasyonunu, farklılaşmasını ve sağkalımını azaltır (6,7). Ayrıca osteositler üzerinde otokrin etkisi vardır. RANKL (Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) sentezini regüle ederek osteoklastogenezi uyarır (123). Genellikle osteosite özgü bir protein olarak kabul edilirken hipertrofik kondrosit ve sementositler dahil diğer birçok hücre tipinde SOST ekspresyonu bildirilmiştir. SOST/sklerostin ekspresyonu romatizmal hastalıklarda değişir. Osteoporoz tedavisi için anti-sklerostin antikorları geliştirilmiştir. Kemik oluşumunun düzenlenmesinin ötesinde sklerostinin işlevlerini anlamak önemlidir (124). Klinik çalışmalar, monoklonal antikorlar yoluyla sklerostini hedef almanın yeni kemik oluşumunu teşvik etmeye yönelik bir strateji olabileceğini göstermektedir (125,126).

2.3.1. Sklerostin ile Romatizmal Hastalıkların İlişkisi

Eklem kıkırdığı, anabolik ve katabolik süreçler arasındaki hassas denge ile korunur ve bu dengenin bozulması eklem hastalığı ile sonuçlanır. Kanonik (klasik) Wnt sinyal yolu kıkırdak homeostazında önemlidir. Çok sayıda çalışmada osteoartrit (OA) ve ankilozan spondilitte kanonik Wnt sinyalinin up-regüle olduğu bildirilmiştir (8,127). Ayrıca, Wnt sinyal yolağının kondrosit hipertrofisi ve erişkin kıkırdığın parçalanmasını desteklediği düşünülmektedir. Farelerde kanonik Wnt sinyallerinin birincil aracısı olan katenin aktivasyonu ile kondrositlerde OA benzeri bir fenotip geliştirge saptanmıştır. Kemik erozyonu ile ilişkili romatoid artrit (RA) ise azalmış Wnt sinyali ile karakterizedir. Wnt sinyalinin kıkırdak homeostazındaki önemi ve eklem hastalıklarında bozulması; bu patolojilerde sklerostinin rolü ve antisklerostin antikör tedaviler büyük ilgi çekmektedir (124). Osteoartritte kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu ve subkondral

kemik kalınlaşması görülür. Osteoartritik eklemden, kanonik Wnt sinyali artışı ve matriks metalloproteinaz ekspresyonu kırıkta yıkımına yol açar. Normal eklemin kondrositleri sklerostin proteini için negatifken, OA'dan etkilenen eklemlerden izole edilen eklemin kondrositleri sklerostin pozitifdir. Artiküler kondrositlerdeki artmış sklerostin ekspresyonunun aksine; OA'da skleroz ile ilişkili subkondral kemikteki osteositlerde sklerostin ekspresyonu azalmıştır (124). OA hastalarında serum sklerostin seviyeleri önemli ölçüde azalır (128).

Kemik çıkıntısı (sindesmofit) oluşumuyla ilişkili inflamatuvar eklemin hastalığı olan ankilozan spondilitte; etkilenen eklemlerde osteosit sklerostin ekspresyonunda ve serum sklerostininde benzer bir azalma görülür. AS ağırlıklı olarak aksiyel eklemler ve intervertebral alanı etkiler. AS sindesmofit oluşumu, kaynaşmış faset eklemler ile azalmış spinal hareketliliğe neden olur. AS hastalarının zigapofizyal eklemlerinden ve sağlıklı kontrol dokusundan elde edilen örneklerin analizinde, AS'de sklerostin pozitif osteositlerin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiş (sağlıklı kontrollerde %53, AS'de %15 sklerostin pozitif osteosit). Ayrıca, OA'da lomber zigapofizyal eklemlerde sklerostin pozitif osteositler önemli ölçüde azaltmıştır (%42 sklerostin pozitif osteosit). Romatoid artrit ise osteosit sklerostini açısından sağlıklı kontrol dokusuyla farklılık göstermemiştir (8,129).

AS hastalarında serum sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmış. Asıl ilgi çeken durum ise düşük serum sklerostin düzeyinin, yeni sindesmofit oluşumu ve radyografik progresyon ile ilişkili olmasıdır. Sindesmofit ortaya çıkmadan önce sklerostin düzeyi düşük olduğundan düşük sklerostin düzeyinin sindesmofit oluşumuna duyarlılığı arttırdığını düşünülmektedir (8). AS'nin ank/ank fare modelinde; eklemlerde β -katenin sinyalinde artış, serumda azalmış serbest sklerostin ve sklerostin otoantikorlarının varlığı ortaya koyulmuştur. Bu veriler; sklerostin otoantikorlarının ve immün komplekslerinin AS gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (130).

3.1 Hastaların Seçimi

Çalışmamıza; 18.01.2019-18.01.2020 tarihleri arasında, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı romatoloji polikliniğinde takip edilen ve Modifiye Newyork tanı kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı alan toplam 60 hasta dahil edildi. Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcılara ön bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek ‘Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ imzaları alındı.

3.2 Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

Modifiye Newyork tanı kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı alan, sedanter olan (son 3 ay içerisinde haftada en az 3 gün fiziksel aktivite yapmayan), egzersiz yapmayı etkileyecek herhangi bir ortopedik, nörolojik veya mental hastalığa sahip olmayan, ambulasyon için herhangi bir yardımcı cihaz kullanmayan, 18-55 yaş arası kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3 Hastaların Dışlanma Kriterleri

Total spinal ankilozu olan hastalar, cilt bütünlüğünü bozan lezyonlara sahip olan hastalar, kontrol edilemeyen kardiyopulmoner hastalığı (hipertansiyon, kronik obstriktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği gibi) olan hastalar, ortopedik

eklem protezi olan hastalar, gebelik, malignite ve yeni geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü olan hastalar, önceki 3 ay içinde düzenli egzersiz (su içi egzersiz, kara egzersizi vb) yapmış olan hastalar, önceki 3 ay içinde düzenli balneoterapi alan hastalar ve aktif periferik artriti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.4 Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve 12. haftalarda çalışma için düzenlenen hasta değerlendirme formu (EK-1) ile değerlendirildi. Hastaların demografik verileri (isim ve soyisim, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, telefon ve adres bilgileri) kaydedildi. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS-CRP) kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durumu Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ile değerlendirildi. Entezit değerlendirmesinde Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) kullanıldı. Spinal mobilitenin değerlendirilmesi amacıyla Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı ve BASMI skoru elde edilen ölçümler BASMI-11 yanıt skalası ile değerlendirilerek hesaplandı. Hastalara göğüs ekspansiyonu ölçümü yapıldı. Hastaların yaşam kalitesi Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL) ile değerlendirildi. Hastaların uyku kalitesi; Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ile değerlendirildi. Sonuçlar; Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi alt bileşenleri olan öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu için ayrı ayrı hesaplandı ve toplam PUKİ skoru kaydedildi. Hastaların yorgunluk düzeyleri Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS) ile değerlendirildi. Ayrıca her kontrolde hastaların rutin takiplerinde istenilen tetkikler olan BUN, kreatinin, AST, ALT,

hemogram, sedimentasyon ve CRP sonuçları kaydedildi. Tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve 12. haftalarda serum sklerostin düzeyi ölçümü yapıldı.

3.5 Serum Sklerostin Düzeyi Ölçümü

Serumda Sklerostin ölçümü SunRed marka Human Sklerostin Elisa kiti ile yapıldı (SunRed Biological Technology, Shanghai, PRC). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

3.6 Hastalara Uygulanan Tedavi Protokolü

Yukarıda tanımlanan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya gönüllü olarak katılmak istediklerini beyan eden AS'li hastalar rastgele üç farklı tedavi grubuna alındı (20 hasta kaplıca tedavisi, 20 hasta su içi egzersiz ve 20 hasta kara egzersizi). Üç tedavi grubunda 4 hafta süresince, haftada 5 gün, toplam 20 seans ve 5-6 kişilik grup fizyoterapisi şeklinde tedavi verildi.

Su içi egzersizi grubuna; fizyoterapist eşliğinde, 32-33 °C sıcaklıkta yüzme havuzunda toplam 60 dakika tedavi verildi. Su içi egzersiz programı, 15 dakika havuz başı egzersiz (ısınma, aktif eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri), 40 dakika havuz içi egzersiz (ısınma (ileri ve geriye doğru yürüme gibi), aerobik egzersizler (zıplama gibi), tüm ekstremiteler için aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, düz duruş (dik duruş), solunum egzersizleri ve relaksasyon egzersizleri (sırtüstü yatış)) ve 5 dakika soğuma (yavaş yürüme, çömelme gibi) şeklinde düzenlendi.

Kaplıca grubuna; 38-40 °C derece kaplıca havuzunda, tüm vücut banyosu şeklinde toplam 20 dakika tedavi verildi.

Kara egzersizi grubuna; fizyoterapist eşliğinde toplam 60 dakika tedavi verildi. Kara egzersizi programı; 5 dakika kas relaksasyon egzersizleri (derin nefes alma, gerilme, vücuttaki farklı kas gruplarının gevşemesi, supin pozisyonda yatma gibi), 25 dakika servikal, torakal ve lomber omurga fleksibilite egzersizleri (çeneyi göğüse değdirmek, tavana bakmak, torakal ve lomber fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri gibi) ve major kas gruplarına germe egzersizleri (diz kasları, abdominal kaslar, erektör spina, hamstring, quadriceps, kalça fleksörleri ve boyun gövde ve tüm ekstremitelere germe-gibi), 10 dakika düz duruş (dikduruş), solunum egzersizleri, kas güçlendirme egzersizleri (üst ve alt ekstremiteler güçlendirme egzersizleri, süperfisiyal gövde kaslarına izometrik egzersizler gibi) ve bel, sırt ve boyun bölgesine 20 dakika terapötik lokal masaj uygulaması şeklinde düzenlendi.

3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS (Statistical Package Social Science) Version 22 ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Pearson Ki-Kare testi, nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, grup içi tekrar karşılaştırılmalarında tekrarlı ölçüm düzenlerinde Varyans Analizi yöntemleri kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda farklılığı yaratan grupların belirlenmesinde Dunn testi, tekrarlı ölçüm düzenlerinde Varyans Analizi sonucunda farklılığı yaratan grubun belirlenmesinde ise en küçük önemli fark testi (LSD) kullanılmıştır. Değişkenler arasında ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Nitel (kategorik) değişkenler için sayı ve yüzde; nicel değişkenler için ise aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma değerleri temel istatistikler olarak verilmiştir. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya, 18-55 yaş arasında, Modifiye Newyork tanı kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı alan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan ve Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı romatizma polikliniğinde takip edilen toplam 60 gönüllü hasta dahil edildi. Hastalar ratgele su içi egzersizi grubu (20 hasta), kaplıca tedavisi grubu (20 hasta) veya kara egzersizi grubuna (20 hasta) alındı.

Çalışmaya alınan 60 hastanın; 25'i kadın (%41,7) ve 35'i erkekti (%58,3). Cinsiyet açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.619) (Tablo-9).

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması; su içi egzersiz grubunda 41.95 ± 12.29 yıl, kaplıca grubunda 42.30 ± 9.00 yıl ve kara egzersizi grubunda 38.55 ± 12.20 yıldır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.644). Çalışmaya alınan hastaların ilk tanı yaşlarının ortalaması; su içi egzersiz grubunda 33.85 ± 10.63 yıl, kaplıca grubunda 35.55 ± 8.51 yıl, kara egzersizi grubunda ise 30.25 ± 9.13 yıldır. Gruplar arasında ilk tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.229). Çalışmaya alınan hastaların ortalama hastalık süreleri; su içi egzersiz grubunda 84.05 ± 79.25 ay, kaplıca grubunda 81.70 ± 95.77 ay, kara egzersizi grubunda ise 99.90 ± 88.23 aydır. Gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.527) (Tablo-10).

Çalışmaya alınan hastalarda, eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.45) (Tablo-11).

Çalışmaya alınan 19 hasta (%31,7) NSAİİ, 19 hasta (%31,7) NSAİİ ve SSZ, 14 hasta (%23,3) biyolojik ajan, 8 hasta (%13,3) biyolojik ajan ve NSAİİ kullanmaktaydı. Gruplar arasında kullanılan ilaçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.705) (Tablo-12).

Çalışmaya alınan 4 hastada (%6,7) alkol kullanımı varken, 56 hasta (%93,3) alkol kullanmamaktaydı. Gruplar arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.343) (Tablo-13).

Çalışmaya alınan 16 hastanın (%26,7) sigara kullanımı varken, 44 hastanın (%73,3) sigara kullanmamaktaydı. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.256) (Tablo-14).

Tablo-9: Grupların cinsiyet açısından karşılaştırması

Grup	Kadın	Erkek	Total
Su içi egzersiz	10 (%50)	10 (%50)	20
Kaplıca	7 (%35)	13 (%65)	20
Kara egzersizi	8 (%40)	12 (%60)	20
Total	25 (%41,7)	35 (%58,3)	60
p: 0.619			

Tablo-10: Grupların yaş, ilk tanı yaşı ve hastalık süresi açısından karşılaştırması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara egzersizi	p
Yaş (yıl)	41.95 ± 12.29	42.30 ± 9.00	38.55 ± 12.20	0.644
İlk tanı yaşı (yıl)	33.85 ± 10.63	35.55 ± 8.51	30.25 ± 9.13	0.229
Hastalık süresi (ay)	84.05 ± 79.25	81.70 ± 95.77	99.90 ± 88.23	0.527

Tablo-11: Grupların eğitim düzeyi açısından karşılaştırması

Grup	İlkokul	Ortaokul	Lise	Lisans	Yüksek lisans	Total
Su içi egzersiz	8 (%40)	1 (%5)	9 (%45)	2 (%10)	0 (%0)	20
Kaplıca	7 (%35)	3 (%15)	5 (%25)	4 (%20)	1 (%5)	20
Kara egzersizi	7 (%35)	3 (%15)	3 (%15)	5 (%25)	2 (%10)	20
Total	22 (%36,7)	7(%11,7)	17(%28,3)	11 (%18,3)	3 (%5)	60
p: 0.453						

Tablo-12: Grupların kullandıkları ilaçlar açısından karşılaştırması

Grup	NSAİİ	Biyolojik ajan	NSAİİ ve SSZ	Biyolojik ajan ve NSAİİ	Total
Su içi egzersiz	4 (%20)	5 (%25)	7 (%35)	4 (%20)	20
Kaplıca	7 (%35)	6 (%30)	5 (%25)	2 (%10)	20
Kara egzersizi	8 (%40)	3 (%15)	7 (%35)	2 (%10)	20
Total	19 (%31,7)	14 (%23,3)	19 (%31,7)	8 (%13,3)	60
p: 0.705					

*NSAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, SSZ: sülfasalazin

Tablo-13: Grupların alkol kullanımı açısından karşılaştırması

Grup	Alkol Kullanan	Alkol Kullanmayan	Total
Su içi egzersiz	0 (%0)	20 (%100)	20
Kaplıca	2 (%10)	18 (%90)	20
Kara egzersizi	2 (%10)	18 (%90)	20
Total	4 (%6,7)	56 (%93,3)	60
p: 0.343			

Tablo-14: Grupların sigara kullanımı açısından karşılaştırması

	Sigara Kullanan	Sigara Kullanmayan	Total
Su içi egzersiz	8 (%40)	12 (%60)	20
Kaplıca	4 (%20)	16 (%80)	20
Kara egzersizi	4 (%20)	16 (%80)	20
Total	16 (%26,7)	44 (%73,3)	60
p: 0.256			

4.2 HASTALARIN KLİNİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ, TEDAVİ SONRASI VE 12. HAFTA KONTROLLERİNİN GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMASI

4.2.1 Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin (BMI) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ortalama vücut kitle indeksleri, su içi egzersiz grubunda $27,73 \pm 3,68 \text{ kg/m}^2$, kaplıca grubunda $30,87 \pm 5,48 \text{ kg/m}^2$ ve kara egzersizi grubunda $28,51 \pm 4,29 \text{ kg/m}^2$ idi. Tedavi öncesinde gruplar arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.104). Herhangi bir grupta tedavi sonrası ve 12. haftada BMI’da istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadı (p > 0.05) (Tablo-15).

Tablo-15: Hastaların vücut kitle indekslerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinin karşılaştırması

	Suiçi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Başlangıç BMI	27.73 ± 3.68	30.87 ± 5.48	28.51 ± 4.29	0.104
Tedavi Sonrası BMI	27.12 ± 4.20	30.79 ± 5.23	28.36 ± 4.25	0.077
12. Hafta BMI	28.01 ± 3.96	30.43 ± 5.03	28.57 ± 4.24	0.210
p	0.154	0.173	0.243	

*BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

4.2.2 Hastaların Hastalık Aktivitelerinin (BASDAİ ve ASDAS-CRP) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırması

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ortalama BASDAİ değerleri; su içi egzersiz grubunda 4.99 ± 1.59 , kaplıca grubunda 4.89 ± 1.48 ve kara egzersizi grubunda 4.71 ± 1.64 idi. Gruplar arasında tedavi öncesinde BASDAİ açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.984) (Tablo-16).

Su içi egzersizi grubunda, başlangıca göre tedavi sonrası ve 12. haftada BASDAİ’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p: 0.00). Tedavi sonrası BASDAİ’de (2.55 ± 1.63) görülen iyileşmenin 12. haftada (2.97 ± 1.54) korunduğu gözlemlendi (Tablo-16).

Tablo-16: Hastaların hastalık aktivitelerinin (BASDAİ ve ASDAS-CRP) tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12.hafta kontrollerinin karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Tedavi Öncesi BASDAİ	4.99±1.59 ^a	4.89±1.48 ^a	4.71±1.64 ^a	0.984
Tedavi Sonrası BASDAİ	2.55±1.63 ^b	2.45±1.40 ^b	1.73±1.23 ^b	0.133
12.Hafta BASDAİ	2.97±1.54 ^b	2.35±1.29 ^b	2.05±1.42 ^b	0.099
p	0.000	0.000	0.000	
Tedavi Öncesi ASDAS-CRP	3.07±0.76 ^a	2.77±0.56 ^a	2.78±0.75 ^a	0.352
Tedavi Sonrası ASDAS-CRP	2.08±0.77 ^{bB}	1.79±0.45 ^{bB}	1.53±0.59 ^{bA}	0.022
12.Hafta ASDAS-CRP	2.29±0.53 ^{bB}	1.81±0.47 ^{bA}	1.65±0.68 ^{bA}	0.001
p	0.000	0.000	0.000	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASDAS-CRP: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

Kaplıca grubunda, başlangıca göre tedavi sonrası ve 12. haftada BASDAİ’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p:0.00). Tedavi sonrası BASDAİ’de (2.45 ± 1.40) görülen iyileşmenin 12. haftada (2.35 ± 1.29) korunduğu gözlemlendi (Tablo-16).

Kara egzersizi grubunda, başlangıca göre tedavi sonrası ve 12. haftada BASDAİ’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p: 0.00). Tedavi sonrası BASDAİ’de (1.73 ± 1.23) görülen iyileşmenin 12. haftada (2.05 ± 1.42) korunduğu gözlemlendi (Tablo-16).

Su içi egzersizi, kaplıca ve kara egzersizi gruplarında, BASDAİ’de tedavi sonrası (p: 0.133) ve 12. haftada (p: 0.099) benzer iyileşme olduğu görüldü (Tablo-16).

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ortalama ASDAS-CRP değerleri; su içi egzersizi grubunda 3.07 ± 0.76 , kaplıca grubunda 2.77 ± 0.56 ve kara egzersizi grubunda 2.78 ± 0.75 idi. Gruplar arasında başlangıçta ASDAS- CRP açısından anlamlı fark yoktu (p:0.352) (Tablo-16).

Su içi egzersizi grubunda, ASDAS-CRP’de tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p: 0.00). Tedavi sonrası ASDAS-CRP’de görülen iyileşmenin (2.08 ± 0.77) 12. haftada (2.29 ± 0.53) korunduğu saptandı (Tablo-16).

Kaplıca grubunda, ASDAS-CRP’de başlangıca göre tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme oldu (p: 0.00). Tedavi sonrası ASDAS-CRP’de görülen iyileşmenin (1.79 ± 0.45) 12. haftada (1.81 ± 0.47) korunduğu saptandı (Tablo-16).

Kara egzersizi grubunda, başlangıca göre tedavi sonrası ve 12. haftada ASDAS-CRP’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme oldu (p: 0.00). Tedavi

sonrası ASDAS-CRP’de görülen iyileşmenin (1.53 ± 0.59) 12. haftada (1.65 ± 0.68) muhafaza edildiği görüldü (Tablo-16).

Kara egzersizi grubunda, tedavi sonrasında ASDAS-CRP’de görülen iyileşme diğer gruplarda anlamlı şekilde daha fazlaydı. 12. haftada ASDAS-CRP’de kaplıca ve kara egzersizi gruplarında görülen iyileşme su içi egzersizi grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo-16).

4.2.3 Hastaların Fiziksel Fonsiyonları (BASFI) ve Yaşam Kalitesinin (ASQoL) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ortalama BASFI değerleri; su içi egzersiz grubunda 3.82 ± 1.48 kaplıca grubunda 3.19 ± 1.50 ve kara egzersizi grubunda 3.27 ± 1.84 idi. Gruplar arasında başlangıç BASFI’ler açısından anlamlı fark yoktu ($p: 0.432$) (Tablo-17).

Su içi egzersizi grubunda, BASFI’de tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ($p: 0.00$). Tedavi sonrası BASFI’de (1.86 ± 1.45) görülen iyileşme 12. haftada (1.91 ± 1.17) korundu (Tablo-17).

Kaplıca grubunda, BASFI’de tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ($p: 0.00$). Tedavi sonrası BASFI’de (1.73 ± 1.05) görülen iyileşmenin 12. haftada (1.42 ± 0.97) muhafaza edildiği görüldü (Tablo-17).

Kara egzersizi grubunda, BASFİ'de tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası BASFİ'de (1.05 ± 0.77) görülen iyileşme 12. haftada (1.33 ± 0.97) korundu (Tablo-17).

Su içi egzersizi, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi grupları arasında BASFİ'deki iyileşme açısından tedavi sonrası (p: 0.061) ve 12. hafta kontrollerinde (p: 0.218) anlamlı fark saptanmadı (Tablo-17).

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ortalama ASQoL değerleri; su içi egzersiz grubunda $12,5 \pm 3.84$, kaplıca grubunda 10.8 ± 3.33 ve kara egzersizi grubunda 11.1 ± 4.5 idi. Gruplar arasında başlangıç ASQoL'ler açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.464) (Tablo-17).

Su içi egzersiz grubunda, ASQoL'da tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası ASQoL'da (6.9 ± 4.78) görülen iyileşmenin 12. haftada (6.95 ± 4.40) da devam ettiği görüldü. (Tablo-17).

Kaplıca grubunda, ASQoL'da tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası ASQoL'da (4.45 ± 2.62) görülen iyileşme 12. haftada (4.75 ± 2.75) korundu (Tablo-17).

Kara egzersizi grubunda, ASQoL'da tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası ASQoL'da (3.8 ± 2.78) görülen iyileşme 12. haftada (4.40 ± 3.73) muhafaza edildi (Tablo-17).

Su içi egzersizi, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi grupları arasında ASQoL'deki iyileşme açısından, tedavi sonrası (p: 0.085) ve 12. haftada (p: 0.105) anlamlı fark saptanmadı (Tablo-17).

Tablo-17: Hastaların BASFİ ve ASQoL değerlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinin karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Başlangıç BASFİ	3.82±1.48 ^a	3.19±1.50 ^a	3.27±1.84 ^a	0.432
Tedavi Sonrası BASFİ	1.86±1.45 ^b	1.73±1.05 ^b	1.05±0.77 ^b	0.061
12.hf BASFİ	1.91±1.17 ^b	1.42±0.97 ^b	1.33±0.97 ^b	0.218
p	0.000	0.000	0.000	
Başlangıç ASQoL	12,5±3.84 ^a	10.8±3.33 ^a	11.1±4.5 ^a	0.464
Tedavi Sonrası ASQoL	6.9±4.78 ^b	4.45±2.62 ^b	3.8±2.78 ^b	0.085
12.hf ASQoL	6.95±4.40 ^b	4.75±2.75 ^b	4.40±3.73 ^b	0.105
P	0.000	0.000	0.000	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği

4.2.4 Hastaların Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skorlarının (MASES) Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ortalama MASES skorları; su içi egzersiz grubunda 4.55 ± 3.39 , kaplıca grubunda 3.15 ± 2.71 ve kara egzersiz grubunda 3.25 ± 2.73 idi. Gruplar arasında tedavi öncesi MASES skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p: 0.336$) (Tablo-18).

Su içi egzersiz grubunda MASES skorlarında tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ($p: 0.00$). Tedavi sonrası MASES skorundaki (1.75 ± 2.51) iyileşme 12. haftada (1.65 ± 1.59) muhafaza edildi (Tablo-18).

Kaplıca grubunda MASES skorlarında tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ($p: 0.00$). Tedavi sonrası MASES skorundaki (1.55 ± 1.90) iyileşme 12. haftada (1.40 ± 1.72) korundu (Tablo-18).

Kara egzersiz grubunda; MASES skorlarında tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ($p: 0.00$). Tedavi sonrası MASES skorunda (1.05 ± 1.46) görülen iyileşmenin 12. haftada (1.20 ± 1.79) da devam ettiği görüldü (Tablo-18).

Su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersiz gruplarında tedavi sonrası ($p: 0.649$) ve 12. haftada ($p: 0.328$) benzer iyileşme görüldü (Tablo-18).

Tablo:18: Hastaların MASES skorlarının tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinin karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Başlangıç MASES	4.55±3.39 ^a	3.15±2.71 ^a	3.25±2.73 ^a	0.336
Tedavi Sonrası MASES	1.75±2.51 ^b	1.55±1.90 ^b	1.05±1.46 ^b	0.649
12.hf MASES	1.65±1.59 ^b	1.40±1.72 ^b	1.20±1.79 ^b	0.328
P	0.000	0.000	0.000	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skoru

4.2.5 Hastaların Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi Skoru (BASMİ-11 Yanıt Skalasına Göre) ve Göğüs Ekspansiyonu Ölçümlerinin Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ortalama BASMİ-11 değerleri; su içi egzersiz grubunda 2.78 ± 0.94 kaplıca grubunda 2.34 ± 1.25 ve kara egzersizi grubunda 2.80 ± 1.61 idi. Gruplar arasında başlangıç BASMİ-11 değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.349) (Tablo-19).

Tablo-19: Hastaların Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi Skoru (BASMI-11 Yanıt Skalasına Göre) ve Göğüs Ekspansiyonu Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
BASMI-11 yanıtı	2.78±0.94 ^a	2.34±1.25 ^a	2.80±1.61 ^a	0.349
Tedavi Öncesi				
BASMI-11 yanıtı	2.09±0.94 ^b	1.92±1.22 ^b	2.25±1.5 ^b	0.636
Tedavi sonrası				
BASMI-11 yanıtı	2.11±0.91 ^b	1.83±1.29 ^b	2.28±1.55 ^b	0.410
12.hf				
P	0.000	0.000	0.000	
Göğüs ekspansiyonu	4.55±1.36 ^a	4.57±1.68 ^a	4.45±1.79 ^a	0.983
Tedavi öncesi				
Göğüs ekspansiyonu	5.5±1.68 ^b	4.87±2.00 ^a	4.85±1.86 ^a	0.393
Tedavi sonrası				
Göğüs ekspansiyonu	5.17±1.69 ^b	4.87±2.01 ^a	5±2.38 ^a	0.757
12.hf				
p	0.002	0.119	0.159	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir. **

Basmi-11 yanıtı: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi Skoru-11

Su içi egzersizi grubunda, BASMİ-11 skorunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası BASMİ-11 skorunda (2.09 ± 0.94) görülen iyileşme 12. haftada (2.11 ± 0.91) muhafaza edildi (Tablo-19).

Kaplıca tedavisi grubunda, BASMİ-11 skorunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p: 0.00). Tedavi sonrası BASMİ-11 skorundaki (1.92 ± 1.22) iyileşmenin 12.haftada da (1.83 ± 1.29) devam ettiği görüldü (Tablo-19).

Kara egzersizi grubunda, BASMİ-11 skorunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü (p: 0.00). Tedavi sonrası BASMİ-11 skorundaki (2.25 ± 1.5) iyileşme 12. haftada (2.28 ± 1.55) muhafaza edildi (Tablo-19).

Su içi egzersizi, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi grupları arasında BASMİ-11 skorundaki iyileşme açısından tedavi sonrası (p: 0.636) ve 12. hafta kontrollerinde (p: 0.410) anlamlı fark saptanmadı (Tablo-19).

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ortalama göğüs ekspansiyonu ölçümleri su içi egzersiz grubunda 4.55 ± 1.36 , kaplıca tedavisi grubunda 4.57 ± 1.68 ve kara egzersizi grubunda 4.45 ± 1.79 idi. Gruplar arasında tedavi öncesi göğüs ekspansiyonu ölçümleri açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.983) (Tablo-19).

Su içi egzersiz grubunda, göğüs ekspansiyonunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.002). Tedavi sonrası

göğüs ekspansiyonunda (5.5 ± 1.68) görülen iyileşme 12. haftada (5.17 ± 1.69) da devam etti (Tablo-19).

Kaplıca tedavisi ve kara egzersizi gruplarında göğüs ekspansiyonunda tedavi sonrası ve 12. haftada artış olmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-19).

4.2.6 Hastaların Yorgunluk Düzeylerinin Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo-20: Hastaların Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS) Açısından Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Tedavi Öncesi FSS	4.81 ± 1.08^a	4.56 ± 1.38^a	4.32 ± 1.32^a	0.587
Tedavi Sonrası FSS	3.46 ± 1.53^{bA}	3.11 ± 1.29^{bA}	2.29 ± 0.94^{bB}	0.018
12.hf FSS	3.24 ± 1.07^b	2.94 ± 1.18^b	2.52 ± 1.19^b	0.108
P	0.000	0.000	0.000	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir. ** FSS: Yorgunluk Şiddet Skalası

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki ortalama FSS değerleri; su içi egzersiz grubunda 4.81 ± 1.08 , kaplıca grubunda 4.56 ± 1.38 ve kara egzersizi grubunda 4.32 ± 1.32 idi. Gruplar arasında başlangıç FSS değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.587) (Tablo-20).

Su içi egzersiz grubunda, FSS skorunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası FSS değerindeki (3.46 ± 1.53) iyileşmenin 12. haftada (3.24 ± 1.07) muhafaza edildiği görüldü (Tablo-20).

Kaplıca grubunda, FSS skorunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası FSS değerindeki (3.11 ± 1.29) iyileşme 12. haftada (2.94 ± 1.18) korundu (Tablo-20).

Kara egzersizi grubunda, FSS skorunda tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (p: 0.00). Tedavi sonrası FSS değerindeki (2.29 ± 0.94) iyileşme 12. haftada (2.52 ± 1.19) korundu (Tablo-20).

Kara egzersizi grubunda, tedavi sonrası FSS’de görülen iyileşme kaplıca ve su içi egzersizi gruplarından istatistiksel olarak daha fazlaydı (p: 0.018). FSS’deki iyileşme 12. haftada gruplar arasında benzerdi (p: 0.108) (Tablo-20).

4.2.7 Hastaların Uyku Kalitesi ile İlgili Parametrelerinin (Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latansı, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı, Gündüz İşlev Bozukluğu) ve Toplam Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Skorunun Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Su içi egzersizi grubunda; Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi alt bileşenlerinden öznel uyku kalitesi, uyku latansı, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğu parametrelerinde ve toplam PUKİ skorunda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandı ve bu iyileşme 12. Haftada korundu. Uyku süresi ve uyku ilacı kullanımı alt bileşenlerinde tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmadı (Tablo-21).

Kaplıca tedavisi sonrası; Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi alt bileşenlerinden öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğunda ve toplam PUKİ skorunda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandı ve bu etkinin 12. haftada devam ettiği görüldü. Alışılmış uyku etkinliği alt bileşeninde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olmadı; ancak 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görüldü. Uyku süresi bileşeninde tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmadı. Kaplıca grubunda, tedavi öncesi veya tedavi süresinde uyku ilacı kullanan hasta olmadığından istatistiklere herhangi bir veri yansımamıştır (Tablo-21).

Kara egzersizi tedavisi sonrası; Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi alt bileşenlerinden öznel uyku kalitesi, uyku süresi, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğunda ve toplam PUKİ skorunda tedavi sonrası 12. haftaya kadar korunan, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Alışılmış uyku etkinliği alt bileşeninde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı; 12.

haftada ise tedavi öncesine göre iyileşme saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uyku latansı ve ilaç kullanımı bileşenlerinde tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmedi (Tablo-21).

PUKİ alt bileşenlerine baktığımızda; kaplıca ve su içi egzersiz gruplarında uyku latansı alt bileşeninde, kara egzersizi grubunda ise uyku süresi alt bileşeninde daha iyi sonuçlar elde edildi. Uykunun diğer alt bileşenleri ve toplam PUKİ skorunda üç grupta da benzer etkinlik görüldü (Tablo-21).

Tablo-21: Hastaların Uyku Kalitesi ile İlgili Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Öznel uyku kalitesi-bazal	1.3±0.47 ^a	1.25±0.55 ^a	1.60±0.88 ^a	0.381
Öznel uyku kalitesi-1.ay	0.9±0.64 ^b	0.7±0.57 ^b	0.65±0.58 ^b	0.412
Öznel uyku kalitesi -3.ay	0.89±0.31 ^b	0.95±0.51 ^c	0.80±0.69 ^b	0.599
p	0.013	0.000	0.000	
Uyku latansı - bazal	1.65±0.87 ^a	1.3±1.03 ^a	1.45±1.45	0.541
Uyku latansı -1.ay	0.75±0.71 ^b	0.70±0.80 ^b	1.15±1.18	0.504
Uyku latansı-3.ay	1.1±0.78 ^b	0.65±0.81 ^b	1.30±1.03	0.061
p	0.000	0.000	0.474	

Tablo-21 (Devamı): Hastaların Uyku Kalitesi ile İlgili Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Uyku süresi- bazal	0.95±0.99	1.2±0.76	1.40±1.18 ^a	0.380
Uyku süresi-1.ay	0.7±0.80	0.85±0.67	0.50±0.76 ^b	0.224
Uyku süresi-3.ay	0.5±0.6	0.75±0.78	0.65±1.03 ^b	0.571
p	0.140	0.065	0.000	
Alışılmış uyku etkinliği-bazal	0.75±1.06 ^a	0.3±0.57 ^a	1.1±1.37 ^a	0.176
Alışılmış uyku etkinliği-1.ay	0.3±0.8 ^b	0.25±0.44 ^a	0.2±0.41 ^b	0.832
Alışılmış uyku etkinliği-3.ay	0.15±0.89 ^b	0.05±0.22 ^b	0.55±0.99 ^{ab}	0.059
p	0.010	0.046	0.011	
Uyku bozukluğu - bazal	1.95±0.6 ^a	1.6±0.5 ^a	1.7±0.57 ^a	0.167
Uyku bozukluğu-1.ay	1.15±0.36 ^b	1.2±0.52 ^b	1.3±1.03 ^b	0.930
Uyku bozukluğu-3.ay	1.30±0.47 ^b	1.10±0.71 ^b	1.25±0.44 ^b	0.394
p	0.000	0.002	0.027	
Uyku ilacı kullanımı- bazal	0.05±0.22	0±0	0±0	0.368
Uyku ilacı kullanımı-1.ay	0±0	0±0	0.1±0.44	0.368
Uyku ilacı kullanımı-3.ay	0.1±0.44	0±0	0±0	0.368
p	0.561	-	0.377	

Tablo-21 (Devamı): Hastaların Uyku Kalitesi ile İlgili Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Gündüz işlev bozukluğu- bazal	1.55±1.09 ^a	1.6±1.04 ^a	1.25±1.16 ^a	0.557
Gündüz işlev bozukluğu-1.ay	0.85±0.93 ^b	0.85±1.03 ^b	0.4±0.59 ^b	0.248
Gündüz işlev bozukluğu-3.ay	0.8±0.69 ^b	0.7±0.86 ^b	0.5±0.6 ^b	0.392
p	0.009	0.001	0.001	
Toplam PUKİ- bazal	8.2±2.98 ^a	7.25±2.44 ^a	8.45±5.24 ^a	0.611
Toplam PUKİ-1.ay	4.75±3.09 ^b	4.55±2.54 ^b	4.05±2.87 ^b	0.686
Toplam PUKİ-3.ay	4.8±2.14 ^b	4.15±2.66 ^b	5±3.64 ^b	0.494
p	0.000	0.000	0.000	

*Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

4.2.8 Hastaların Kan Parametrelerinin; Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinde grup içi ve gruplar arasında tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların diğer kan parametrelerinde önemli bir değişiklik olmadı (Tablo-22).

Tablo-22: Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
ESH başlangıç	23.5±20.73	13.7±10.52	15.95±15.04	0.213
ESH tedavi sonrası	20.07±16.53	13.2±11.51	14.95±12.99	0.111
ESH 12.hf	17.65±8.83	13.9±11.93	13.3±12.7	0.077
p	0.129	0.889	0.299	
CRP başlangıç	1.19±1.47	0.46±0.42	0.54±0.57	0.241
CRP tedavi sonrası	0.92±1.31	0.38±0.28	0.41±0.61	0.174
CRP 12.hf	0.66±0.63 ^B	0.42±0.38 ^A	0.32±0.35 ^A	0.050
p	0.074	0.307	0.259	
AST başlangıç	17.45±4.12	19.09±7.43	18.76±5.92	0.952
AST tedavi sonrası	19.36±5.32	18.92±4.95	19.44±4.65	0.963
AST 12.hf	18.5±5.15	18.62±3.4	18.98±6.95	0.964
p	0.079	0.915	0.758	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa), CRP: C reaktif protein (mg/dl), AST: Aspartat aminotransferaz (u/l)

Tablo-22 (Devamı): Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
ALT başlangıç	17.11±6.9	26.03±20.96	19.69±10.37 ^{ab}	0.247
ALT tedavi sonrası	18.32±10.53	22.77±12.05	19.49±10.77 ^a	0.300
ALT 12.hf	18.67±9.27	23.75±12.26	23.65±16.03 ^b	0.323
P	0.520	0.448	0.028	
BUN başlangıç	14.07±2.79	13.32±3.46 ^{ab}	13.36±3.2	0.738
BUN tedavi sonrası	13.8±4.6	15.21±4.68 ^a	13.52±4.26	0.308
BUN 12.hf	14.17±4.70	12.63±3.06 ^b	13.69±3.12	0.523
p	0.936	0.043	0.924	
Kreatinin başlangıç	0.7±0.12	0.74±0.12	0.74±0.15	0.387
Kreatinin tedavi sonrası	0.71±0.12	0.76±0.12	0.71±0.16	0.428
Kreatinin 12.hf	0.71±0.13	0.73±0.09	0.75±0.15	0.434
p	0.886	0.450	0.233	

* Büyük harfler satır karşıştırmalarını; küçük harfler sütun karşıştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**ALT: Alanin aminotransferaz (u/l), BUN: Kan üre azotu (mg/dl), Kreatinin (mg/dl)

Tablo-22 (Devamı): Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Hgb başlangıç	14.1±2	14.4±1.55	14.34±1.7	0.894
Hgb tedavi sonrası	14.04±2.183	14.78±1.23	14.09±2.01	0.553
Hgb 12.hf	13.89±2	14.82±1.3	14.37±1.84	0.344
p	0.438	0.067	0.088	
Hct başlangıç	42.45±4.82 ^a	42.81±4.27 ^a	43.22±4.23 ^a	0.825
Hct tedavi sonrası	42.40±5.6 ^a	43.51±3.27 ^b	42.65±4.53 ^b	0.766
Hct 12.hf	42.46±4.77 ^a	44.27±3.32 ^c	43.81±4.56 ^c	0.509
p	0.989	0.000	0.000	
WBC başlangıç	8.31±1.53 ^a	7.98±2.65	7.6±7.72 ^a	0.392
WBC tedavi sonrası	9.32±3.08 ^b	7.67±1.47	7.96±1.58 ^b	0.193
WBC 12.hf	8.08±2.44 ^{ab}	7.66±1.71	7.03±1.64 ^c	0.223
p	0.045	0.341	0.000	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**Hgb: Hemoglobin (g/dl), Hct: Hematokrit (%), WBC: Lökosit (10³/uL)

Tablo-22 (Devamı): Hastaların Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
PLT başlangıç	288.1±60.7	258.35±53.69	271.3±62.85	0.274
PLT tedavi sonrası	299.3±50.93 ^B	253.85±46.03 ^A	276.75±72.02 ^{AB}	0.024
PLT 12.hf	281.95±44.34	255±50.87	270.75±51.64	0.139
p	0.173	0.572	0.189	

* Büyük harfler satır karşılaştırmalarını; küçük harfler sütun karşılaştırmalarını göstermektedir. Aynı satırda ya da sütunda farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

**PLT: Platelet ($10^3/uL$)

4.2.9 Hastaların Serum Sklerostin Düzeylerinin (ng/ml); Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 12. Hafta Kontrollerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Ortalama başlangıç serum sklerostin düzeyleri su içi egzersiz grubunda 9.05 ± 5.41 ng/ml, kaplıca grubunda 6.87 ± 2.64 ng/ml, kaplıca grubunda ise 7.54 ± 2.63 ng/ml idi. Gruplar arasında tedavi öncesi serum sklerostin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.505).

Su içi egzersiz grubunda, serum sklerostin düzeyi tedavi sonrası başlangıca göre azaldı (8.25 ± 5.13 ng/ml). 12. haftada ise başlangıç düzeyine göre bir miktar artmış olduğu görüldü (9.54 ± 6.73). Serum sklerostin seviyesindeki tedavi sonrası ve 12. haftada görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.384).

Kaplıca tedavisi grubunda, serum sklerostin düzeyi tedavi sonrasında başlangıca göre azaldı (6.48 ± 2.65 ng/ml). 12. haftada ise başlangıç düzeyine göre bir miktar artmış olduğu görüldü (7.39 ± 2.64). Serum sklerostin seviyesindeki tedavi sonrası ve 12. haftada görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.091).

Kara egzersizi grubunda, serum sklerostin düzeyinde tedavi sonrası (7.97 ± 3.28 ng/ml) ve 12. haftada (8.01 ± 3.84 ng/ml) başlangıç düzeyine göre bir miktar artış olduğu görüldü. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.592).

Tablo-23: Hastaların serum sklerostin düzeylerinin karşılaştırılması

	Su içi egzersiz	Kaplıca	Kara Egzersizi	p
Sklerostin-başlangıç	9.05±5.41	6.87±2.64	7.54±2.63	0.505
Sklerostin-tedavi sonrası	8.25±5.13	6.48±2.65	7.97±3.28	0.421
Sklerostin-12.hf	9.54±6.73	7.39±2.64	8.01±3.84	0.743
p	0.384	0.091	0.592	

*Sklerostin düzeyi ng/ml olarak verilmiştir.

4.2.10 Serum Sklerostin Korelasyon Analizi

Başlangıç serum sklerostin düzeyi (ng/ml) ile hastalığa özgü parametrelerin başlangıç değerleri arasında korelasyon çalışması yapıldı. Serum sklerostin düzeyi ile yaş, BMI ve ESH arasında negatif yönde hafif korelasyon ve serum sklerostin düzeyi ile göğüs ekspansiyonu arasında ise pozitif yönde hafif korelasyon saptandı. Serum sklerostin düzeyi ile hastalık süresi, hastalık aktivitesi (BASDAİ ve ASDAS-CRP), fiziksel fonksiyon (BASFI), entezit (MASES), spinal mobilite (BASMI), yaşam kalitesi (ASQoL), uyku kalitesi (PUKİ), yorgunluk düzeyi (FSS) ve CRP arasında ilişki saptanmadı Tablo-24).

Tablo-24: Serum sklerostin korelasyon analizi

	Yaş	BMI	Göğüs ekspansiyonu	ESH	Hastalık süresi	Toplam PUKİ	ASDAS- CRP
Korelasyon katsayısı	-0,267*	-0.297*	0.270*	-0.256*	-0.102	-0.190	-0.092
Sig (2 tailed)	0.039	0.021	0.037	0.049	0.436	0.146	0.487
n	60	60	60	60	60	60	60
	BASFI	MASES	BASMI-11	ASQoL	BASDAİ	FSS	CRP
Korelasyon katsayısı	-0.196	-0.056	-0.156	-0.015	0.043	-0.030	-0.218
Sig (2 tailed)	0.134	0.672	0.234	0.908	0.745	0.819	0.094
n	60	60	60	60	60	60	60

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Spondiloartritler, aksiyel iskeletin, periferik eklemlerin ve entezislerin iltihaplanması ile karakterize olan immün sistem aracılı bir grup hastalıktır. Ankilozan spondilit (AS), bu hastalıkların en yaygın görüleni ve ilk olarak iki yüzyıl önce tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır (131,132).

Ankilozan spondilit; azalmış yaşam kalitesine yol açan, aksiyel deformite ve azalmış hareketlilik gibi yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla karakterize romatizmal bir hastalıktır (133). Kronik, tedavi edilemeyen bir hastalık olmasına rağmen semptomları hafifletmek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için çeşitli terapötik yöntemler mevcuttur. Son yıllarda biyolojik ajanların bulunması ve kullanımının yaygınlaşmasıyla AS'nin farmakolojik tedavisinde çarpıcı ilerlemeler kaydedilmiştir (134). Öte yandan, eğitim, egzersiz ve fizik tedavi gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar AS tedavisinin vazgeçilmez parçası olmayı sürdürmektedir (135). Günümüzde birçok tedavi klavuzunda egzersiz ve fizik tedaviyi önermektedir (136,137). Egzersiz, bir süre boyunca tekrarlanan planlı ve yapılandırılmış fiziksel aktiviteyi ifade eder (138). Mevcut kanıtlar, AS'de egzersizin etkinliğini göstermektedir. Ancak, hala en iyi egzersiz yöntemi ve daha fazla klinik fayda sağlayan egzersiz parametreleri hakkında uzlaşma yoktur. Ek olarak, AS'de su içi egzersiz tedavisi hakkında bilgiler hala kısıtlıdır (102). Egzersizin faydaları sadece fiziksel performans ve aerobik kapasitedeki iyileşme ile sınırlı değildir, aynı zamanda yorgunluk ve ruh sağlığı üzerinde de olumlu katkıları vardır. Ek olarak terapotik egzersiz için kontrendike durumların farkında olunmalıdır. AxSpA hastaları için egzersizin kontrendike olduğu durumlar atlantoaksiyel subluksasyon, aktif üveit ve diskittir. Bunun yanında, SpA dahil inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ağrı genellikle dinlenme ile artar ve hareketle azalır, ancak egzersiz döngüsünün başlangıcında ağrıda artış olabileceği unutulmamalıdır (139). Yüksek hastalık aktivitesi, AS'li hastalarda düşük fiziksel

aktivite düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, sağlık profesyonelleri AS tedavisinin optimal yönetimi için özellikle yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda fiziksel aktiviteye odaklanmalıdır (140). Egzersizin yanında, analjezik ve myorelaksan etkisi olan balneoterapi de ağrı ve paraspinal kas kontraktürleri olan AS'li hastalarda önemli bir farmakolojik tedavi seçeneği olabilir (141).

Ankilozan spondilit, yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Ancak kemikleşme mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda, kanonik Wnt/ β -katenin sinyal yolu kemik oluşumu üzerine önemli modüle edici etkisi olması nedeniyle AS'de yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Bu sinyal yolu, kemik morfogenez ve homeostazıyla ilişkilendirilmiştir ve AS gelişiminde anahtar rol oynar. Dkk-1 ve sklerostin, Wnt/ β -katenin sinyal yolağı inhibitörleridir. kanonik Son dönemde, Wnt/ β -katenin sinyal yolu ve bu yolun inhibitörü olan sklerostin AS'de popüler bir araştırma konusudur. Sklerostinin AS'deki rolünü daha iyi anlamak için kapsamlı, ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (142).

Çalışmamızın amacı; ankilozan spondilitli hastalarda kaplıca tedavisi, su içi egzersizi ve kara egzersizinin; hastalık aktivitesi, semptomları, uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve serum sklerostin seviyesi üzerine olan etkilerini belirlemektir.

AS'de verilebilen farklı egzersiz türleri vardır. Bu egzersizler arasında; germe, hareket açıklığı, güçlendirme ve dayanıklılık (özellikle paravertebral, karın ve göğüs kasları), duruş geliştirme egzersizleri, nefes egzersizleri ve aerobik egzersizler yer alır. AS'de kasların kısılması ve gerginliği; sternokleidomastoid ve trapezius kaslarında, omuz adduktör ve fleksörlerinde, kalça adduktör ve fleksörlerinde, hamstringlerde ve triseps surae kaslarında en belirgindir. Bu nedenle germe egzersizleri AS'de faydalı olacaktır. Germe egzersizleri termal fiziksel modalitelerle eşzamanlı olarak yapılabilir. Propriyoseptif nöromüsküler fasilitasyon Germe bağlamında kullanılan bir tekniktir. Genellikle kasın

maksimum gergin pozisyona getirilerek 3 saniye izometrik olarak kasılması, sonra 2 saniye gevşemesi ardından da aktif veya pasif olarak 6 saniye daha gerilmesi şeklinde gerçekleştirilir. AS'de omurga, göğüs ve ekstremiteler mobilizasyon teknikleri kullanılabilir; ekstremiteler için kalça ve omuzlara vurgu yapılır. Omurga mobilizasyon egzersizleri sırtüstü, emekleme veya oturma pozisyonunda yapılabilir. AS'li hastalarda göğüs mobilizasyonu özellikle önemlidir ve nefes egzersizlerine ek olarak şarkı söyleme veya üfleme çalgı çalma gibi aktiviteler teşvik edilmelidir. Hem immobilizasyon hem de inflamatuvar sürecin kendisinden dolayı kas gücünün kaybının görülmesi nedeniyle güçlendirme egzersizlerinde SpA rehabilitasyonunun önemli bir parçasıdır. AxSpA/AS hastalarında, antgravite kaslarının (omurga ekstansörleri ve gluteal kasların) güçlendirilmesine özellikle dikkat edilmelidir. Bunun yanında, lateral gövde fleksörleri ve gövde rotatorları ihmal edilmemelidir. Eklem üzerine minimum yükü nedeniyle aktif destekli egzersizler veya izometrik egzersizler tercih edilebilir. Aktif iltihaplı eklemler ve mekanik olarak bozulmuş eklemlerde dikkatli olunması gerekir. AxSpA/AS'nin ilerlemesiyle postüral bozukluk geliştiğinden denge ve duruş egzersizleri rehabilitasyon programlarına dahil edilmelidir. AS hastaları için global postür eğitim programı gibi özel egzersiz programları da geliştirilmiştir. Bu yöntem, arka zincir, ön diyafram zinciri, anteromedial pelvik zincir ve skapular zincir gibi kısalmış kas zincirlerine yönelik egzersizleri içerir (139).

AS'de solunum kas gücü azalmıştır. Bunun yanında, literatürde AS'li hastalarda inspiratuar kas eğitimi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Başakçı Çalık ve arkadaşları, inspiratuar kas eğitiminin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, bir gruba konvansiyonel egzersiz (16 hasta) diğer gruba konvansiyonel egzersiz ile birlikte inspratuar kas eğitimi (16 hasta) vermiş. Çalışmanın sonucu; konvansiyonel egzersizlere ek inspiratuar kas eğitiminin inspiratuar kas gücünü, fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve hastalık aktivitesini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (143). Dragoi ve arkadaşları da inspratuar kas eğitiminin aerobik kapasite ve solunum fonksiyonları üzerine etkisini belirlemeye yönelik bir randomize kontrollü çalışma yapmıştır. Çalışmada bir gruba (27 hasta),

inspiratuar kas eğitimi seanslarıyla ilişkili 8 haftalık geleneksel egzersiz programı (denetimli haftalık grup seansları ve bunu takiben evde yapılan bir egzersiz programı) verilirken; diğer gruba (27 hasta) sadece geleneksel egzersiz programı verilmiş. Hastalar tedavi başlangıcında ve 8 haftalık tedavi sonrası değerlendirilmiş. Tedavi sonrası, geleneksel egzersiz eğitimi ile ilişkili inspiratuar kas eğitimi verilen grupta göğüs ekspansiyonu ve aerobik kapasitede (VO_{2max}) daha iyi sonuçlar elde edilmiş (144).

AS'de inflamasyona bağlı kas atrofisi, periferik kas güçsüzlüğü, yorgunluk, düşük fiziksel aktivite, olumsuz etkilenen solunum fonksiyonları, periferik artrit, azalmış göğüs ekspansiyonu ve solunum kaslarının gücünün azalması nedeniyle aerobik kapasite düşüktür (145). AS'li hastalarda torasik omurga füzyonu, kostavertebral eklem tutulumu ve entezitin neden olduğu ağrı, torasik kafes hareketliliğini ve göğüs ekspansiyonunu azaltır, böylece potansiyel vital kapasiteye ulaşma yeteneği azalır. Solunum sistemindeki bu olumsuz etki, çizgili kaslara oksijen miktarını azaltır, yorgunluğa neden olur ve aerobik kapasiteyi olumsuz etkiler (145). Başakçı Çalık ve arkadaşları, AS'li hastalarda aerobik egzersizlerin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada; bir gruba (grup-1) 12 haftalık aerobik egzersiz programı ve haftada 3 gün gözetim altında spinal hareket egzersizleri verdi. Diğer grup (grup-2) ise 12 hafta boyunca haftada 3 gün gözetimli spinal hareketlilik egzersizlerini gerçekleştirdi. Tedavi sonrası grup-1'de BASDAİ, BASMI, BASFI, 6 dk yürüme testi ve VO_{2max} 'ta iyileşme olduğu bildirildi. Çalışma sonucunda BASFI dışında tüm parametrelerde aerobik egzersiz grubunda daha fazla iyileşme olduğu ve aerobik egzersizlerin AS'li hastaların bireysel egzersiz reçetelerine eklenmesi gerektiği vurgulanmış (145). Yüzme, bir tür aerobik egzersizdir ve AS hastalarına sıklıkla önerilir. Ancak genel etkinliğinin kanıtı sınırlıdır. Karapolat ve arkadaşları, konvansiyonel egzersize ek olarak yüzme ve yürüme gibi aerobik egzersizlerin eklenmesinin fonksiyonel kapasite, egzersiz toleransı ve akciğer kapasitelerinde belirgin iyileşme sağladığını bildirilmişlerdir (146). AS'de yüzme tekniklerine gelince, sırtüstü yüzme pektoral kasların gerer ve kurbağalama şeklinde yüzmeye tercih edilebilir (139). Hsieh ve

arkadaşları, AS'li hastalarda aerobik kapasite ve FVC'nin önemli ölçüde azaldığını ve aerobik kapasite ile vital kapasite, göğüs ekspansiyonu ve BASFİ arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (147). Spondiloartropatilerde birincil ölüm nedeni olarak kardiyovasküler hastalıklar gösterilmektedir. Bu nedenle, aerobik egzersizler egzersiz reçetelerinde yer almalıdır (145).

AS'de egzersiz programları kara egzersizi veya su içi egzersiz şeklinde uygulanabilir. Kara egzersiz programları ev egzersiz programı ya da hastanede denetimli (süpervize) şekilde uygulanabilir (5).

Aytekin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, evde düzenli egzersiz yapan (haftada en az 5 gün; günde en az 30 dakika olmak üzere) AS'li 34 hasta ile düzenli egzersiz yapmayan 32 AS hastasını karşılaştırdı. Çalışmanın sonucunda; 3. ayda egzersiz yapan grupta; vizüel ağrı skalası, tragus-duvar mesafesi, sabah sertliği, parmak-zemin mesafesi, modifiye Schober, göğüs ekspansiyonu, BASDAİ, BASFİ ve akciğer kapasitesinde gelişme kaydedildiği; ASQoL'da ise istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu bildirildi. Ev temelli egzersizler basitçe uygulanabilir ve maliyet gerektirmez. AS hastaları genellikle genç ve çalışan bireyler olduğundan evde yapılan egzersizler pratik ve zaman tasarruflu olabilir. Ancak ev bazlı egzersizler için hasta uyumu ve devamlılığı ile ilgili problemler yaşanabilir (148).

Masiero ve arkadaşlarının 12 aylık takip ile yaptığı kontrollü klinik çalışmada; eğitim-davranış programı (AS hakkında bilgilendirme, ağrı ve stres mekanizmaları ve kontrolü hakkında bilgilendirmeyi içerir) veya herhangi bir müdahale olmaması ile karşılaştırıldığında denetimli eğitim ve ev egzersizlerinden (germe, güçlendirme, aerobik, göğüs ve omurga/kalça eklemi esneklik egzersizleri) oluşan rehabilitasyon programının AS'li hastalarda uzun vadeli

sonuçları iyileştirdiği bildirilmiş (BASDAİ, göğüs ekspansiyonu, torakolomber rotasyon, servikal rotasyon ve total servikal harekette istatistiksel olarak önemli iyileşme sağlanmış) (149). Ankilozan spondilitli hastalar için evde yapılan egzersiz müdahalesinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştıran, yakın zamanlı bir meta-analiz; ev tabanlı egzersiz müdahalelerinin AS'li hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini etkili bir şekilde iyileştirebileceğini göstermektedir (150). Bu iki çalışmaya baktığımızda ev egzersiz programlarının özellikle yaşam kalitesini iyileştirmede etkin olduğu vurgulanmış. Bizim çalışmamızda, kara egzersizi grubunda hastalık aktivitesi, semptomları, entezit skoru, spinal mobilité, yaşam kalitesi, uyku kalitesi yorgunluk ve fonksiyonlarda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme oldu ve bu etkiler 12. haftada korundu. Bizim çalışmamızın daha etkili olmasını uygulanan egzersiz programının hastanede fizyoterapist eşliğinde uygulanmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yakın zamanda bu düşüncemizi destekler nitelikte bir meta-analiz yayınlandı. 271 hasta ve 7 çalışmanın dahil edildiği bu meta-analizde; ev tabanlı programla karşılaştırıldığında, denetimli egzersiz programlarının daha düşük BASMI, BASDAİ ve BASFI skorları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (151).

Karapolat ve arkadaşlarının AS'li hastalarda yaptığı randomize olmayan kontrollü bir çalışmada, grup temelli egzersiz (grup-1, 22 hasta) ile ev bazlı egzersiz (grup-2, 16 hasta) karşılaştırıldı. Grup-1'deki hastalara, aynı fizyoterapistin gözetiminde, 6 hafta boyunca, haftada 3 gün ve günde 45 dakika olmak üzere; solunum egzersizi, germe, mobilizasyon ve alt ekstremité, üst ekstremité ve sırt kaslarına yönelik güçlendirme egzersizlerinden oluşan tedavi programı verildi. Grup-2'deki hastalar aynı egzersizleri 6 hafta boyunca, haftada 3 gün evde uyguladılar. Egzersiz öncesinde 10 dakikalık ısınma (yürüme) ve sonrasında ise 10 dakikalık soğuma aktiviteleri uygulandı. Hastalar rehabilitasyon programı öncesi ve bitiminde BASFI, BASDAİ, BASMI, Beck Depresyon Ölçeği (BDI) ve Nottingham Sağlık Profili (NHP) ile değerlendirildi. Egzersiz programından sonra her iki egzersiz grubunda da BASDAİ, BASMI ve NHP'nin enerji, ağrı, duygusal reaksiyon ve uyku alt skorlarında istatistiksel olarak anlamlı

bir iyileşme gözlemlendi ($p < 0.05$). Her iki egzersiz grubunda da BASFİ, BDI ve NHP'nin sosyal ve mobilite alt skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$). İki egzersiz programı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bu çalışma sonucunda grup ve ev tabanlı egzersiz programlarının AS'li hastalarda semptomlar, yaşam kalitesi ve mobilitayı iyileştirmede önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir (152). Bu çalışmada ev bazlı ve grup bazlı egzersiz programları tedavi sonrası benzer etkinlikte bulunmuş, ancak uzun dönem sonuçlar değerlendirilmemiştir. Ayrıca yaptığımız çalışmada ek olarak BASFİ'de de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık. Bu durumun, çalışmamızda hastalara daha yoğun egzersiz programı (4 hafta, haftada 5 gün ve toplam 20 seans) uygulanması olabilir.

Çalışmalarda fizyoterapist eşliğinde, denetimli egzersiz programlarının, semptomları hafifletmek ve hareketliliği geliştirmek açısından ev bazlı egzersiz programlarından daha etkili olduğunu gösterilmiştir (151,153). Bunun nedeni egzersiz tekniğinin daha iyi uygulanması, hastanın motivasyonunun korunması, sosyal temas ve diğer hastalarla iletişim olabilir. Bununla birlikte; ulaşım sıkıntısı, hastanelerin alt yapı eskiklikleri gibi nedenlerle tüm hastaların denetimli egzersiz programlarına ulaşma şansı olmayabilir.

Sveaas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, aktif axSpA'lı hastalarda yüksek yoğunlukta dayanıklılık ve kuvvet egzersizinin hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkinliğini araştırdı. Tek kör randomize kontrollü bu pilot çalışmaya, egzersiz grubuna 10 ve kontrol grubuna 14 kişi olmak üzere toplam 24 hasta dahil edildi. Egzersiz grubuna 12 haftalık dayanıklılık ve kuvvet egzersizi verilirken kontrol grubu mevcut tedavisine devam etti. ASDAS, BASDAİ, BASFİ, arteriyel sertlik (Augmentasyon İndeksi), nabız dalga hızı (NDH), kardiyorespiratuar fitness ($VO_2 \text{ max}$) ve vücut kompozisyonu değerlendirildi. BASMİ ve ASDAS-CRP'de egzersiz grubunda kontrol grubuna göre iyileşme oldu, bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. BASDAİ ve

BASFİ’de egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme oldu. Arteriyel sertlik (Augmentasyon İndeksi) ve nabız dalga hızı ve VO₂ max’da egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı iyileşme oldu. Bu pilot çalışma, yüksek yoğunluklu dayanıklılık ve kuvvet egzersizinin, aktif hastalığı olan axSpA hastalarında hastalık aktivitesini ve CV risk faktörlerini azalttığını göstermiştir. Ayrıca bu etkilerin daha büyük çalışma ile araştırılacağı belirtilmiş (154). Bu çalışmanın ileri değerlendirmesi niteliğindeki yüksek yoğunluklu egzersizin etkisini araştıran çok merkezli randomize çalışmaya aksiyel SpA’lı 100 hasta dahil edildi. Egzersiz grubu 3 ay boyunca yüksek yoğunlukta kardiyovasküler ve kas gücü egzersizleri yaptı. Kontrol grubuna standart bakım verildi ve olağan fiziksel aktivite seviyelerini korumaları söylendi. Bu çalışma sonucunda; yüksek yoğunluklu egzersizin axSpA’lı hastalarda hastalık semptomlarını (ağrı, yorgunluk, sertlik) ve inflamasyonu azalttığı; fiziksel fonksiyon ve kardiyovasküler sağlığını geliştirdiği tespit edilmiştir (155). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan bazı farklılıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında tedavi süresi, egzersiz programının içeri ve değerlendirme parametreleri yer almaktadır. Buna rağmen bizim çalışmamızda da kara egzersizi grubunda bu çalışmaya benzer şekilde hastalık semptomları (ağrı, yorgunluk, sertlik), aktivitesi ve fiziksel fonksiyonda istatistiksel olarak iyileşme oldu. Bu farklılıklar AS’de egzersiz programlarının içerik ve tedavi süresi olarak modifikasyona açık olduğunu göstermektedir.

Dünder ve arkadaşlarının yaptığı, 69 AS hastasının dahil edildiği, su içi egzersiz (34 hasta) ile kara egzersizini (ev temelli, 35 hasta) karşılaştırdıkları randomize kontrollü bir çalışmada; hastalar ağrı, omurga hareketleri, hastalık aktivitesi, sakatlık ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiş. Ev tabanlı kara egzersiz programında, egzersizler hastalara bir kez fizyoterapist tarafından gösterilmiş ve daha sonra bu gruptaki tüm hastalara egzersiz el kitabı verilmiş. Su içi egzersizi grubuna ise; bizim çalışmamıza benzer şekilde, hastalara 32-33 ° C’de bir yüzme havuzunda, 4 hafta boyunca haftada 5 gün ve toplam 20 seans tedavi verilmiş. Hem su içi egzersiz grubunda hem de ev temelli kara egzersizi grubunda

VAS, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, SF-36 ve göğüs ekspansiyonunda 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandığı ve tüm bu parametrelerdeki iyileşmelerin 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde korunduğu bildirilmiş. Ayrıca, su içi egzersiz grubunda yaşam kalitesi ve ağrı skorunda daha fazla iyileşme olduğu vurgulanmış. Bu çalışma, su içi egzersiz grubunda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda, yaşam kalitesinde su içi egzersizi ve kara egzersizi gruplarında tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak benzer iyileşme saptadık. Bu farklılığın, çalışmamızda kara egzersizlerinin hastanede fizyoterapist eşliğinde uygulanması olduğunu düşünüyoruz (156).

Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı, su içi egzersiz ve relaksasyon programının etkinliğini değerlendirdikleri, egzersiz veya kontrol grubuna rastgele atanmış 30 spondiloartropati hastasını içeren, randomize tek kör çalışmada; egzersiz grubuna, 2 ay boyunca su içi egzersiz ve relaksasyon programı uygulamış (haftada 3 seans), kontrol grubu ise herhangi bir egzersiz programına dahil edilmemiş (sadece ilaç tedavisi). Tedavi öncesi ve tedavi bitiminden hemen sonra hastalarda BASDAİ, BASFİ ve sağlık anketi SF-12 bakılmış. Egzersiz grubunda kontrol grubuna göre; ağrı, sabah tutukluğu, hastalık aktivitesi ve fonksiyonellikte istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmış (157). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak; haftada 3 seans tedavi verilmiş ve tedavi süresi daha uzun (2 ay) tutulmuş. Bu çalışmada elde edilen veriler, çalışmamızda elde ettiğimiz AS hastalarında su içi egzersiz programlarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonları iyileştirmede etkili olduğu sonucunu desteklemektedir.

Ankilozan spondilitli hastaların egzersiz algılarını incelemek üzere yapılan bir çalışmada; hastalara bir egzersiz envanteri anketi ve Egzersiz Faydaları ve Engelleri Ölçeği (EBBS) uygulanmış. EBBS'nin fayda ve engel alt ölçekleri, egzersizin algılanan yararları ve önündeki engelleri belirlemek üzere analiz edilmiş. Daha yüksek fayda skorlarının (29–116 aralığı) daha olumlu bir egzersiz

algısını yansıttığı; yüksek engel skorlarının (14-56 aralığı) ise egzersiz bariyerlerinin daha fazla algılandığını gösterdiği belirtilmiş. Çalışmaya AS tanılı 61 hasta alınmış Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 38 yıl; ortalama hastalık süresi ise 14,7 yıl olarak bildirilmiş. Çalışmada hastaların en sık bildirdikleri egzersiz tiplerinin yürüyüş (haftada 3 kez) ve germe (haftada 3 kez) egzersizleri olduğu saptanmış (sırasıyla % 35 ve % 32,8). Çalışmada hastaların EBBS ortalama fayda skoru 87.1 ± 12.5 olarak saptanmış. Egzersizin hastalar tarafından bildirilen en sık faydalarının fiziksel uygunluk seviyesini artırması (%96,4) ve kardiyovasküler sistemin işleyişini iyileştirmesi (% 96,4) olduğu belirtilmiştir. EBBS ortalama engel skoru 29.2 ± 5.3 olarak saptanmış. Egzersiz için hastalar tarafından bildirilen en sık engelin “beni yoruyor” (%71,4) cevabı olduğu saptanmış. Çalışmanın sonucunda, AS’li hastaların egzersizin faydalarını algıladığı; ancak bu olumlu algılara rağmen, hastaların çoğunluğunun egzersize sık egzersiz yapmadığı vurgulanmış. Hastaların egzersize katılımlarının motive etmek için hastanede denetimli egzersiz programları daha faydalı olabilir. Bizde çalışmamızda gruplara denetimli egzersiz programları uyguladık ve bu müdahalenin çalışma sonuçlarını iyileştirmede katkısı olduğunu düşünmekteyiz (158).

Ciprian ve arkadaşları, en az 3 aydır anti-TNF inhibitörü tedavisi alan 30 AS’li hastayı (NSAİİ kullanmasına müsaade edilmemiş, ihtiyaç halinde parasetamol verilmiş) dahil ettikleri çalışmada, kombine spa ve rehabilitasyon tedavisinin etkinliğini araştırmış. 15 hastaya, 2 hafta boyunca toplam 10 seans kombine spa (çamur paketleri ve termal banyo) ve rehabilitasyon (termal havuzda egzersizler; omurga mobilizasyon egzersizleri (fleksiyon/ekstansiyon ve gövde torsiyonu), spinal kaslara güçlendirme ve solunum egzersizleri) programı uygulanmış. Diğer 15 hasta ise kontrol grubuna (sadece anti-TNF inhibitörü tedavisi alan) dahil edilmiş. Hastalar BASFİ, BASDAİ, BASMİ, HAQ ve sırt ağrısı için VAS skoru ile değerlendirilmiş. Değerlendirme tedavi öncesi, tedavi bitimi, 3.ay ve 6.aylarda yapılmış. 6 aylık takipte kombine spa ve rehabilitasyon tedavisi alan grupta, ağrı, BASFİ, BASMİ, BASDAİ ve yaşam kalitesinde

istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmış. Kontrol grubunda değerlendirme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamış. TNF inhibitörleri ile tedavi edilen AS hastalarında, kombine spa ve rehabilitasyon tedavisinin iyi tolere edildiği, 3 ve 6 aylık takiplerde değerlendirme parametrelerinin çoğunda net klinik iyileşmeler olduğu ve herhangi bir hastada nüks olmadığı bildirilmiş. Ayrıca kombine spa ve rehabilitasyon tedavisinin AS hastalarında farmakolojik tedavinin etkilerini arttırdığı vurgulanmış (159). Bu çalışmanın tasarımı ve müdahaleleri bizim çalışmamızdan bazı farklılıklar içermektedir. Bizim çalışmamızda, kaplıca ve su içi egzersiz tedavileri ayrı ayrı gruplara verilmiştir ve uzun dönem takip süresi olarak 12 hafta belirlenmiştir. Ek olarak bu çalışmada çamur paket uygulaması da yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmada tüm hastalar en az 3 aydır ani-TNF ile tedavi edilirken bizim çalışmamızda hastalar farklı medikal tedaviler almaktaydı. Bu farklılıklar su mekanizmalarla çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Egzersiz endojen opioidlerin (endorfinler, enkefalinler) plazma seviyelerini artırarak kas gevşemesi ve analjezik etki yapar. Ayrıca çamur uygulaması da endojen opioid peptit seviyelerinde artışa neden olarak analjezik etkiye katkı sunmuş olabilir. Dahası, sıcak çamur paketlerinin kas gevşemesinin sağlayarak omurga hareketliliğine ek katkı sunmuş olabilir. Çamur paketleri ve termal banyoların uygulanması sırasında meydana gelen vazodilatasyon ayrıca doku kan akışını artırabilir ve dokulardan aljezik metabolitleri, serbest radikalleri ve diğer proenflamatuar maddeleri uzaklaştırarak antienflamatuar bir etki gösterebilir (160). Çalışmamızda, kaplıca tedavisi alan grupta BASFİ, BASMİ, BASDAİ ve yaşam kalitesinde tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık. Ciprian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ek iyileştirici faktörlerin bulunmasına rağmen tek başına kaplıca tedavisi ile 12. haftada benzer sonuçlar elde ettik. Takip süremiz 6 ay olsaydı olası farklı sonuçlar elde edebilirdik. Ancak AS'li hastalarda farmakolojik tedavilerine ek olarak kaplıca tedavisinin eklenmesinin hastalık aktivitesi ve semptomlarını iyileştirmede katkı sağladığını düşünüyoruz. Kombine spa ve rehabilitasyon tedavisi ile kaplıca tedavisinin etkinlikleri iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalarla karşılaştırılması gerekir.

Aydemir ve arkadaşlarının yaptığı ve AS'li hastalarda balneoterapinin hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, solunum fonksiyonu ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmaya, modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konan ve en az 6 aydır 2000 mg/gün sülfalasalazin ve 75 mg/gün indometasin kullanan 28 hasta (27 erkek ve 1 kadın) dahil edilmiş. Hastalara su içi egzersizde dahil olmak üzere 3 hafta boyunca (30 dakika/gün, 5gün/hafta), 37°C sıcaklıktaki terapötik havuzda kaplıca tedavisi uygulanmış. Hastalara terapötik havuz tedavisi sonrası 20 dakika solunum ve 20 dakika postür egzersizleri uygulanmış. Hastalar balneoterapi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra; global indeks, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, göğüs ekspansiyonu, solunum fonksiyon testi ve kısa form SF-36 (yaşam kalitesinin ölçüsü) kullanılarak değerlendirilmiş. Balneoterapi sonrası BASDAİ ve global endekte azalma, BASMİ parametrelerinde iyileşme, göğüs ekspansiyonunda artış ve bazı SF-36 parametrelerinde iyileşme saptanmış. BASMİ toplam skoru dışında bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farklılıkları; daha kısa tedavi süresi, kaplıca tedavisine egzersizlerin eklenmesi, kontrol grubunun olmaması, takip süresinin kısa olması ve medikal tedavi değişikliklerine izin verilmemesidir. Çalışmamızda kaplıca grubunda BASDAİ, BASFİ, BASMİ, göğüs ekspansiyonu ve yaşam kalitesinde tedavi sonrası 12. haftaya kadar devam eden istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık. Bu çalışmada BASMİ dışında diğer parametrelerdeki iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmaması; tedavi ve takip süresinin kısa olması ile medikal tedavi değişikliklerine izin verilmemesine bağlı olabilir (161).

Yurtkuran ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kaplıca tedavisi ile NSAİİ tedavisini karşılaştırdı. Çalışmaya alınan 61 AS hastası 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba (G1) sadece kaplıca tedavisi verildi, ikinci grup (G2) kaplıca tedavisinin yanında NSAİİ'de aldı ve üçüncü grup (G3) ise sadece NSAİİ tedavisi aldı. G1'e (21 hasta) 3 hafta süresince, günde bir kez, haftada 5 gün ve toplam 20 dakika kaplıca tedavisi aldı. G2 (20 hasta) 1000 mg naproksen tedavisine ek olarak kaplıca tedavisi aldı. G3 (20 hasta) ise sadece 1000 mg naproksen ile tedavi

edildi. Tüm katılımcılar ayrıca günde 20 dakika solunum ve postür egzersizleri yaptılar. Değerlendirme tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 6. Ayda yapıldı. Değerlendirme parametreleri, Vizüel Analog Skala (VAS, 1-100) ile değerlendirilen sabah ağrısı ve nokturnal ağrı, sabah sertliği, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hasta global değerlendirmesi, oksiput duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu, parmak zemin mesafesi, Schober testi ve fonksiyonel indeks idi. G1 ve G2’de; tedavi sonrası sabah ağrısı ve noktürnal ağrı VAS skorlarında, sabah tutukluğunun süresinde, hasta global değerlendirmesi, duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu, Schober testi ve fonksiyonel indekste istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ve bu iyilik hali 6.ayda korundu. G3’te sabah ağrısı ve noktürnal ağrı VAS skorlarında, sabah tutukluğunun süresinde, duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ve bu iyilik hali 6.ayda korundu. G3’te Schober testinde ve hasta global değerlendirmesinde 6.ayda istatistiksel bir değişiklik yoktu ($p > 0.05$). ESH ve parmak zemin mesafesinde 6.ayda üç grupta da anlamlı değişim olmadı. G1 ve G2 6. ayda neredeyse tüm parametrelerde benzer iyileşme sağladı. Sabah tutukluğunda 6. ayda G2’de G1’den daha fazla iyileşme gözlemlendi ($p < 0.05$). 6. ayda göğüs ekspansiyonunda G1’de G2’den daha fazla artış gözlemlendi ($p < 0.05$). G1 ve G2 Schober testi ve ESH hariç tüm değerlendirme ölçelerinde G3’ten daha üstündü. G1 Schober testinde G3’ten daha fazla iyileşme sağladı ($p < 0.05$) (110). Bu çalışmada AS’li hastalarda kaplıca tedavisinin etkili bir semptomatik tedavi yöntemi olarak önerilebileceği ve sadece kaplıca tedavisi ile bile klinik parametrelerde yeterli iyileşme elde edilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışmanın sonuçları bizim kaplıca tedavisi grubunda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir. Çalışmamızda, kaplıca tedavisi grubunda Yurtkuran ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde hastalık aktivitesi, BASFİ skoru, göğüs ekspansiyonu ve BASMI parametrelerinde anlamlı iyileşmeler saptadık. Çalışmamızda, AS’de kaplıca tedavisi ile klinik ve fiziksel iyileşmelerin 12. haftada muhafaza edildiğini saptamıştık; bu çalışma ise kaplıca tedavisi sonrası elde edilen gelişmelerin daha uzun sürelerle 6. aya kadar muhafaza edilebileceğini göstermiştir. Altan ve arkadaşları da balneoterapi ve egzersiz tedavisi uygulanan hastalarda bazı parametrelerde (hasta global değerlendirmesi ve modifiye Schöber

testi) iyileşmenin 6. aya kadar muhafaza edildiğini bildirdiler (111). Yapılan çalışmalara baktığımızda, AS de kaplıca tedavisinin etkili olduğu ve etkisini uzun koruduğu düşünülmektedir.

Romatizmal hastalıklarda balneoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği 2018’de yayınlanan bir derlemede, balneoterapinin en iyi sonuçlarının ankilozan spondilit ve enteropatik spondilit gibi aksiyel tutulum gözlenen romatizmal hastalıklarda gözlendiği, balneoterapinin güvenilir olduğu ve farmakolojik tedavi ile birlikte verilmesi gerektiği bildirilmiştir (141). Ayrıca yapılan bir çalışmada kombine spa-egzersiz tedavisinin maliyet etkin olduğu bildirilmiştir (162).

Yorgunluk kronik inflamatuvar hastalıkların önemli bir semptomudur. Yorgunluk sağlıklı bireylerde normal ve geçicidir, ancak hastalığa bağlı yorgunluk işlev bozukluğuna yol açar, uzun süreli ve kroniktir. Ayrıca, yeterli dinlenme ve uyku sürelerine rağmen devam eder. AS’li hastaların yarısından fazlasında yorgunluk görülür ve hastalığın temel bir belirtisi olarak kabul edilir. Yorgunluk, AS’de sertlik ve ağrıdan sonra en sık bildirilen üçüncü semptomdur. Bir çalışmada AS’li hastaların % 66,4’ünde yorgunluk görüldüğü bildirilmiştir (163). Bir çalışmada yorgunluk; daha yüksek hastalık aktivitesi ($p < 0.001$), daha yüksek ağrı ($p < 0.001$), daha düşük yaşam kalitesi ($p < 0.001$) ve azalmış fiziksel kapasite ($p: 0.018$) ile ilişkili bulunmuştur. AS’deki yorgunluk ile ilişkili diğer bir faktörde uykudur. Çalışmalarda AS’li hastaların yarısından fazlasında yorgunluk ile ilişkili uyku bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (164,165). Yorgunluğun önemli fiziksel, sosyal ve psikolojik etkileri vardır. AS’li hastaların üçte biri yorgunluklarını azaltmak için yapabilecekleri birşey olmadığını, diğerleri ise ilaç, egzersiz ve dinlenmenin faydalı olduğunu bildirmiştir. Yorgunlukla ilişkili ana faktörün ağrı olduğu vurgulanmaktadır (166). Davies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; AS’li hastalar yorgunluğa yönelik öz yönetim stratejisi olarak en sık aktivite (egzersiz) ve dinlenme arasında denge kurmaya çalıştıklarını bildirmişler (164). Dernis Labous ve arkadaşları, yorgunluğun AS’de sistematik olarak

değerlendirilmesi gereken bağımsız bir alan olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve NSAİİ gibi geleneksel tedavilerin yorgunluk üzerinde ağrı veya fonksiyonel bozukluklara nazaran daha düşük etkiye sahip olduğunu vurgulamıştır (167). Anti-TNF ajanların yorgunluğu azaltmada faydalı olduğu saptanmıştır (166). Martin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anti-TNF'lerin NSAİİ'lere göre yorgunluk üzerine daha etkili olduğunu ve yorgunluğu hafifletmek için düzenli fiziksel aktivitenin önemli olduğunu vurgulamışlardır. Özellikle bilişsel davranışçı yaklaşımlar ve kademeli egzersiz programları inflamatuvar romatizmal hastalık ilişkili yorgunluk yönetiminde değerli non-farmakolojik tedavilerdir (168). Egzersizin AS'de yorgunluk düzeyini azalttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (149,157,169). 1492 SpA hastasının incelendiği bir çalışmada egzersiz yapmayan hastalarda yorgunluğun daha fazla görüldüğü saptanmış (170). AS'de yorgunluk yönetiminde ağrı, hastalık aktivitesi ve inflamasyona odaklanılması gerektiği vurgulanmaktadır (166). Çalışmamızda su içi egzersiz ve kara egzersizi gruplarında yorgunluk şiddet sklasında (FSS) tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme elde ettik. Literatürden elde edilen veriler doğrultusunda, egzersizin ağrı ve hastalık aktivitesinde iyileşme sağlamasına ikincil olarak yorgunluk şiddetinde iyileşme sağlamış olabilir. Zira çalışmamızdaki egzersiz gruplarında BASDAİ ile ASDAS-CRP'de tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık.

Balneoterapinin stres ve yorgunluğu azalttığı bilinmektedir (171,172). Çeşitli hastalıklarda yorgunluk üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir. Diz osteoartriti olan 65 yaş üstü hastalarda fizik tedaviye balneoterapinin eklenmesinin yorgunluk, yaşam kalitesi ve uykuda ek iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (173). Fibromyaljide eğitim ile birlikte verilen balneoterapinin 3. ayda modifiye yorgunluk etki sklasında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (174). Altan ve arkadaşları, AS'de egzersiz tedavisine (günde bir kez 30 dk ev egzersiz programı) 3 haftalık balneoterapinin (günde bir kez, 30 dk) eklenmesi ile NHP'nin yorgunluk skorunda tedavi sonrasında iyileşme sağladığını göstermiş. Zira sadece egzersiz verdikleri grupta (günde bir kez 30 dk ev egzersiz programı) tedavi

sonrası NHP yorgunluk skorunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamış (111). Çalışmamızda kaplıca grubunda yorgunluk şiddet skalasında (FSS) tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak iyileşme saptadık. Balneoterapinin analjezik ve anti-inflamatuar etki ile AS’de yorgunlukta iyileşme sağlıyor olabilir.

Uyku bozukluğu, ankilozan spondilit hastalarında sık görülen bir problemdir. AS hastalarında uyku bozukluğu normal popülasyona göre daha sık görülür (175,176). AS’de uyku bozukluğu prevalansı % 50-64,5’tur. Hastalar genellikle zayıf uyku kalitesi, uykuya başlamakta güçlük, uyanma zorluğu ve obstrüktif uyku apne sendromundan şikayet ederler. Uyku bozukluğu, psikolojik stres, dikkat eksikliği ve öğrenme güçlükleri gibi olumsuz fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilere neden olur. Ayrıca çalışmalarda uyku bozukluğunun depresyon ve anksiyete için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Uyku bozukluğu hastalık semptomlarını şiddetlendirir ve genel refahı azaltır. AS hastalarında uyku bozukluğu birçok faktörle ilişkilendirilmiştir. Uyku kalitesini etkileyen en önemli faktörlerinden biri ağrıdır. Gece bel ağrısı uyku kalitesini bozar. AS hastalarında gece ağrısının azaltılması uyku kalitesini artırır. AS hastalarında kötü uyku kalitesi ile artmış hastalık aktivitesi, giderek kötüleşen fonksiyon ve yorgunluk ile ilişkilidir. Bir dizi çalışma; AS hastalarında depresyon ve anksiyetenin uyku bozukluğunda da önemli bir rol oynadığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, ekstra spinal tutulumun varlığı, ileri yaş ve tanı gecikme süresi uyku kalitesini etkileyen diğer faktörlerdir (177). Azalmış fiziksel aktivitenin yaşlılarda uyku kalitesinde düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (178). AS’de düzenli egzersiz hastalık aktivitesini azaltmanın önemli bir yoludur. Bu nedenle, AS hastalarının hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve uyku kalitesini artırmak için düzenli egzersiz yapmaları yararlıdır (177). AS’nin uzun süreli yönetiminde düzenli egzersizin önemi birçok yazar tarafından vurgulanmıştır ve egzersizin AS hastalarının ağrı ile başa çıkmasına yardımcı olabilecek analjezik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (179). Anti-TNF ilaçları uyku kalitesi üzerine etkilidir, egzersiz de faydalı sonuçlar vermiştir. Ayrıca düşük doz amitriptilin faydalı olabilir (180). Karapolat ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada hem grup temelli hem de ev temelli egzersiz programlarından sonra NHP'nin uyku alt skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiş (152). Altan ve arkadaşları, Grup I (balneoterapi + egzersiz) ile Grup II (sadece egzersiz) arasındaki uyku skorlarında karışık iyileşme bulmuşlardır. Grup I'de 3. haftada uykuda önemli bir iyileşme gözlenmiş ancak bu etki 24. haftada korunamamış; NHP uyku puanları 0. haftada 18.30 ± 28.26 ve 24. haftada 18.60 ± 29.98 olarak kaydedilmiştir. Tersine Grup II'de iyileşme 3. haftada anlamlı değildi, ancak 24. haftada anlamlıydı ($p < 0.001$). Gece ağrısı ve hastalık aktivitesi gibi sonuç ölçütleri müdahaleyle birlikte 24 hafta boyunca iyileşmiş uykudan daha önemli ve daha kalıcı bir iyileşme göstermiştir (111). Erişkinlerde egzersizin uyku kalitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı ve 6 çalışmanın (orta yoğunlukta aerobik egzersiz ve yüksek yoğunlukta direnç egzersizleri ile ilişkili) incelendiği derlemede; bir egzersiz programına katılmanın uyku kalitesi üzerine orta derecede etkili olduğu ve egzersizin uyku bozukluğunda mevcut tedavilere alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır (181). Sveaas ve arkadaşları; denetimli yüksek yoğunluklu egzersizin (3 ay boyunca, haftada 3 gün) aksiyel spondiloartritili hastalarda yorgunluk düzeyi ve uyku kalitesinde iyileşme sağladığını belirttiler (155). Literatürdeki bu verilerle uyumlu olarak, çalışmamızda kara egzersizi, su içi egzersiz ve kaplıca tedavilerinin uyku kalitesini iyileştirdiğini saptadık. Uyku bozukluğu olan AS'li hastalarda egzersiz ve kaplıca tedavisinin mevcut medikal tedavilere eklenmesi ile olumlu sonuçlar elde edilebilir.

Kanonik Wnt/ β -katenin sinyal yolu osteoblastların farklılaşması, proliferasyonu ve hayatta kalmasına aracılık eder ve sonuçta kemik oluşumunu etkiler. Sklerostin ve Dickkopf-1 (Dkk-1) bu sinyal yolunun inhibitörleridir. Sklerostin osteositler tarafından salgılanır ve sklerostini inaktive eden mutasyonlar insanlarda kemik oluşum oranlarını önemli ölçüde artırır. Bu nedenle, sklerostin düzeylerinin modülasyonunun kemik kütlesini arttırmak için uygun bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (182). Normal bireylerde, serum sklerostin seviyeleri erkeklerde daha yüksektir ve yaşam boyunca her iki

cinsiyette de artar (183). Serum sklerostin seviyelerinin ölçüldüğü klinik durumlar arasında ankilozan spondilit, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kırıklar, hiperkortizolizm, multipl miyelom ve omurilik yaralanması bulunur. Bununla birlikte, açıkça tanımlanmış klinik koşullarda bile serum sklerostin düzeyinde tutarlı değişiklikler her zaman görülemeyebilir. Bu durum, mevcut ticari test kitlerinde veya numune kaynaklarındaki (plazmaya veya serum) farklılıklardan kaynaklanabilir ve sklerostin ölçümleri rutin klinik uygulamaya sokulmadan önce daha fazla çalışma yapılması faydalı olacaktır (182).

Ankilozan spondilit, yeni kemik oluşumu ile karakterize omurga ve sakroiliak eklemlerin kronik bir inflamatuvar hastalığıdır. 50 sağlıklı kontrol ve 46 AS hastası ile yapılan bir çalışmada, serum sklerostin düzeyinin AS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış ($p < 0.01$). Aynı çalışmada, AS'li hastalarda düşük serum sklerostin düzeylerinin yeni sindesmofit oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiş ($p: 0.007$). AS'de sklerostin ekspresyonu bozulmuştur; bu durum osteosit fonksiyonunda spesifik bir değişiklik olduğunu gösterir. AS'de düşük serum sklerostin seviyesi artmış yapısal hasarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum, sklerostinin kemik oluşumunun baskılanmasındaki rolünü yansıtır (8). Luchetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte aksiyel tutulum olan hastalarda; sadece periferik artriti veya inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük serum sklerostin seviyeleri ve daha yüksek anti-Sklerostin IgG antikorları olduğu tespit edilmiş. Sklerostin ve anti-Sklerostin IgG'nin inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda aksiyel tutulumunun varlığını değerlendirmek için kullanılabilecek biyobelirteçler olabileceği ve anti-Sklerostin IgG gelişimi ve bunu takiben SOST serum seviyelerinin azalmasının SpA/İBH patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (184).

Osteositler mekanik yüklenmeye karşı iskeletin verdiği tepkinin düzenlenmesinde rol alır. Birçok çalışma, deneysel veya omurilik hasarını (SCI) takiben immobil kalanlarda yani azalmış mekanik yüklenme koşullarında; sklerostin seviyelerini incelemiştir. Yatak istirahatine maruz kalan genç sağlıklı erkeklerde, sklerostin seviyeleri 14 gün içinde önemli ölçüde artmış. Serum sklerostin düzeyindeki artış 60 ve 90. günlerde de devam etmiş (185,186). Yaralanma süresi ≤ 5 yıl olan SCI hastalarında artmış serum sklerostin düzeyleri görülmüştür (187). Kouvelioti ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, genç kadınlarda koşu veya bisiklet sürme gibi iki yüksek yoğunluklu, aralıklı egzersiz modalitesini takiben sklerostin ve kemik döngüsü belirteçlerinde egzersize bağlı olası değişiklikleri incelemiştir. Sağlıklı, rekreasyonel olarak aktif olan kadınlar ($n = 20$; $22,5 \pm 2,7$ yaş); bir grup koşu bandı üzerinde ve diğer grup bisiklet ergometresinde olmak üzere rastgele iki yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubuna alınmış. Katılımcılara birer dakikalık pasif yenilenme aralıklarıyla ayrılmış, maksimum kalp atış hızının $\geq \% 90$ 'ında olacak şekilde, sekiz tur, birer dakikalık koşu veya bisiklet egzersizi verilmiş. Katılımcılardan istirahatte (egzersiz öncesi), 5. dakikada, 1. saatte, 24. saatte ve 48. saatte olmak üzere her egzersiz denemesini takiben kan örnekleri alınmış. Her iki grupta da sklerostin düzeylerinde (egzersiz modları arasında fark olmaksızın), egzersiz sonrası 5. dakikaya kadar artış ve 1. saatte bazal seviyelere dönüş olduğu tespit edilmiş. Çalışmanın sonunda; genç kadınlarda, egzersiz modundan bağımsız olarak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizlerin serum sklerostin düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiş (188). Kouvelioti ve arkadaşları benzer bir çalışmayı 20 sağlıklı genç erkek ($22,3 \pm 2,3$ yaş) üzerinde de yapmış ve sklerostin düzeylerinde yine önceki çalışmada olduğu gibi 5. dakikada yükselme ve 1. saatte bazal değere dönüş tespit edilmiş (189). Gombos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük kemik kütlesi olan yaşlılarda (38 katılımcıda osteoporoz, 112 katılımcıda osteopeni mevcut) fiziksel egzersizin kemik metabolizması belirteçleri ve serum sklerostin seviyesi üzerine etkilerini araştırmış. Osteoporoz veya osteopeni tanısı alan toplam 150 sağlıklı kadın gönüllü (ortalama yaş: $59,1 \pm 7,1$ yıl) rastgele direnç egzersizi grubu (RG; $n = 50$), yürüme grubu (WG; $n = 50$) ya da kontrol grubuna (CG; $n = 50$) ayrılmış. Katılımcılardan egzersiz öncesi ve egzersizden

hemen sonra kemiğe özgü alkalen fosfataz, tip I kollajen karboksi terminal çapraz bağlı telopeptid ve serum sklerostin düzeylerine bakılmış. Direnç egzersizi grubuna 8 dakika ısınma, 30 dakika egzersiz (esas olarak güçlendirme ve kor stabilizasyon) ve 8 dakika soğuma periyodundan oluşan egzersiz programı verilmiş. Yürüme grubu, açık havada, düz zeminde, belli bir ritimde (100 adım/dakika), 46 dakika orta yoğunlukta tempolu yürüyüş (yaklaşık 3-6 metabolik eşdeğer) yapmış. Egzersizden sonra RG ve WG'de sklerostin seviyelerinde artış saptanmış ve WG ile CG grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiş ($P < 0.01$) (190). Pickering ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; akut fiziksel aktivitenin serum sklerostin düzeyi üzerine olan etkisini araştırmış. Çalışmada, egzersiz grubuna 23 kişi ($22,9 \pm 1,5$ yaş), istirahat grubuna ise 9 kişi ($26,1 \pm 3,1$ yaş) alınmış. Çalışmaya haftada 120 dakikadan az fiziksel aktivite yapan sağlıklı genç kadınlar alınmış. Egzersiz grubu, 45 dakika, düşük hızda koşu bandında koşmuş. Kan örnekleri egzersiz öncesi ve egzersizden hemen sonra 5 dakika içinde alınmış. Serum sklerostin düzeyi egzersiz grubunda artarken istirahat grubunda sabit seyretmiş (191).

Literatür taramasında; ankilozan spondilit hastalarında, egzersiz (kara egzersizi veya su içi egzersiz) veya kaplıca tedavisinin serum sklerostin düzeyi üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmadı. Herhangi bir popülasyonda su içi egzersiz ve balneoterapi ile sklerostin ilişkisini inceleyen çalışmada yoktu. Egzersiz ve sklerostin ilişkisi; genç veya yaşlı popülasyonlarda genellikle serum sklerostin düzeyinin egzersizden hemen sonra ölçülmesi şeklinde dizayn edilen çalışmalarla incelenmişti. Mevcut çalışmalar bir egzersiz seansı sonrası serum sklerostin düzeyinde artış olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda serum sklerostin düzeylerine tedavi öncesi, 4 haftalık kara egzersizi, su içi egzersiz ve kaplıca tedavisinden sonra ve 12. haftada baktık. Su içi egzersiz ve kaplıca gruplarında; başlangıç serum sklerostin düzeylerinde tedavi sonrasında azalma, 12. haftada ise artış olduğu görüldü. Kara egzersizi grubunda ise serum sklerostin düzeyinde tedavi sonrası ve 12. haftada artış olduğu görüldü. Serum sklerostin düzeyindeki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlgi çekici şekilde

12 haftada üç grupta da anlamlı düzeyde olmamakla beraber serum sklerostin düzeyinde tedavi öncesine göre artış ve hastalığa ait semptom ve bulgularda ise iyileşme olduğu tespit edildi.

Sun ve arkadaşları AS'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, serum sklerostin düzeyi ile mSASSS (Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru) arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlar (p: 0.019). Bu ilişki sklerostinin AS'de görülen omurga kemikleşme sürecinin potansiyel bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Yine aynı çalışmada, dkk-1'in mSASSS ile pozitif korelasyon eğiliminin olduğu ancak bu eğilimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiş (p >0.05). Serum sklerostin ve dkk-1 seviyesi ile hastalık aktivitesi (ASDAS) arasında ilişki saptanmamış. (p>0.05). Ayrıca dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin kontrol gruplarına göre AS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiş (142). Bu çalışmanın aksine; Üstün ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (44 AS hastası ve 41 sağlıklı gönüllü ile) AS'li hastaların sağlıklı kişilere göre serum dkk-1 düzeylerinin daha düşük (p >0.05) olduğunu, serum sklerostin düzeylerinin ise anlamlı olarak daha düşük (p <0.05) olduğunu bildirmiştir. Üstün ve arkadaşları da Sun ve arkadaşları gibi serum dkk-1 ve sklerostin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olmadığını tespit etmiş (p >0.05) (192). Bizde yaptığımız çalışmada bu çalışmalar ile benzer şekilde serum sklerostin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptamadık.

Genre ve arkadaşlarının 163 axSpA hastası (119 AS ve 44 radyografik olmayan axSpA) ve 63 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada, serum sklerostin seviyesinin axSpA hastalarında sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğu saptanmış. Ayrıca, sklerostin düzeyi ile BASDAİ, ASDAS, BASFİ, BASMİ, MASES, kalça tutulumu, sinovit, entezit, ön üveit, HLA-B27 durumu, hastalık süresi, CRP ve sedimentasyon düzeyleri arasında ilişki gösterilememiş (193). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum sklerostin düzeyi ile BASDAİ, ASDAS, BASFİ, BASMİ, MASES ve CRP arasında korelasyon yoktu.

Bu çalışmadan farklı olarak biz sedimentasyon düzeyi ile serum sklerostin düzeyi arasında negatif yönde hafif korelasyon saptadık.

Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde; ≥ 40 yaş AS hastalarında daha düşük serum sklerostin seviyelerinin olduğu bildirilmiştir (194). Bizde yaptığımız korelasyon çalışmasında serum sklerostin düzeyi ile yaş arasında negatif yönde hafif korelasyon saptadık.

Gercik ve arkadaşları 55 AS hastası ile yaptıkları çalışmada; CRP ve serum sklerostin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişler ($r=-0.426$, $p=0.001$) (195). Bizim çalışmamızda serum sklerostin düzeyi ile CRP arasında ilişki saptanmadı.

Biyolojik ajanlar ve küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler inflamatuvar hastalıklarda kemik metabolizması üzerine etki edebilir, artritlerde radyografik ilerlemeyi ve osteoporozu yavaşlatabilir. Spondiloartritlerde romatoid artrite kıyasla daha düşük serum sklerostin düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca, SpA patogenezinde rezorpsiyon yerine yeni kemik formasyonu ön plandadır. Radyolojik olmayan axSpA'nın çok erken dönemlerinde sindesmofit oluşumunu önlemek için bir fırsat penceresi olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, anti-TNF tedavisi altındayken bile SpA hastalarında serum sklerostin seviyelerinin sürekli olarak düşük kaldığı saptanmıştır. Anti-TNF'lerin sklerostin düzeyini arttırmada yetersiz kalması; TNF inhibitörlerinin SpA'da sindesmofit oluşumu üzerindeki etkisizliğini açıklayabilir (196,197). Saad ve arkadaşları 30 aktif AS'li hasta ile yaptığı çalışmada, serum sklerostin düzeyinin AS'de kontrol grubuna göre düşük olduğunu ($p: 0.002$), hastalara anti-TNF başlandıktan sonra 6. ve 12. aylarda serum sklerostin düzeyinde progresif olarak artış olduğunu tespit etmişler. Ancak anti-TNF tedavisi altındaki AS hastalarında 12. ayda ölçülen serum sklerostin düzeylerinin kontrol

grubuna göre hala daha düşük olduğu bildirilmiş (p: 0.038). Ayrıca, 12. ayda CRP'si hala yüksek (≥ 5 mg/l) olan 10 hastanın normal CRP düzeyine sahip olan diğerk 20 hastaya göre serum sklerostin düzeyinin daha düşük olduğu vurgulanmış (p: 0.004). Dikkat çekici şekilde inatçı inflamasyonu olan bu 10 hastanın başlangıçta da serum sklerostin düzeylerinin diğerk 20 hastaya göre daha düşük olduğu tespit edilmiş (p: 0.023). Bu durum; daha düşük serum sklerostin düzeyine sahip AS hastalarının anti-TNF tedavisi sonrası 12. ayda yüksek CRP'ye sahip olma riskinin arttığını göstermiştir. Anti-TNF tedavisi altındaki AS hastalarında persistan inflamasyonun varlığı düşük serum sklerostin seviyeleri ile ilişkili olabileceğı düşünölmüş (198). Bu bağlamda, çalışmamızda su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi tedavileri sonrası 12. haftada serum sklerostin düzeyinde elde ettiğimiz artışın istatistiksel olarak anlamlı olmasada önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı güçlü yönleri vardır. Gruplar arasında tedavi öncesinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, kullandıkları ilaçlar, BMİ, BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, MASES, BASMİ, göğüs ekspansiyonu, ASQoL, FSS, toplam PUKİ skoru ve PUKİ alt bileşenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AS'li hastalarda su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizinin etkinliklerini eş zamanlı karşılaştıran ilk çalışmadır. AS'li hastalarda su içi egzersizin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünöyoruz. Takip süresinin 12 hafta olması çalışmanın gücünü arttırmaktadır. Değerlendirme parametrelerinin geniş olması çalışmanın gücünü arttırmaktadır. AS'li hastalarda su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizinin serum sklerostin seviyesi üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; takiplerde medikal tedavi değişikliğine izin verilmesi ve sadece medikal tedavi alan kontrol grubunun olmaması olduğunu düşünöyoruz.

6.SONUÇ

1- Ankilozan spondilitli hastalarda; su içi egzersizi, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi tedavileri ile hastalık aktivitesi, omurga hareketleri, entezit skoru, uyku kalitesi, yorgunluk, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandı ve bu etkiler 12. haftada korundu.

2- Kara egzersizi grubunda, tedavi sonrası ASDAS-CRP’de istatistiksel olarak daha fazla iyileşme saptandı. ASDAS-CRP’de 12.hafta kontrolünde görülen iyileşme; kaplıca ve kara egzersizi gruplarında, su içi egzersizi grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı.

3- Kara egzersizi grubunda, tedavi sonrası FSS’de istatistiksel olarak daha fazla iyileşme saptandı. 12.haftada FSS’deki iyileşme açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

4- Su içi egzersiz grubunda; tedavi sonrası ve 12. haftada göğüs ekspansiyonunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Kaplıca ve kara egzersizi gruplarında göğüs ekspansiyonunda tedavi sonrası ve 12. hafta kontrollerinde başlangıca göre artış görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5- Kaplıca ve su içi egzersizi gruplarında uyku latansı; kara egzersizi grubunda ise uyku süresinde daha iyi sonuçlar elde edildi. Uykunun diğer bileşenleri ve toplam PUKİ skoru üzerine üç grupta benzer etkinlik gösterdi.

6- Su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi gruplarında, 12. haftada serum sklerostin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da benzer bir artış olduğu görüldü.

7- Tedavi sonrası ve 12.haftada serum sklerostin düzeyinde görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

8- Serum sklerostin düzeyi ile göğüs ekspansiyonu arasında pozitif yönde hafif korelasyon; yaş, BMI ve ESH arasında ise negatif yönde hafif korelasyon saptandı.

9- Serum sklerostin düzeyi ile hastalık süresi, BASDAİ, ASDAS-CRP, BASFİ, MASES, BASMİ, ASQoL, PUKİ, FSS ve CRP arasında ilişki saptanmadı.

Amaç: Bu çalışmada, ankilozan spondilitli hastalarda su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizinin hastalık aktivitesi, semptomları, uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve serum sklerostin seviyesi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza; Modifiye Newyork tanı kriterlerine göre AS tanısı alan 60 hasta dahil edildi. Hastalar rastgele su içi egzersizi (20 hasta), kaplıca tedavisi (20 hasta) veya kara egzersizi (20 hasta) grubuna alındı. Su içi egzersizi grubuna; 32-33 °C sıcaklıktaki yüzme havuzunda, fizyoterapist eşliğinde toplam 60 dakika tedavi verildi. Kaplıca grubuna; 38-40 °C derece kaplıca havuzunda, tüm vücut banyosu şeklinde toplam 20 dakika tedavi verildi. Kara egzersizi grubuna; fizyoterapist eşliğinde toplam 60 dakika tedavi verildi. Tüm hastalar 4 hafta süresince, haftada 5 gün, toplam 20 seans ve 5-6 kişilik grup fizyoterapisi şeklinde tedavi aldı. Hastalar tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve 12.haftada değerlendirildi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar) kaydedildi. Hastalık aktivitesi BASDAİ ve ASDAS-CRP ile fonksiyonel durum BASFİ ile, entezit MASES ile, spinal mobilite BASMİ ile, yaşam kalitesini ASQoL ile, uyku kalitesi PUKİ ile, yorgunluk düzeyleri FSS ile değerlendirildi. Tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve 12. haftalarda serum sklerostin düzeyi ölçümü (SunRed marka Human Sklerostin Elisa kiti ile) yapıldı ve sonuçlar ng/dl olarak kaydedildi. İstatistiksel analiz IBM SPSS Version 22 ile yapıldı. P <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında başlangıçta yaş, cinsiyet, hastalık süresi, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, kullandıkları ilaçlar, BMİ, BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, MASES, BASMİ, göğüs ekspansiyonu, ASQoL, FSS, toplam

PUKİ skoru ve PUKİ alt bileşenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Tüm gruplarda tedavi sonrası ve 12.hafta kontrollerinde; BASDAİ, BASFİ, MASES, BASMİ, ASQoL ve toplam PUKİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı ve benzer iyileşme sağlandı ($p < 0.05$). ASDAS-CRP ve FSS’de üç tedavi grubunda da tedavi sonrası ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Kara egzersizi grubunda, tedavi sonrası ASDAS-CRP’de istatistiksel olarak daha fazla iyileşme saptandı. ASDAS-CRP’de 12.hafta kontrolünde görülen iyileşme; kaplıca ve kara egzersizi gruplarında, su içi egzersizi grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı. Kara egzersizi grubunda, tedavi sonrası FSS’de istatistiksel olarak daha fazla iyileşme saptandı. 12.haftada FSS’deki iyileşme açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Su içi egzersiz grubunda; tedavi sonrası ve 12. haftada göğüs ekspansiyonunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Kaplıca ve kara egzersizi gruplarında göğüs ekspansiyonunda tedavi sonrası ve 12.hafta kontrollerinde başlangıca göre artış görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kaplıca ve su içi egzersizi gruplarında uyku latansı; kara egzersizi grubunda ise uyku süresinde daha iyi sonuçlar elde edildi. Uykunun diğer bileşenleri ve toplam PUKİ skoru üzerine üç grupta benzer etkinlik gösterdi. Tedavi sonrası ve 12.haftada serum sklerostin düzeyinde görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum sklerostin düzeyi ile göğüs ekspansiyonu arasında pozitif yönde hafif korelasyon; yaş, BMİ ve ESH arasında ise negatif yönde hafif korelasyon saptandı. Serum sklerostin düzeyi ile hastalık süresi, BASDAİ, ASDAS-CRP, BASFİ, MASES, BASMİ, ASQoL, PUKİ, FSS ve CRP arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Su içi egzersiz, kaplıca tedavisi ve kara egzersizi ile AS’li hastalarda; hastalık aktivitesi, spinal mobilite, entezit, uyku kalitesi, yorgunluk, fonksiyon ve yaşam kalitesinde tedavi sonrası 12.haftaya kadar devam eden istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandı. Su içi egzersiz göğüs ekspansiyonu geliştirmede daha etkili bulundu. Bu çalışma; AS’li hastalarda serum sklerostin düzeyi ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları (kara egzersizi, su içi egzersiz ve

kaplıca tedavisi) arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Üç grupta da, 12. haftada serum sklerostin düzeyinde başlangıca göre benzer bir artış izlendi (bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi). Serum sklerostin düzeyi ile göğüs ekspansiyonu arasında pozitif yönde hafif korelasyon; yaş, BMI ve ESH arasında ise negatif yönde hafif korelasyon saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Spondiloartrit, Su İçi Egzersiz, Kara Egzersizi, Kaplıca Tedavisi, Sklerostin



8. ABSTRACT

THE EFFECTS OF SPA TREATMENT, ACUATIC EXERCISE AND LAND EXERCISE ON DISEASE ACTIVITY, SYMPTOMS, SLEEP QUALITY, QUALITY OF LIFE AND SERUM SCLEROSTIN LEVEL IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Objective: In this study, we aimed to investigate the effects of spa treatment, aquatic exercise and land exercise on disease activity, symptoms, sleep quality, quality of life and serum sclerostin level in patients with ankylosing spondylitis.

Materials and Methods: 60 patients diagnosed with AS according to the Modified New York diagnostic criteria were included in our study. Patients were randomly assigned to aquatic exercise (20 patients), spa treatment (20 patients) or land exercise (20 patients) groups. To aquatic exercise group; A total of 60 minutes of treatment was given in the swimming pool at 32-33°C accompanied by a physiotherapist. To the spa group; In the 38-40°C hot spring pool, a total of 20 minutes of treatment was given as a whole body bath. To the land exercise group; A total of 60 minutes of treatment accompanied by a physiotherapist was given. All patients received treatment for 4 weeks, 5 days a week, a total of 20 sessions and a group form physiotherapy session composed of 5 6 people. Evaluation was made at the beginning of the treatment, at the end of treatment and at the 12th week. The demographic data of the patients (age, gender, body mass index (BMI), education level, smoking and alcohol use, duration of the disease and medicines used) were recorded. Disease activity was evaluated with BASDAI and ASDAS-CRP, functional status with BASFI, enthesitis with MASESS, spinal mobility with BASMI, quality of life with ASQoL, sleep quality with PSQI, fatigue levels with FSS. Serum sclerostin level measurement (with SunRed brand Human

Sclerostin Elisa kit) was performed at the beginning of treatment, at the end of treatment and at 12th weeks, and the results were recorded as ng/dl. Statistical analysis was done with IBM SPSS Version 22. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In terms of age, gender, duration of illness, education level, smoking and alcohol use, medicines used, BMI, BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, MASES, BASMI, chest expansion, ASQoL, FSS, total PSQI score and PSQI subcomponents, there was no statistically significant difference between the groups at the beginning. In the post-treatment and 12th week controls in all groups; Statistically significant and similar improvement was achieved in BASDAI, BASFI, MASES, BASMI, ASQoL and total PSQI scores ($p < 0.05$). There was a statistically significant development in ASDAS-CRP and FSS in all three treatment groups after treatment and at the 12th week. Statistically more improvement was observed in ASDAS-CRP after treatment in the land exercise group. The advancement seen in the 12th week control in ASDAS-CRP was statistically more in the spa and land exercise groups than the aquatic exercise group. Statistically more progress was observed in FSS after treatment in the land exercise group. There was no significant difference between the groups in terms of improvement in FSS at the 12th week. In the aquatic exercise group; Statistically significant enhancement was observed in chest expansion at post-treatment and 12th week. There was an increase in the chest expansion in the spa and land exercise groups after the treatment and at the 12th week controls, but this increase was not statistically significant. Better results were obtained in the sleep latency in the spa and aquatic exercise groups and in the sleep duration in the land exercise group. On the other components of sleep and the total PSQI score, the three groups showed similar efficacy. Changes in serum sclerostin level after treatment and at 12th week were not statistically significant. There was a weak positive correlation between serum sclerostin level and chest expansion, and a weak negative correlation between age, BMI and ESR. There was no correlation

between serum sclerostin level and disease duration, BASDAI, ASDASD-CRP, BASFI, MASES, BASMI, ASQoL, PSQI, FSS and CRP.

Conclusion: A statistically significant improvement in disease activity, spinal mobility, enthesitis, sleep quality, fatigue, function and quality of life continued until 12th week after treatment with aquatic exercise, spa treatment and land exercise. Aquatic exercise was found to be more effective in developing chest expansion. This is the first study to examine the relationship between serum sclerostin level and non-pharmacological treatment approaches (land exercise, in-water exercise and spa treatment) in patients with AS. A similar increase from baseline was observed in serum sclerostin level in the 12th week in all three groups (this increase was not statistically significant). There was a weak positive correlation between serum sclerostin level and chest expansion, and a weak negative correlation between age, BMI and ESR.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Spondyloarthritis, Aquatic Exercise, Land Exercise, Spa Treatment, Sclerostin

1. Longo DL, Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:2563–74.
2. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. 2014;49:128–33.
3. Lories RJ, Haroon N. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*
4. Bodur H, Yurdakul FG, Ataman Ş, Garip Y, Nas K, Ayhan FF, et al. Turkish league against rheumatism consensus report: Recommendations for management of axial spondyloarthritis. *Arch Rheumatol*. 2018;33(1):1–16.
5. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–91.
6. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179–92.
7. Iñiguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2015;82(2):245–55.
8. Appel H, Ruiz-heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered Skeletal Expression of Sclerostin and Its Link to Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. 2009;60(11):3257–62.
9. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84.
10. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. 2010;0–5.
11. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):631–42.
12. 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):61–6.
13. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Original article Global prevalence of ankylosing spondylitis. 2014;(December 2013):650–7.
14. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of Axial Spondylarthritis in the United States: Estimates From a Cross-Sectional Survey. *Arthritis Care Res*. 2012;64(6):905–10.
15. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: Results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*
16. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2):305–9.

17. Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):110–8.
18. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, Michael O’Fallon W, Joseph Melton L. Ankylosing spondylitis in rochester, minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1992;35(12):1476–82.
19. Reveille JD. Recent studies on the genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):340–8.
20. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1823–8.
21. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):1–10.
22. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):1–5.
23. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis - Beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):296–304.
24. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known topical collection on seronegative arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(10).
25. Rahman P. Genetics of ankylosing spondylitis: An update. Vol. 9, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2007. p. 383–9.
26. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019;7(1).
27. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):601–9.
28. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(10).
29. Vecellio M, Cortes A, Roberts AR, Ellis J, Cohen CJ, Knight JC, et al. Evidence for a second ankylosing spondylitis-associated RUNX3 regulatory polymorphism. *RMD Open*. 2018;4(1):1–10.
30. Evans DM, A Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*. 2011;43(8):761–7.
31. Costantino F, Breban M, Garchon HJ. Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2018;9(December):2933.
32. Chen L, Ridley A, Hammitzsch A, Al-Mossawi MH, Bunting H, Georgiadis D, et al. Silencing or inhibition of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) suppresses free heavy chain expression and Th17 responses in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):916–23.
33. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1020–5.
34. Gaffen SL, Jain R, Garg A V., Cua DJ. IL-23-IL-17 immune axis: Discovery, Mechanistic Understanding, and Clinical Testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585.

35. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
36. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019;79(4):433–43.
37. Fielder M, Pirt SJ, Tarpey I, Wilson C, Cunningham P, Ettelaie C, et al. Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of *Klebsiella pneumoniae*. *FEBS Lett*. 1995;369(2–3):243–8.
38. Zhang L, Zhang YJ, Chen J, Huang XL, Fang GS, Yang LJ, et al. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: A systematic review. *Microb Pathog*. 2018;117(September 2017):49–54.
39. Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7:290–8.
40. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(4):400–5.
41. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649(March):217–34.
42. Kaya T. Ankilozan Spondilitte Etiyoloji ve Patogenez. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. p. 575–96.
43. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
44. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb [cited 2020 Mar 26];57(2):85–9.
45. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218–27.
46. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83.
47. 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.
48. Reveille J. Ankilozan spondilitin klinik özellikleri. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Romatoloji*. 4th ed. Ankara: Rotatıp; 2011. p. 1109–14.
49. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. The clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Rhumatol-Rev Int Rhumatol*. 1976;6(5):445–9.
50. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back

- pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569–78.
51. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784–8.
 52. Solmaz D, Sarı İ, Akar S, Çetin P, Birlik M, Önen F, et al. Hip involvement and its predicting factors in Turkish ankylosing spondylitis: a single center experience. *RAED Derg.* 2015;7(1):1–5.
 53. Sjöf van der L, Brown M, Kenna T, Maksymowych W, Robinson P. Ankylosing Spondylitis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia,: Elsevier; 2017. p. 1256–79.
 54. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):357–68.
 55. Wysham KD, Gensler LS. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JOSEF S, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2019. p. 1002–8.
 56. Karagöz A. Spondiloartritlerin Ortak Özellikleri, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. p. 541–54.
 57. Bridgewood C, Sharif K, Sherlock J, Watad A, McGonagle D. Interleukin-23 pathway at the enthesis: The emerging story of enthesitis in spondyloarthropathy. *Immunol Rev.* 2020;294(1):27–47.
 58. Bacchiaga ABS, Balbi GGM, Ochtrop MLG, de Andrade FA, Levy RA, Baraliakos X. Ocular involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(12):2060–7.
 59. Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Godoy F, Morado C, et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol.* 2000 Sep [cited 2020 Mar 26];27(9):2198–202.
 60. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):487–505.
 61. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Miserocchi E, Favalli EG. The management of acute anterior uveitis complicating spondyloarthritis: Present and future. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
 62. Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Ciccia F. Gut inflammation in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):863–76.
 63. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):141–53.
 64. Knight R, Callewaert C, Marotz C, Hyde ER, Debelius JW, McDonald D, et al. The Microbiome and Human Biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017;18(1):65–86.
 65. Martínez-González O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gómez-Magán JC, Salvatierra-Ríos D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol.* 1994 Jul [cited

- 2020 Mar 27];33(7):644–7.
66. Macpherson AJ, De Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. Vol. 17, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 508–17.
 67. Montoya J, Matta NB, Suchon P, Guzian MC, Lambert NC, Mattei JP, et al. Patients with Ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: A case-control retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):879–82.
 68. Terenzi R, Monti S, Tesei G, Carli L, Monti S, Tesei G, et al. Review One year in review 2017 : spondyloarthritis. 2017;1–14.
 69. Van Der Valk FM, Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Strang AC, Nederveen AJ, Verberne HJ, et al. Increased arterial wall inflammation in patients with ankylosing spondylitis is reduced by statin therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct 1;75(10):1848–51.
 70. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: Results of a population-based study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):885–92.
 71. Fu J, Wu M, Liang Y, Song K, Ni M, Zhang Y, et al. Differences in cardiovascular manifestations between ankylosing spondylitis patients with and without kyphosis. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug 1 [cited 2020 Mar 27];35(8):2003–8.
 72. Avram C, Drăgoi RG, Popoviciu H, Drăgoi M, Avram A, Amaricăi E. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug 1 [cited 2020 Mar 27];35(8):2017–22.
 73. Trofimenko IN, Nashatyreva MS, Chernyak BA. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):97–102.
 74. Lee C-C, Lee S-H, Chang I-J, Lu T-C, Yuan A, Chang T-A, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec [cited 2020 Mar 30];44(12):1538–41.
 75. Solak O, Fidan F, Dündar U, Türel A, Ayçiçek A, Kavuncu V, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr [cited 2020 Mar 30];48(4):433–5.
 76. Mercieca C, Van Der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. Vol. 16, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2014. p. 1–10.
 77. Dönmez S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Aydoğdu E, Inman R. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2013 Jul [cited 2020 Mar 30];33(7):1725–9.
 78. Jakobsen AK, Jacobsson LTH, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is nephrolithiasis an unrecognized extra-articular manifestation in ankylosing spondylitis? A prospective population-based Swedish national cohort study with matched general population comparator subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 25 [cited 2020 Mar 30];9(11):e113602.
 79. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors.

- Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 1833–52.
80. Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):765–77.
 81. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Vol. 25, *Current Opinion in Rheumatology*. 2013 [cited 2020 Mar 30]. p. 509–16.
 82. Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*. 2017 Aug 1;101(2):182–92.
 83. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):1–6.
 84. Nigil Haroon N, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct 1 [cited 2020 Mar 30];44(2):155–61.
 85. Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitin Klinik ve Laboratuvar Bulguları. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. p. 583–96.
 86. Lopez-Medina C, Schiotis RE, Font-Ugalde P, Castro-Villegas MC, Calvo-Gutierrez J, Ortega-Castro R, et al. Assessment of fatigue in spondyloarthritis and its association with disease activity. *J Rheumatol*. 2016;43(4):751–7.
 87. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol*. 1996 Mar [cited 2020 Mar 31];23(3):487–90.
 88. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte siniflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg*. 2005;51(SUPPL. B):44–50.
 89. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2018;45(2):271–87.
 90. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van Der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127–32.
 91. Elyan M, Khan MA. The Journal of Rheumatology Diagnosing ankylosing spondylitis. 2006;78.
 92. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):135–45.
 93. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1753–62.
 94. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, Van Der Heijde D, D’Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327–39.
 95. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*.

- 2009;68(SUPPL. 2).
96. Gamze K, Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu. In: Oğuz H, editor. Tıbbi Rehabilitasyon. 3rd ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 871–84.
 97. 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. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):809–16.
 98. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388–98.
 99. Ramiro S, Landewé R, Van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A longitudinal analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):1–8.
 100. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):229–38.
 101. O’Dwyer T, O’Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: A systematic review. *Rheumatol Int*. 2014;34(7):887–902.
 102. Zão A, Cantista P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1979–90.
 103. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1).
 104. Dündar Ü. Akuatik Rehabilitasyon. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 913917.
 105. Dursun H. Tedavi Edici Egzersizler. In: Oğuz H, editor. Tıbbi Rehabilitasyon. 3rd ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 319–50.
 106. Becker BE. Aquatic Therapy: Scientific Foundations and Clinical Rehabilitation Applications. *PM R*. 2009;1(9):859–72.
 107. Ward MM, Deodhar A. Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic AxialNo Title. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):282–98.
 108. Karagülle ZM. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi, Peloidoterapi, Hidroterapi. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 897–911.
 109. Hayta E, Hizmetli S. Balneoterapi. In: Oğuz H, editor. Tıbbi Rehabilitasyon. 3rd ed. Istanbul; 2015. p. 201–8.
 110. Yurtkuran M, Ay A, Karakoç Y. Improvement of the clinical outcome in Ankylosing Spondylitis by balneotherapy. *Jt Bone Spine*. 2005;72(4):303–8.
 111. Altan L, Bingöl Ü, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(4):283–9.

112. Danve A, Deodhar A. Treat to Target in Axial Spondyloarthritis: What Are the Issues? *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(5).
113. Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–65.
114. Poddubnyy D, Sieper J. Management of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JOSEF S, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1033–45.
115. Chen J, Liu C. randomized controlled trials . Is Sulfasalazine Effective in Ankylosing Spondylitis ? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2006;33(4).
116. Braun J, Berg R Van Den, Baraliakos X, Boehm H, Dagfi H, Dijkmans B, et al. 2010 update of the ASAS / EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. 2011;896–904.
117. Pm M, Cerqueira M, Aguiar R, Bernardo A, Sepriano A, Águeda A, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update. 2017;209–18.
118. Review AS. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis. 2016;95(11):1–11.
119. Liu X, Xu X, Jiang J, Zhou J, Wang J, Chen D, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis.
120. Cheung PP. Anti-il17A in Axial spondyloarthritis—Where Are We At? 2017;4(January).
121. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Hul E Van, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). 2001;10(5):537–44.
122. Brunkow ME, Gardner JC, Ness J Van, Paepers BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone Dysplasia Sclerosteosis Results from Loss of the SOST Gene Product , a Novel Cystine Knot – Containing Protein. 2001;577–89.
123. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One*. 2011;6(10).
124. Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ, Clinic M. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. 2018;(507):45–50.
125. Antibody M, Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-Dose, Placebo-Controlled, Randomized Study of AMG 785, a Sclerostin Monoclonal Antibody. 2011;26(1):19–26.
126. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, et al. J BMR A Randomized , Double - Blind Phase 2 Clinical Trial of. 2016;30(2):216–24.
127. Article O. Wnt pathway genes in osteoporosis and osteoarthritis : differential expression and genetic association study. 2010;109–18.
128. Mabey T, Honsawek S, Tanavalee A, Wilairatana V, Yuktanandana P. Plasma and synovial fluid sclerostin are inversely associated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *Clin Biochem*. 2014;47(7–8):547–51.

129. Sakellariou GT, Anastasilakis AD, Bisbinas I, Oikonomou D, Gerou S, Polyzos SA, et al. Original article Circulating periostin levels in patients with AS: association with clinical and radiographic variables , inflammatory markers and molecules involved in bone formation. 2015;(October 2014):908–14.
130. Tsui FWL, Tsui HW, Heras F Las, Pritzker KPH, Inman RD. Serum levels of novel noggin and sclerostin-immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis. 2014;1873–9.
131. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: Understanding the disease and management [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research. 2018;7(0):1–11.
132. Ermann J. Pathogenesis of Axial Spondyloarthritis — Sources and Current State of Knowledge. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):193–206.
133. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(1).
134. Maguire S, Sengupta R, O'Shea F. The Future of Axial Spondyloarthritis Treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):357–65.
135. Sharan D, Rajkumar JS. Physiotherapy for Ankylosing Spondylitis: Systematic Review and a Proposed Rehabilitation Protocol. *Curr Rheumatol Rev*. 2016 Nov 3;13(2).
136. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599–613.
137. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Jt Bone Spine*. 2018;85(3):275–84.
138. Benlidayı İC. What are the potential benefits and harms of exercise programs for patients with ankylosing spondylitis? A Cochrane review summary with commentary. *Turkish J Phys Med Rehabil*. 2020;66(1):84–7.
139. Grazio S, Grubišić F, Brnić V. Rehabilitation of patients with spondyloarthritis: A narrative review. *Med Glas*. 2019;16(2):144–56.
140. Fongen C, Halvorsen S, Dagfinrud H. High disease activity is related to low levels of physical activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(12):1719–25.
141. Cozzi F, Ciprian L, Carrara M, Galozzi P, Zanatta E, Scanu A, et al. Balneotherapy in chronic inflammatory rheumatic diseases—a narrative review. *Int J Biometeorol*. 2018;62(12):2065–71.
142. Sun W, Tian L, Jiang L, Zhang S, Zhou M, Zhu J, et al. Sclerostin rather than Dickkopf-1 is associated with mSASSS but not with disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):989–95.
143. Basakci Calik B, Gur Kabul E, Taskın H, Telli Atalay O, Bas Aslan U, Tascı M, et al. The efficiency of inspiratory muscle training in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1713–20.

144. Drăgoi RG, Amaricai E, Drăgoi M, Popoviciu H, Avram C. Inspiratory muscle training improves aerobic capacity and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2016;30(4):340–6.
145. Basakci Calik B, Pekesen Kurtca M, Gur Kabul E, Telli Atalay O, Taskin H, Yigit M, et al. Investigation of the effectiveness of aerobic exercise training in individuals with ankylosing spondylitis: Randomized controlled study. *Mod Rheumatol.* 2020;0(0):1–9.
146. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazlı Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than convantional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(4):449–57.
147. Hsieh LF, Wei JCC, Lee HY, Chuang CC, Jiang JS, Chang KC. Aerobic capacity and its correlates in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(5):490–9.
148. Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: Effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):91–7.
149. Masiero S, Poli P, Bonaldo L, Pigatto M, Ramonda R, Lubrano E, et al. Supervised training and home-based rehabilitation in patients with stabilized ankylosing spondylitis on TNF inhibitor treatment: A controlled clinical trial with a 12-month follow-up. *Clin Rehabil.* 2014;28(6):562–72.
150. Liang H, Zhang H, Ji H, Wang C. Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1737–44.
151. Liang H, Xu L, Tian X, Wang S, Liu X, Dai Y, et al. The comparative efficacy of supervised- versus home-based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Med (United States).* 2020;99(8):1–7.
152. Karapolat H, Akkoc Y, Sari É, Eyigor S, Akar S, Kirazli Y, et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: Effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clin Rheumatol.* 2008;27(6):695–700.
153. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil.* 2003;17(6):631–6.
154. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vøllestad N, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: A randomized controlled pilot study. *PLoS One.* 2014;9(9).
155. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, Provan SA, Rollefstad S, Semb AG, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): A multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med.* 2020;54(5):292–7.
156. Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized

- controlled trial. *Rheumatol Int.* 2014;34(11):1505–11.
157. Fernández García R, Sánchez Sánchez LDC, López Rodríguez MDM, Sánchez Granados G. Effects of an exercise and relaxation aquatic program in patients with spondyloarthritis: A randomized trial. *Med Clin (Barc).* 2015 Nov 6;145(9):380–4.
 158. Passalent LA, Soever LJ, Shea FDO, Robert D, Passalent LA, Soever LJ, et al. Exercise in Ankylosing Spondylitis: Discrepancies Between Recommendations and Reality. 2010;37(4).
 159. Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, Gava A, Ramonda R, Punzi L, et al. The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):241–5.
 160. Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, immune system, and stress response: A hormetic strategy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
 161. Aydemir K, Tok F, Peker F, Taskaynatan MA, Ozgul A. The effects of balneotherapy on disease activity, functional status, pulmonary function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Orgao Of da Soc Port Reumatol.* 2010;35:441–6.
 162. Tubergen AVAN, Boonen A, Landewe R. Cost Effectiveness of Combined Spa – Exercise Therapy in Ankylosing Spondylitis. 2002;47(5):459–67.
 163. Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, Ghziouel KB, Bahiri R, Abouqal R. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables , psychological status , and sleep disturbance. 2012;2117–24.
 164. Davies H, Brophy S, Dennis M, Cooksey R, Irvine E, Siebert S. Patient perspectives of managing fatigue in Ankylosing Spondylitis , and views on potential interventions : a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):1. Available from: BMC Musculoskeletal Disorders
 165. Connolly D, Fitzpatrick C, Shea FO. Disease Activity , Occupational Participation , and Quality of Life for Individuals with and without Severe Fatigue in Ankylosing Spondylitis. 2019;2019.
 166. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain MJ, Irvine E, et al. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: Treatment Should Focus on Pain Management. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):361–7.
 167. Dernis Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. 2003;42(12):1523–8.
 168. Martin KR, Bachmair E, Aucott L, Dures E, Emsley R, Gray SR, et al. Protocol for a multicentre randomised controlled parallel-group trial to compare the effectiveness of remotely delivered cognitive-behavioural and graded exercise interventions with usual care alone to lessen the impact of fatigue in inflammatory rheumati. 2019;1–12.
 169. Durmus D, Alayli G, Cil E. Effects of a home-based exercise program on quality of life , fatigue , and depression in patients with ankylosing spondylitis. 2009;673–7.
 170. Bianchi WA, Elias FR, Carneiro S, Bortoluzzo AB, Gon R, Braga A, et al. Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis. 2014;7595(6):980–4.
 171. Rapolien L, Razbadauskas A, Jonas S, Martink A. Stress and Fatigue

- Management Using Balneotherapy in a Short-Time Randomized Controlled Trial. 2016;2016.
172. Yang B, Qin Q, Han L, Lin J, Chen Y. Spa therapy (balneotherapy) relieves mental stress , sleep disorder , and general health problems in sub-healthy people. 2018;261–72.
 173. Dilekçi E. Effect of balneotherapy on pain and fatigue in elderly with knee osteoarthritis receiving physical therapy : a randomized trial. 2019;
 174. Koçyiğit BF, Gür A, Altındağ Ö, Akyol A, Gürsoy S. Comparison of education and balneotherapy efficacy in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized, controlled clinical study. *Agri*. 2016;28(2):72–8.
 175. Jiang Y, Yang M, Lv Q, Qi J, Lin Z, Liao Z, et al. Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):407–14.
 176. Ates A, Dortbas F, Karaaslan Y. FRI0202 The Relationship Between Disease Activity, Functional Index, Sleep Quality, Anxiety, Depression, Fatigue and Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun 1;74(Suppl 2):497.3-498.
 177. Nie A, Wang C, Song Y, Xie X, Yang H, Chen H. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2161–8.
 178. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. 2011;11(9):934–40.
 179. Koltyn KF. Analgesia Following Exercise A Review. 2000;29(2):85–98.
 180. Leverment S, Clarke E, Wadeley A, Sengupta R. spondyloarthritis : a systematic review. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):257–71.
 181. Yang P, Ho K, Chen H, Chien M. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems : a systematic review. *J Physiother*. 2012;58(3):157–63.
 182. Clarke BL, Drake MT. Clinical utility of serum sclerostin measurements. *Bonekey Rep*. 2013;2(JUNE):1–7.
 183. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):373–9.
 184. Luchetti MM, Ciccio F, Avellini C, Benfaremo D, Guggino G, Farinelli A, et al. Sclerostin and antisclerostin antibody serum levels predict the presence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease. *J Rheumatol*. 2018;45(5):630–7.
 185. Frings-Meuthen P, Boehme G, Liphardt AM, Baecker N, Heer M, Rittweger J. Sclerostin and DKK1 levels during 14 and 21 days of bed rest in healthy young men. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(1):45–52.
 186. Spatz JM, Fields EE, Yu EW, Divieti Pajevic P, Boussein ML, Sibonga JD, et al. Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):1736–40.
 187. Battaglini RA, Sudhakar S, Lazzari AA, Garshick E, Zafonte R, Morse LR. Circulating sclerostin is elevated in short-term and reduced in long-

- term SCI. Bone. 2012;51(3):600–5.
188. Kouvelioti R, Kurgan N, Falk B, Ward WE, Josse AR, Klentrou P. Response of sclerostin and bone turnover markers to high intensity interval exercise in young women: Does impact matter? Biomed Res Int. 2018;2018.
 189. Kouvelioti R, LeBlanc P, Falk B, Ward WE, Josse AR, Klentrou P. Effects of High-Intensity Interval Running Versus Cycling on Sclerostin, and Markers of Bone Turnover and Oxidative Stress in Young Men. Calcif Tissue Int. 2019;104(6):582–90.
 190. Gombos GC, Bajsz V, Pék E, Schmidt B, Sió E, Molics B, et al. Direct effects of physical training on markers of bone metabolism and serum sclerostin concentrations in older adults with low bone mass. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17(1):1–8.
 191. Pickering ME, Simon M, Sornay-Rendu E, Chikh K, Carlier MC, Raby AL, et al. Serum Sclerostin Increases After Acute Physical Activity. Calcif Tissue Int. 2017;101(2):170–3.
 192. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U, Motor S, Yuksel R, Yagiz AE, et al. Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. Acta Reumatol Port. 2014;39(2):146–51.
 193. Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, Corrales A, Ubilla B, Mijares V, et al. Implication of osteoprotegerin and sclerostin in axial spondyloarthritis cardiovascular disease: A study of 163 Spanish patients. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(2):302–9.
 194. Yang J, Xu S, Chen M, Yuan Y, Zhang X, Ma Y, et al. Serum Sclerostin and Bone Morphogenetic Protein-2 Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. Calcif Tissue Int. 2019;105(1):37–50.
 195. Gercik O, Solmaz D, Coban E, Iptec BO, Avcioglu G, Bayindir O, et al. Evaluation of serum fibroblast growth factor-23 in patients with axial spondyloarthritis and its association with sclerostin, inflammation, and spinal damage. Rheumatol Int. 2019;39(5):835–40.
 196. Szentpétery Á, Horváth Á, Gulyás K, Pethö Z, Bhattoa HP, Szántó S, et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. Autoimmun Rev. 2017;16(3):313–20.
 197. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Szentpétery Á, Pethö Z, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020;39(1):167–75.
 198. Saad CGS, Ribeiro ACM, Moraes JCB, Takayama L, Goncalves CR, Rodrigues MB, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? Arthritis Res Ther. 2012;14(5):R216.

10. EKLER

EK-1: Tez Değerlendirme Formu

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KAPLICA TEDAVİSİ, SU
İÇİ EGZERSİZİ VE KARA EGZERSİZİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ,
SEMPTOMLARI, UYKU KALİTESİ, YAŞAM KALİTESİ VE SERUM
SKLEROSTİN SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

DEMOGRAFİK VERİLER:

Adı - Soyadı:

Değerlendirme Tarihi:

Yaş (yıl):

Kaçıncı Değerlendirme:

Cinsiyet: Kadın/Erkek

Başlangıç / Tedavi Bitimi / 12.hafta

Vücut ağırlığı (kg):

Boy (m):

Vücut Kitle İndeksi (kg/m²):

Eğitim Düzeyi: İlkokul / Ortaokul / Lise / Lisans / Yüksek Lisans

Sigara Kullanımı: Var / Yok

Alkol Kullanımı: Var / Yok

Hastalık Süresi (yıl):

Kullandığı İlaçlar:	Var	Yok
NSAİD		
Sülfasalazin		
Biyolojik ajan		
İlaç kullanmıyor		

Adres:

Telefon:

BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (BASDAİ)

Gectiğimiz 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 ağrılarımızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



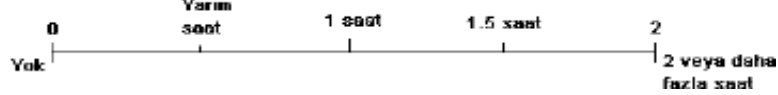
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğumuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



BASDAİ SKORU:

BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKS (BASFİ)

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.

ÖRNEK:



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



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



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



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



5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak



6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak



7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağı tek tek çıkmak



8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (egzersiz, ev işleri, bahçe işleri veya spor yapmak gibi)



10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak



BASFİ SKORU:

ASDAS-CRP

1-TOTAL BEL AĞRISI: Geçen hafta boyunca ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0=Hiç yok, 10=Çok şiddetli

2-PERİFERİK AĞRI / ŞİŞLİK: Geçen hafta boyunca boyun,sırt, bel ve kalçanız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0=Hiç yok, 10=Çok şiddetli

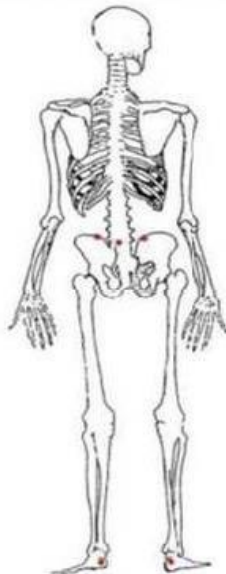
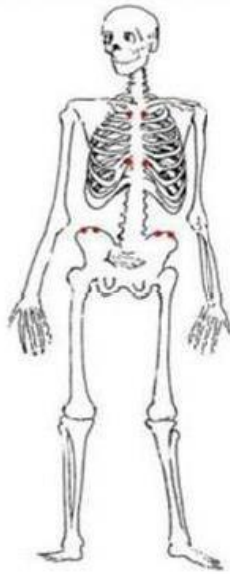
3-SABAH TUTUKLUĞUNUN SÜRESİ: Geçen hafta boyunca uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0=Hiç, 10=2 saat veya daha uzun

4-HASTA GLOBAL: Geçen hafta boyunca romatizmal hastalığınızın aktivitesi ortalama olarak ne kadardı? 0=Hiç aktif değil, 10=Çok aktif

5- CRP (mg/dl):

TOTAL BEL AĞRISI	
PERİFERİK AĞRI / ŞİŞLİK	
SABAH TUTUKLUĞUNUN SÜRESİ	
HASTA GLOBAL	
CRP (mg/dl)	
ASDAS SKORU:	

MAASTRICHT ANKİLOZAN SPONDİLİT ENTEZİT SKORU (MASES)



13 bölge:

- 1. Kostokondral sağ/sol
 - 7. Kostokondral sağ/sol
 - Spina iliaca anterior superior sağ/sol
 - Krista iliaka sağ/sol
 - Spina iliaca posterior sağ/sol
 - L5 Prosesus spinosus
 - Aşil tendon proksimal insersio sağ/sol
- Derecelendirme yok.
Tüm bölgeler 0-1 arası skorlanır.
Toplam skor 0-13 arası.

MASES SKORU:

BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT METROLOJİ İNDEKSİ (BASMİ)

BASMİ-11 YANIT SKALASI

Puan	Lateral fleksiyon (cm)	Tragus-duvar (cm)	Modifiye Shober (cm)	İntermalleolar mesafe (cm)	Servikal rotasyon (°)
0	≥ 20	≤ 10	≤ 7.0	≥ 120	≥ 85
1	18-20	10-12.9	6.4-7.0	110-119.9	76.6-85
2	15.9-17.9	13-15.9	5.7-6.3	100-109.9	68.1-76.5
3	13.8-15.8	16-18.9	5.0-5.6	90-99.9	59.6-68
4	11.7-13.7	19-21.9	4.3-4.9	80-89.9	51.1-59.5
5	9.6-11.6	22-24.9	3.6-4.2	70-79.9	42.6-51
6	7.5-9.5	25-27.9	2.9-3.5	60-69.9	34.1-42.5
7	5.4-7.4	28-30.9	2.2-2.8	50-59.9	25.6-34
8	3.3-5.3	31-33.9	1.5-2.1	40-49.9	17.1-25.5
9	1.2-3.2	34-36.9	0.8-1.4	30-39.9	8.6-17
10	≤ 1.2	≥ 37	≥ 0.7	≤ 30	≤ 8.5

Skor, 5 ölçüm sonucunun ortalamasıdır.

BASMİ PARAMETRELERİ				BASMİ-11 PUANI
1-Tragus-duvar mesafesi(cm)				
2-Modifiye Schober(cm)				
3-Servikal rotasyon(derece)	Sağ:	Sol:	Ortalama:	
4-İntermalleolar mesafe(cm)				
5-Lomber lateral fleksiyon(cm)	Sağ	Sol:	Ortalama:	
TOPLAM BASMİ SKORU				

GÖĞÜS EKSPANSİYONU

	Max İnspirasyon	Max Ekspirasyon	Fark
Göğüs çevresi ölçümü(cm)			

ANKİLOZAN SPONDİLİT YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (ASQoL)

Aşağıda ankilozan spondilit hastaları için oluşturulmuş bazı durumları bulacaksınız. Lütfen bu durumu dikkatle okuyun. Eğer durumunuza uygunsa evet, değilse hayır işaretleyin. Şu anda durumunuza uygun olan yalnız bir cevabı işaretleyin.

	Evet (1)	Hayır (0)
1. Durumum gidebileceğim yerleri sınırlıyor.		
2. Bazen ağlamaklı hissediyorum.		
3. Giyinmekte zorlanıyorum.		
4. Ev işlerini yapabilmek için çaba sarf ediyorum.		
5. Uyumak güç oluyor.		
6. Ailemle / arkadaşlarımla aktivitelere katılamıyorum.		
7. Her zaman yorgunum.		
8. Dinlenmek için durmam gerekiyor.		
9. Dayanılmaz ağrılarım var.		
10. Sabahları hareket etmem uzun zaman alıyor.		
11. Bahçe işlerini yapamıyorum.		
12. Kolayca yoruluyorum.		
13. Sıklıkla sinirlerim bozuluyor.		
14. Ağrı her zaman var.		
15. Kaçmaya ihtiyacım olduğunu hissediyorum.		
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.		
17. Durumum beni hüzünlendiriyor.		
18. İnsanları üzdüğüm için mutsuz oluyorum.		
Toplam Skor		

PITTSBURGH UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ (PUKİ)

Aşağıdaki sorular sizin yalnızca son birkaç aydır yaşadığınız uyku düzeni ve uyku alışkanlıklarınız ile ilgilidir. Cevaplarınız son 1 ay içinde gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen soruları cevaplayınız.

- 1- Geceleri ne zaman yattınız? Son 1 ay,..... saat
- 2- Geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman aldı? Son 1 ay..... dakika
- 3- Sabahları genellikle ne zaman kalktınız? Son 1 ay, ... saat
- 4- Geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir.) Son 1 ay.....saat
- 5- Aşağıdaki soruları belirten uyku problemlerini ne sıklıkta yaşadınız

a)30 dakika içinde uykuya dalamadınız

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

b)Gece yarısı veya sabah erken uyandınız

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

c)Banyo yapmak için kalkmak zorunda kaldınız

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

d)Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

e)Öksürdünüz ve gürültülü bir şekilde horladınız

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

f)Aşırı derecede üşüdünüz

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

g)Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

- | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1.Hiç | 2.Haftada birden az | 3.Haftada bir veya iki kez | 4.Haftada üç veya daha fazla |
|-------|---------------------|----------------------------|------------------------------|

h)Kötü rüya gördünüz

1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
-------	---------------------	----------------------------	------------------------------

i)Ağrı duydunuz

1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
-------	---------------------	----------------------------	------------------------------

Diğer nedenler; Lütfen belirtiniz neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
-------	---------------------	----------------------------	------------------------------

6-Uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?

1.Çok iyi	2.Oldukça iyi	3.Oldukça kötü	4.Çok kötü
-----------	---------------	----------------	------------

7-Uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
-------	---------------------	----------------------------	------------------------------

8-Araba sürerken,yemek yerken veya sosyal aktivite esnasında ne kadara sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
-------	---------------------	----------------------------	------------------------------

9-Bu durum işlerinizi yeter kadara istekle yapmanızda ne derecede problem oluştu mu?

1-Hiç problem oluşturmadı
2-Yalnızca çok az bir problem oluşturdu.
3-Bir dereceye kadar problem oluşturdu.
4-Çok büyük bir problem oluşturdu.

10-Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

1-Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
2-Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var
3-Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
4-Partner aynı yatakta

11-Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığını sorun?**a) Gürültülü horlama**

1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
-------	---------------------	----------------------------	------------------------------

b)Uykuda iken nefes alıp verme esnasında uzun aralıklar			
1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama			
1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık			
1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla
e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarımız; Lütfen belirtiniz.			
1.Hiç	2.Haftada birden az	3.Haftada bir veya iki kez	4.Haftada üç veya daha fazla

YORGUNLUK ŞİDDET SKALASI (FSS)

	Kesinlikle katılmıyorum				Kesinlikle Katılıyorum			
1- Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta	1	2	3	4	5	6	7	
2-Egzersiz beni yoruyor	1	2	3	4	5	6	7	
3-Çok kolay yoruluyorum	1	2	3	4	5	6	7	
4-Yorgunluk fiziksel fonksiyonlarıma mani oluyor	1	2	3	4	5	6	7	
5-Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta	1	2	3	4	5	6	7	
6-Yorgunluk sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte	1	2	3	4	5	6	7	
7-Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7	
8-Yorgunluk beni engelleyen 3 şikayetimden biri halinde	1	2	3	4	5	6	7	
9-Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7	

FSS SKORU:

**TEDAVİ ÖNCESİ, TEDAVİ SONRASI VE 12. HAFTA SERUM
SKLEROSTİN DÜZEYİ**

	BAŞLANGIÇ	TEDAVİ BİTİMİ	12.HAFTA
SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİ (ng/ml)			

RUTİN KAN TETKİKLERİ

	BAŞLANGIÇ	TEDAVİ BİTİMİ	12.HAFTA
SEDİMENTASYON(mm/sa)			
CRP (mg/dl)			
BUN (mg/dl)			
KREATİNİN (mg/dl)			
AST (u/l)			
ALT (u/l)			
HGB (g/dL)			
HCT (%)			
WBC (10³/uL)			
PLT (10³/uL)			

