



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA TNF- α GENİNDE
OLASI VARYANTLARIN ANALİZİ VE KLİNİK
PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer KOCAOĞLAN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

MART -2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA TNF- α GENİNDE
OLASI VARYANTLARIN ANALİZİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE
OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer KOCAOĞLAN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF UT.19.06 proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAY SAYFASI

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

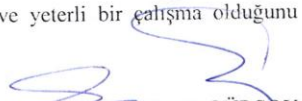
ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA TNF- α GENİNDE
OLASIVARYANTLARIN ANALİZİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Hacer KOCAOĞLAN
30/03/2020

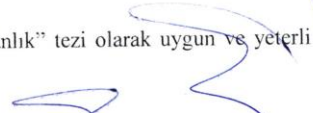
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Savaş GÜRİSOY
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


Prof. Dr. Savaş GÜRİSOY
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.Prof. Dr. Savaş GÜRİSOY
- 2.Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ
- 3.Prof.Dr.VedatNACİTARHAN



I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bu tezin planlanmasında ve yazımında büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan değerli hocam Prof. Dr. Savaş GÜRSOY' a gösterdiği hoşgörü ve sabır için teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her zaman destekleyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ali GÜR'e, Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ'a Doç. Dr. Ali AYDENİZ' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca öncesinde kıdemli asistan, sonrasında da öğretim üyesi olarak bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer Dr. Öğr. Üye. Mazlum Serdar AKALTUN'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Ayrıca genetik çalışmalarında bize yardımcı olan Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen, en büyük destekçilerim olan aileme teşekkürü borç bilirim.

Hacer KOCAOĞLAN

Gaziantep 2020

II.İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ÖNSÖZ..... | I |
| İÇİNDEKİLER..... | II |
| ÖZET..... | IV |
| ABSTRACT..... | VI |
| KISALTMALAR..... | VIII |
| TABLO LİSTESİ..... | X |
| RESİM LİSTESİ | XI |
| GRAFİK LİSTESİ..... | XII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Ankilozan Spondilit | 2 |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe..... | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.3. Etyoloji..... | 3 |
| 2.1.3.1. Genetik..... | 4 |
| 2.1.3.2. Hormonal Nedenler..... | 5 |
| 2.1.3.3. Enfeksiyonlar..... | 5 |
| 2.1.3.4. Sigara..... | 6 |
| 2.1.4. Patogenez..... | 6 |
| 2.1.5. Klinik Bulgular..... | 6 |
| 2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları..... | 6 |
| 2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular..... | 8 |
| 2.1.6. Fizik Muayene Bulguları..... | 9 |
| 2.1.7. Laboratuvar Bulguları..... | 10 |
| 2.1.8. Görüntüleme..... | 11 |
| 2.1.9. Tanı ve sınıflandırma kriterleri..... | 13 |
| 2.1.10. Tedavi | 16 |
| 2.1.10.1. Farmakolojik olmayan tedaviler..... | 16 |
| 2.1.10.2. Farmakolojik Tedaviler..... | 17 |
| 2.1.10.2.1. Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar..... | 17 |
| 2.1.10.2.2 Kortikosteroidler..... | 17 |

| | |
|---|----|
| 2.1.10.2.3 Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)..... | 17 |
| 2.1.10.2.4. Biyolojik Tedaviler..... | 18 |
| 2.2. TNF- α | 20 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 22 |
| 3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu..... | 22 |
| 3.2. Değerlendirme Kriterleri..... | 23 |
| 3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi..... | 23 |
| 3.2.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi..... | 23 |
| 3.2.3. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi..... | 23 |
| 3.2.4. Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi..... | 24 |
| 3.2.5. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi..... | 24 |
| 3.2.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi..... | 24 |
| 3.2.7. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi..... | 24 |
| 3.2.7.1. TNF- α gen polimorfizminin saptanması..... | 24 |
| 3.2.8. İSTATİSTİK ANALİZ..... | 26 |
| 4.BULGULAR | 27 |
| 5.TARTIŞMA..... | 32 |
| 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 35 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 36 |

III.ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA TNF- α GENİNDE OLASI VARYANTLARIN ANALİZİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Hacer KOCAOĞLAN
Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
Mart - 2020

Amaç: Ankilozan spondilitin toplumda sık görülmesi, tedavisinde Anti-TNF ilaçların kullanılması ve TNF- α 'nın hastalık patogenezinde etkili olması nedeniyle, bu hastalarda TNF- α genlerinin (promoter bölgesinde yer alan -238, -308 nükleotit bölgeleri) analizini, olası gen varyantlarını saptamayı ve klinik parametrelerle olası ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı/ Romatoloji polikliniğine başvuran 121 AS ve 103 sağlıklı kan vericisi dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri sorgulanıp, kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda PCR-RFLP yöntemi ile TNF- α promoter bölgesinde yer alan -238 ve -308 gen polimorfizmi araştırıldı. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI), gece ve gündüz Vizüel Analog Skalası (VAS) ve Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL) skorları hesaplanıp kaydedildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı farklılık saptanmamış olup, cinsiyet ve yaş bakımından gruplar benzer dağılıyordu. Çalışma popülasyonumuzdaki hasta ve kontrol grupları genotip ve allel farklılıkları açısından karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve allel karşılaştırmasında, farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Hasta grubundaki bireylerin TNF- α -238. bölgesi genotiplerinin klinik parametrelerle olan ilişkisi karşılaştırıldı. Genotip ile klinik parametreler arasında anlamlı farklılık

saptanmadı. Hasta grubundaki bireylerin TNF- α -308. bölgesi genotiplerinin klinik parametrelerle olan ilişkisi karşılaştırıldı. Genotip ile klinik parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımlarına göre klinik parametreler ile olan ilişkisi incelendiğinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grupları genotip ve allel bakımından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. AS hastalarında TNF- α -238 ve -308 promotor bölgesi genotiplerinin klinik parametrelerle arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, TNF- α geni, Polimorfizm

IV.ABSTRACT

ANALYSIS OF POTENTIAL VARIANTS IN THE TNF- α GENE IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICAL PARAMETERS

Dr. Hacer KOCAOĞLAN

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor : Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

March-2020

Objective: Ankylosing spondylitis is common in the community and Anti-TNF drugs are used in its treatment. In addition, TNF- α is effective in AS pathogenesis. For these reasons, we aimed to analyze TNF- α genes (-238, -308 nucleotide regions located in the promoter region) in AS patients, to identify possible gene variants and to examine their possible relationship with clinical parameters.

Material and Method: 121 AS and 103 healthy blood donors who applied to Gaziantep University Physical Medicine and Rehabilitation Department / Rheumatology outpatient clinic were included in our study. The clinical and demographic characteristics of the patients were questioned and recorded. In the patient and control groups, the -238 and -308 gene polymorphisms in the TNF- α promoter region were investigated by PCR-RFLP method. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index (BASRI), Night and Day Visual Analogue Scale (VAS) Quality Scale (ASQoL) scores were calculated and recorded.

Results: There were no significant differences between the patient and control groups in terms of gender and age, and the groups were similarly distributed in terms of gender and age. In our study, the patient and control groups were compared genotype and allele differences. In statistical analysis, no statistically significant difference were found between the patient and control groups in terms of allele and genotype. The relationships between genotypes of the TNF- α 238th region of the individuals in the patient group with clinical parameters were compared. There were no significant differences between genotype and clinical parameters. The relationships between

genotypes of the TNF- α 308th region of individuals in the patient group with clinical parameters were compared. There were no significant difference between genotype and clinical parameters. Relationships of individuals in the patient group with clinical parameters according to gender distribution were compared, the difference was not found statistically significant.

Conclusion: In our study; the patient and control groups were compared in terms of genotype and allele, and there were no statistically significant difference between the patient and control groups. Additionally, there were no statistically significant difference between clinical parameters of TNF- α -238 and -308 promoter region genotypes in AS patients.

Keywords: Ankylosing spondylitis, TNF- α gene, Polymorphism

V.KISALTMALAR

ACR : American College of Rheumatology

ANA : Anti-nükleer antikor

Anti-CCP : Anti-siklik sitrölin peptit

AS : Ankilozan spondilit

ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASQoL : Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği

BASDAİ : Bath ankilozan spondilit disease activity index

BASFİ : Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi

BASMI : Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi

BASRI : Bath ankilozan spondilit radyoloji indeksi

CRP : C-Reaktif protein

DMARD : Disease-modifying antirheumatic drug

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR : Eurapean League Against Rheumatism

ESSG: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu

HLA : Human lökosit antijeni

IFN: İnterferon

IgA : İmmün globülin A

İBA : İnflamatuar bel ağrısı

MASES: Maastricht AS Entesit Skoru

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

Mtx : Metoreksat

NIK: NF-kB-inducing kinase

NSAİİ : Non-steroid anti inflamatuar ilaç

PCR-RFLP:Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

RA : Romatoid artrit

RF : Romatoid faktör

RIP: Receptor-interacting protein

SİE : Sakroiliak eklem

SLZ : Sülfasalazin

SpA : Spondiloartropati

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

TRADD: TNFR-associated death domain

TRAF2: TNF-associated factor2

USG : Ultrasonografi

VAS : Vizüel analog skala

VKİ : Vücut kitle indeksi



VI.TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MHC dışı AS ile ilişkili genler ve olası mekanizmalar

Tablo 2. Modifiye New York Kriterleri'ndeki sakroileitin radyografik olarak derecelendirmesi

Tablo 3. Modifiye New York Tanı Kriterleri

Tablo 4: ASAS Aksiyel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri (2009)

Tablo 5. ASAS Periferel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri (2009)

Tablo 6. AS'de Anti-TNF ilaç Kullanımında ASAS Önerileri

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo8. Hasta ve kontrol gruplarının genotip farklılıkları açısından karşılaştırılması

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının allel farklılıkları açısından karşılaştırılması

Tablo 10. Gen 238'in hasta grubundaki genotipleri ile klinik parametrelerle olan ilişkisi

Tablo 11. Gen 308'in hasta grubundaki genotipleri ile klinik parametrelerle olan ilişkisi

Tablo 12. Cinsiyete göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. TNF- α 'nın reseptörleri ile hücre içi etki mekanizması

Resim 2. TNF - α -308 promotor fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi
örnek sonucu

Resim 3. TNF - α -238 promotor rs361525 fonksiyonel varyantının PCR-RFLP
analizi örnek sonucu

1.GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS), ortak genetik (HLA B-27), klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklere sahip spondiloartropati (SpA) grubunda yer alan inflamatuvar, kronik, sistemik bir hastalıktır(1). Klinik olarak sakroiliak eklemi ve omurgayı tutan, periferik eklemlerden ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde asimetrik artritlere neden olan, eklem dışı organ tutulumu da yapabilen sistemik heterojen bir hastalıktır(2). AS' nin temel klinik özelliği inflamatuvar bel ağrısıdır.

AS nin etyolojisi belli olmayıp genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir(4).

HLA B-27 pozitifliği AS tanısını destekleyebilir. Sağlıklı bazı bireylerde HLA B-27 pozitif olabildiği gibi, HLA B-27 pozitif olan bireylerin hepsinde hastalık gelişmeyebilir. Bu nedenle hastalık tanısında, izleminde ve prognoz belirlenmesinde yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır(5). AS de genetik olarak HLA B-27 varlığının yanı sıra Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) ve Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1 (ERAP 1) genleri de hastalıkla ilişkili bulunmuştur(6).

AS tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Farmakolojik tedaviler esas olarak steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), DMARD'lar ve biyolojik ajanlardır. Bunlar arasında anti tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ilaçlar sıklıkla kullanılmış olsa da günümüzde proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan interlökin IL-17 yolağının AS patogenezinde önemi anlaşıldığından bu yolağı hedef alan tedavi yöntemleri de bulunmaktadır(7).

TNF- α ; hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda sakroiliak eklem biyopsilerinde artmış TNF- α m-RNA salınımı saptanmıştır. Anti-TNF- α tedavisinden altı hafta sonra, inflamatuvar lezyonlarda iyileşmeler spinal inflamasyonda gerilemeler olduğu bildirilmiştir(8).

Ankilozan spondilitin toplumda sık görülmesi, tedavisinde Anti-TNF ilaçların kullanılması nedeniyle, bu hastalarda TNF- α genlerinin (promoter bölgesinde yer alan -238, -308 nükleotit bölgeleri) analizini, olası gen varyantlarını saptamayı ve klinik parametrelerle olası ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ankilozan Spondilit(AS)

Spondiloartropatiler (SpA), ortak genetik ve klinik özellikleri olan, aksiyel omurga ve büyük eklem tutulumu ile seyreden bir grup hastalığı içeren seronegatif artritlerdir. AS, bu grupta yer alan hastalıkların prototipidir. Bu grupta yer alan diğer hastalıklar psöriatik artrit, reaktif artrit, enteropatik artrit ve sınıflandırılmamış spondiloartropatidir(9). Spondiloartropati grubundaki hastalıkların ortak özellikleri; ailesel geçiş, sakroileit, spondilit, alt ekstremitte ağırlıklı asimetrik artrit ve üveit gibi eklem dışı bulguların varlığıdır(10). Bu hastalarda romatoid faktör (RF) ve Anti Nükleer Antikor(ANA) negatifliği, subkutan nodül yokluğu bilinmektedir.

Ankilozan Spondilit(AS); Yunanca köprüleşmiş, bükülmüş anlamına gelen “ankylos” ve spinal omurlardaki inflamasyon anlamına gelen “spondilit” kelimelerinden oluşmaktadır. AS; kemik erozyonuna, yeni kemik formasyonuna ve omurgada ankiloza yol açabilen bir hastalıktır. Hastalığın tipik kas-iskelet sistemi bulguları arasında periferik artrit ve entezit; eklem dışı bulguları arasında gastrointestinal, pulmoner, renal, kardiyak problemler ile anterior üveit görülebilir(12).

AS hastalığının başlangıç yaşı genellikle geç adolesan ve erken erişkinlik dönemidir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Hastaların büyük bir kısmında semptomlar genellikle 20-30 yaşlarında başlar ve sadece %5 hastanın semptomları 45 yaşından sonra başlamaktadır. Hastalığın radyografik bulgularının geç dönemde ortaya çıkması ve klinik bulguların özgüllüğünün düşük olması tanıda gecikmeye sebep olur(13).

Hastalığın seyri bireysel farklılık göstermekle birlikte remisyon ve alevlenme dönemleri olabilir, tedavi edilmezse önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir.

2.1.1. Tarihçe

AS'nin insanlığı antik çağlardan beri etkilediği bilinmektedir. Hastalığın ilk tanımlaması 1559 yılında Realdo Colombo'nun 'De Re Anatomica' isimli kitabında

yapılmıştır. İrlanda'lı hekim Bernard Connor 1695'te; AS'nin tipik iskelet bulgularını ilk kez tanımlamıştır(15).

AS ile ilgili birçok tanımlama 1800'lü yıllardan sonra yapılmıştır. Günümüze en büyük katkı Von Bechterew'in tanımlamasıyla olmuştur(16). AS; Almanya'da Bechterew hastalığı olarak da adlandırılmaktadır. Hastalığın radyografik bulguları (sakroileit, sindesmofit) 1930'lardan sonra gösterilmiştir(17).

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından 1991 yılında andiferansiye spondiloartropati (uSpA) eklenerek SpA grubu modifiye edilmiştir(18).

2.1.2 Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit sıklıkla genç erişkin hastalığıdır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Hastalık çoğunlukla 20-30 yaş arasında başlar. Hastaların yaklaşık %80'inde semptomlar otuzlu yaşlardan önce görülür(19). Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre AS prevalansı %0.49 ve kadın/erkek oranı 0.82/1 olarak saptanmıştır(20). Avrupa verilerine göre, genel olarak AS prevalansı %0.1-1.4 arasındadır (13). AS erkeklerde daha ağır seyreder. Kadınlarda ise tanı gecikmesi daha fazla görülür(21). Kadınlarda fibromiyalji sendromu olarak tanımlanan yaygın ağrının daha sık görülmesi bu gecikmeye yol açabilmektedir.

2.1.3. Etyoloji

Ankilozan spondilitin etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, immünolojik faktörler, enfeksiyöz ajanlar ve hormonal nedenlerin etyoloji üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Ankilozan spondilitin genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir(22).

2.1.3.1. Genetik

AS etyolojisinde bilinen en önemli predispozan faktör HLA-B27 pozitifliği olmasına karşın farklı genlerin de etkili olduğu gösterilmiştir(13). HLA-B27, genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur(23). HLA-B27'nin bazı alt tipleri hastalık ile ilişkili

değildir. AS gelişimi ile ilişkili olan alt tipler B*2705, B*2702 ve B*2704 iken, B*2706 ve B*2709 AS için koruyucu allel olabileceği düşünülmektedir(1). HLA-B27 klas I antijenidir ve yapısında MHC tarafından kodlanan bir alfa zinciri ile beta-2 mikroglobulin vardır. HLA-B27'nin görevi, hücre içi proteinlerin yıkımı sonucu açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. Bazı sitokinlerin AS etyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bunlardan bazıları interlökin IL-1, IL-17, IL-23'tür. AS'li hastalarda yapılan gen çalışmasında AS ile ilişkili Th-17 yolağında yer alan genlerin normalden fazla temsil edildiği ve özellikle IL-23'ün önemli bir rolü olduğu saptanmıştır(24). Th17 hücreleri, IL-6, IL-22, IL-26, interferon (IFN) ve TNF- α gibi diğer proinflamatuvar sitokinler ile birlikte IL-17 üreten Th1 ve Th2 hücrelerinden gelişimsel açıdan farklı olan T yardımcı hücrelerinin bir alt kümesidir(25). Bunlardan IL-17 alt grupları A/F ve IL-26, Th17 yanıtına en özgül olarak kabul edilir(26). IL-17'nin, T hücre 2 aktivitesini güçlendirdiği ve proinflamatuvar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokinler gibi) üretmek için fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerini uyardığı gösterilmiştir Gen çalışmalarına ek olarak AS'li hastalarda subkondral kemik iliğindeki IL-23 pozitif hücrelerin görülme sıklığı, kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş, ek olarak serum IL-17 ve IL-23 düzeylerinde artış ve sinovyal sıvıdaki artmış IL-23 konsantrasyonları gösterilmiştir(27).

AS gelişiminde risk taşıdığı düşünülen genlerin, lokusları ve olası mekanizmaları Tablo 1' de gösterilmiştir(28).

Tablo1: MHC dışı AS ile ilişkili genler ve olası mekanizmalar

| Gen | Lokus | Kesin/olası | Mekanizma |
|----------------|-------|-------------|---|
| HLA-B27 | 6p21 | Kesin | HLA-B27 molekülünün endoplazmik retikulumda hatalı katlanması ile immün sistemde aktivasyon olması, artritogenik peptitlerin HLA-B27 molekülüne bağlanarak immün sistemi uyarır |
| ERAP1 | 5q15 | Kesin | MHC-1'e sunumdan önce peptid düzenlenmesini etkiler |
| IL23R | 1p31 | Kesin | Th17 aktivasyonuna/farklılaşmasına yardım eder |
| | 2p15 | Kesin | Bilinmiyor |
| IL1R2 | 2q11 | Olası | IL-1 sitokin yanıtını etkiler |
| ANTXR2 | 4q21 | Olası | Bilinmiyor |
| TRADD | 16q22 | Olası | TNF sinyalini etkiler |
| TNFSF15 | 9q32 | Olası | Th17 aktivasyonuna/farklılaşmasına yardım eder |
| CARD9 | 9q34 | Olası | Th17 lenfosit aktivasyonu/farklılaşmasında IL-12p19 salgısı üzerindeki etkilerle |
| TNFR1 | 12p13 | Olası | TNF sinyalini etkiler, Th17 farklılaşmasına yardım eder |

2.1.3.2. Hormonal Nedenler

AS, erkeklerde kadınlardan fazla görülmektedir. Bu farkın sebebi hormonların immün sistem üzerine etkisi ile açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada serum testosteron ve androstenedione düzeyleri AS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Yine aynı çalışmada 17 β -östradiol ve progesteron inhibisyonu hastalık patogenezi ile ilişkilendirilmiştir(29).

Ankilozan spondilitte hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın normal olduğu, ancak sirkadiyen ritmin bozulduğu saptanmıştır(30).

2.1.3.3. Enfeksiyonlar

HLA-B27 ilişkili reaktif artritler ve enterik ürogenital enfeksiyonlar arasındaki

ilişki iyi tanımlanmış olmasına karşın AS'de mikroorganizmaların etkisi çok açık değildir.

2.1.3.4. Sigara

Yapılan çalışmalarda sigaranın radyolojik progresyon ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, ayrıca yaşam kalitesini azalttığı gösterilmiştir(31)

2.1.4. Patogenez

Ankilozan spondilitte sinoviyal eklemler (sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler), entezis bölgeleri, ligamentöz yapılar ve eklem kapsülleri inflamasyondan etkilenir. İnflamasyon ligamentöz yapılarda ve entezis bölgelerinde başlar, bunu yeni kemik oluşumu ile iyileşme izler(32). Sakroileit, AS'nin erken döneminde görülen tipik bulgusudur. Sakroileitin erken dönemlerinde, kemik iliği ödemi, granülasyon dokusu ve sinovit oluşur. AS'de inflamasyon, sekonder yeni kemik oluşumuna neden olur. Dokularda T hücreler ve makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna yol açar ve inflame bölgede TNF- α ve salınımı artar(33). Anulus fibrozus ve çevresindeki ligamanların kemikleşmesi ile oluşan sindesmofitler ise AS'nin geç dönemlerinde görülen tipik bulgusudur. Ayrıca vertebra korpusu köşelerinde oluşan bölgesel kemik erozyonu kareleşmeye yol açar ve sonrasında gelişen skleroz parlak bir görünüme (Romanus lezyonuna) neden olur. "Bambu kamışı" vertebral kolonun tam füzyonuyla oluşan görünüme verilen isimdir.

2.1.5. Klinik Bulgular

AS nin klinik bulguları kas iskelet sistemi tutulumuna bağlı bulgular ve kas iskelet dışı sistem tutulumuna bağlı bulgular olarak ayrılabilir.

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Bulguları

Bel ağrısı

AS de yavaş yavaş başlayıp giderek artan, en az 3 ay boyunca devam eden,

tutukluğun sabah ve istirahat sonrası artan, egzersiz ve hareketle azalan tipte bel ağrısı görülür(29). Ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede bazen sırt ve belde veya uyluğun arka yüzünde olabilir. Kalça ağrısı yer değiştirebilir(34). Hastaların %75 kadarında ilk yakınma sabah tutuluğunun eşlik ettiği bel ağrısıdır.

Periferik eklem tutulumu

AS' nin periferik eklem tutulumu genellikle monoartiküler veya oligoartikülerdir. Sıklıkla asimetrik tutulum şeklindedir. Özellikle alt ekstremitelerde tutulum olur. Hastaların yaklaşık %20' sinde omuz ve kalça eklem tutulumu da vardır. Özellikle kalça tutulumu engellilik nedeni ve kötü prognoz göstergesidir(35). Daha nadir olarak diz ekleminde tekrarlayan efüzyon ve %10 oranında da temporomandibular eklem tutulumu olabilmektedir(36).

Entezit

Entezit; tendon ve ligamentlerin yapışma bölgelerindeki inflamasyona verilen isimdir. Çoğunlukla aşil tendonu, patellar tendon ve plantar fasyada görülür. Aşil tendonu tutulumuna bağlı topuk ağrısı sabahları ilk adımlarda olur, sonrasında azalır. Kostokondral bileşkenin tutulumu restriktif tipte solunum problemi ile sonlanabilir(37).

Ankiloz

AS' de ilerleyen dönemde spinal mobilitede azalma, servikal ve lomber lordoz azalması ve omurgada kifoz artışı görülebilmektedir. Aksiyel inflamasyona bağlı hareket kısıtlılığı gelişir. Sakroiliak ekleminde ankiloz gelişimi ve ligamentlerde ossifikasyon da hareket kısıtlılığı sebepleridir.

Osteoporoz ve Vertebral Kırıklar

AS hastalarının yaklaşık %50' sinde osteoporoz görülmektedir(38). AS' de osteoporozun sebepleri immobilizasyon, sitokinlerin kemik yapımına olumsuz etkisidir. Aktif hastalıkta ve hastalık süresinin uzamasıyla osteoporoz riski artmaktadır(39). Sindesmotiler nedeniyle omurga rijit hale gelmekte ve bu da vertebral kırıklara neden

olabilmektedir. Vertebral kırıklar spinal kord yaralanmasına sebep olabilmektedir(40).

2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular

Sistemik Bulgular

AS' de sistemik bulgular sıklıkla hastalığın başlangıcında görülmektedir. Kilo kaybı, yorgunluk, iştahsızlık, ateş ve yaşam kalitesinde azalma sistemik bulgular arasında sayılabilir(41).

Göz Tutulumu

AS hastalarında kas iskelet dışı en sık bulgu akut anterior üveittir(42). Bazen hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. HLA B-27 pozitifliği olanlarda daha sıktır(43). Genelde tek taraflı tutulum yapmaktadır(44). Üveit sıklıkla tekrarlar ve sonraki ataklarda diğer göz de etkilenebilir. Gözde bulanık görme, sulanma, ağrı ve fotofobi gibi semptomlar olur. Üveit atakları 2-3 ay sürebilir. Genellikle sekel bırakmadan iyileşme eğilimindedir. Tedaviye topikal ajanlarla başlanır, dirençli vakalarda sistemik steroidler verilebilir. Erken tedavi edilen hastalar çoğunlukla 4-8 haftada iyileşir. Nadiren posterior yapışıklık ve glokom gelişmektedir(45). AS' de göz tutulumunun tedavisi asıl hastalığın tedavisi ile birlikte yapılmalıdır.

Kardiyovasküler Tutulum

AS' nin nadir bulgusudur ve ilerleyen hastalıkla ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla asendan aortit, aort dilatasyonu, aort yetmezliği, iletim defektleri, miyokardiyal disfonksiyon ve perikardit gözlenmektedir(32). Kardiyak tutulum çoğu zaman HLA B-27 pozitifliği ile birlikte(46).

Pulmoner Tutulum

Hastaların yaklaşık %1' inde pulmoner tutulum gözlenmektedir. Çoğunlukla hastalık başlangıcından 20 yıl sonra yavaş ilerleyici bilateral apikal fibrozis görülür(47). Kostovertebral eklem tutulumu nedeniyle göğüs ekspansiyonu azalır. Restriktif tipte solunum kısıtlanması görülür.

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Hastaların yaklaşık yüzde 60 ında terminal ileum ve kolonda asemptomatik mukozal lezyonlar görülebilmektedir(48). Ayrıca hastaların yaklaşık %5-10'unda İnflamatuvar Barsak Hastalığı(İBH) görülebilmektedir. Bu oran HLA B-27 pozitifliği olanlarda daha sıktır(49).

Renal Tutulum

Sekonder amiloidoz SpA' lı hastaların %1-3' ünde görülebilmektedir. Ayrıca Ig A nefropatisi ve antiromatizmal ilaçların ve NSAII' lerin kullanımına bağlı nefropati de görülebilmektedir(50). Renal tutulumun en sık formu sekonder amiloidozdur(51).

Nörolojik Sistem Tutulumu

Omurgada instabilite, travma, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar AS hastalarında görülebilmektedir. Vertebral kırıklar servikal bölgede gelişirse kuadripleji tablosu gelişebilir(52). Atlantoaksiyel subluksasyonu %2 oranında görülür ve oksipital ağrı ile kendini gösterir(53). Kauda equina sendromu AS' de nadir olarak görülebilen ancak ciddi geç komplikasyondur(54). Çoğunlukla torakal ve lomber omurgada görülür. Sıklıkla akut başlangıçlıdır. İnflamatuvar bel ağrısının aksine hareketle artıp istirahatle azalan lokalize ağrı ile karakterizedir.

2.1.6. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede; postür değerlendirilmesi, sakroiliak eklem, spinal hareketlilik, entezis varlığı ve periferik eklem muayenesi yapılmalıdır. Hastalarda sakroiliak eklem muayenesinde hassasiyet ve ağrı varlığı araştırılır. Sakroiliak eklemi değerlendirmede kullanılan testler sakroiliak kompresyon, Faber ve Ganslein testleridir.

Servikal omurga daha geç dönemde tutulur. Özellikle ekstensiyonda kısıtlılık meydana gelir. Kısıtlılığı ölçmede oksiput-duvar mesafesi veya tragus-duvar mesafesine bakılır. Ayrıca servikal vertebraların fleksiyon ve rotasyonları da ölçülür.

Lomber lordozda azalma, lomber vertebra hareketlerinde her yöne kısıtlılık vardır. Lomber mobilitiyi değerlendirmede Schober testi, modifiye Schober testi, sağ ve sol lateral fleksiyon ile el parmak zemin uzaklığı ölçümü kullanılır(55).

Kalça tutulumunu değerlendirilmek prognostik açıdan oldukça önemlidir. Kalçanın rotasyonları sırtüstü yatar pozisyonda değerlendirilmelidir. Kalça tutulumunda ilk olarak internal rotasyon etkilenir. Kalça tutulumunu değerlendirmek için intermalleolar mesafe ölçümü yapılır(55).

Kostovertebral eklemlerin tutulumu sonucunda göğüs ekspansiyonunda azalma gözlenir. Değerler yaş ve cinsiyetle değişse de 5cm'nin altı anlamlıdır.

Periferik eklemleri değerlendirirken hassas ve şiş eklem sayısına bakılır. El ve ayak parmaklarında sosis parmak, daktilit varlığı araştırılır.

Entesit muayenesinde; aşıl tendon, plantar fasya, spinöz proçesler iskial tuberosit, büyük trokanter, iliak krista, kostokondral ve manibriosternal bileşke palpe edilmelidir. Entezit değerlendirmesinde Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru(MASES) ölçeği kullanılır(56).

İşlevselliğin değerlendirilmesinde 'Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi' (BASFI) ve Dougados Fonksiyonel İndeksi kullanılır(57). Hastalık aktivitesini değerlendirmede 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru' (BASDAI), spinal hareketliliği değerlendirmede ise 'Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi' (BASMI) kullanılmaktadır(58).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AS' de inflamasyonu değerlendirmede ve hastalığın aktivite takibinde nonspesifik akut faz reaktanlarından 'Eritrosit Sedimentasyon Hızı' (ESH) ve 'C-Reaktif Protein' (CRP) kullanılır(59). CRP yüksekliği hastalık aktivitesini değerlendirmede ESH' den daha değerlidir(60). %75 hastada aktivasyon evrelerinde ESR ve CRP artar ancak bu artış her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir. Alfa 1 antitripsin düzeyi AS'de hastalık aktivitesinde iyi bir belirleyici olabilir(61). Hastalarda serum IgA düzeylerinde hafif orta derecede artış gözlenir. Kompleman düzeyleri normal veya artmış olarak bulunur. Trombosit sayısında hafif artış ve normokrom normositer anemi olabilir. ALP

ve CK' da hafif yükselme olur (62). AS hastalarında RF, CCP ve ANA negatiftir. HLA B-27 antijeni hastaların %90' ında pozitifdir. HLA B-27 pozitifliği klinik olarak AS düşünölen hastalarda tanıyı destekler(63).

2.1.8. Görüntöleme Yöntemleri

Direkt grafi yaygın ve ucuz olması, uygulama tekniğinin çabukluğu AS' den şüphelenilen hastalarda sakroiliak ve omurga tutulumu var olup olmadığının saptanması amacıyla ilk başvuru radyolojik tetkiktir. Omurga ve sakroiliak eklem AS' nin başlıca tutulum yerleri olduğundan tipik radyografik bulgular önem taşımaktadır. AS için pelvis grafisi ile birlikte, anteroposterior ve lateral lomber grafilerin incelenmesi gerekir. AS' de görölen sakroileit genelde çift taraflı simetrik olup hastalığın erken bulgularındandır. Erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondral kemiğinin inflamasyonu nedeniyle eklem aralığında bulanıklaşma ve subkondral kemiğinin rezorbsiyonu ile eklem aralığında reaktif genişleme, zamanla eklem aralığında fibrozis kemik köprüler ve tam kemik ankilozu görülür(64). Sakroileitin radyolojik olarak evrelemesi Modifiye New York Kriterleri' ne göre yapılmaktadır.(Tablo 2)

Tablo 2. Modifiye New York Kriterleri'ndeki sakroileitin radyografik olarak derecelendirmesi

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

AS'de vertebralarda kareleşme tipiktir. Vertebraların ön köşelerindeki bölgesel skleroz, 'parlayan köşeler' ve 'Romanus lezyonları' AS' nin karakteristik bulgularıdır. Spinal ligamentler ve annulus fibrozusun kalsifikasyonu ile vertebraların arasında sindesmofitler oluşur. Bu sindesmofitler genelde bilateral ve simetrik, tutunma yerleri birbirini takip eden vertebraların üst ve alt kenarlarının arasındadır (marjinal sindesmofitler). Hastalık ilerledikçe bambu kamışı ve üçlü ray görünümü ortaya çıkar.

Erken sakroileit tanısında tercih edilecek en iyi görüntüleme yönteminin MRG olduğu düşünülmektedir(65). Aksiyel AS hastalarında MRG sensitivitesi %70, spesifitesi %75 olarak bulunmuştur(66). Direk grafide SİE ve omurgası normal görülen radyografik bulgusu olmayan AS'li hastaların saptanmasında MRG'in daha yararlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların erken dönemde tanı almasına olanak sağlayabilir. MRG' de anatomik yapılar T1 sekansında iyi seçilirken, suya duyarlı olan sekanslarda (T2 yağ baskılı veya STIR) inflamatuvar lezyonlar daha iyi seçilmektedir. MRG' de aktif inflamasyon belirtisi olan kemik iliği ödemi görülür. Vertebral kırıklar, erozyon, ankiloz gibi kemiğe ait patolojilerde Bilgisayarlı Tomografi (BT) daha faydalıdır. Ultrasonografi (USG); periferik eklemleri değerlendirmede ve enteziti saptamada kullanılabilen non-invaziv bir yöntemdir(67).

2.1.9. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

Hastalığın tanısı ve sınıflandırılmasında çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Eski olan ancak halen kullanılan Modifiye New York Kriterleri' nin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir(68). Modifiye New York Kriterleri' ne göre hastalık tanısı almak için sakroileit varlığı gereklidir. Bu da henüz radyografide sakroileiti saptanamayan nonradyografik SpA' lilerin tanıların atlanmasına neden olur(69). Nonradyografik SpA direk grafide sakroileit saptanamayan, ancak MRG ile sakroileit varlığı gösterilen hastaları tanımlar(70).

Tablo 3. Modifiye New York Tanı Kriterleri

| Klinik kriterler | Radyolojik kriterler |
|--|--------------------------------|
| En az üç aydır var olan egzersizle düzelişle istirahatle düzelmeyen bel ağrısı | Evre 2-4 bilateral sakroileit |
| Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı | Evre 3-4 unilateral sakroileit |
| Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması | |
| <u>Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroileit</u> | |

Mevcut tanı kriterlerinin yetersiz olması nedeniyle ASAS tarafından aksiyel ve periferik SpA'yı ayrı değerlendiren ve non radyografik aksiyel SpA'yı da kapsayan yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

Aksiyel SpA ve Periferik SpA için ASAS tanı kriterleri Tablo 4 ve 5'te sırasıyla gösterilmiştir.

Tablo 4: ASAS Aksiyel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri (2009)**3 aydan uzun süredir bel ağrısı olan ve 45 yaşın altındaki hastalarda**

| | | |
|---|--------------|--|
| Görüntüleme de sakroileit + ≥1 SpA bulgusu | Ya da | HLA B-27 pozitifliği + ≥2 SpA bulgusu |
|---|--------------|--|

| SpA BULGULARI | GÖRÜNTÜLEMEDE SAKROİLEİT |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar bel ağrısı | <ul style="list-style-type: none"> • MR'da aktif inflamasyon SpA ile ilgili oldukça fikir vericidir |
| <ul style="list-style-type: none"> • Artrit | <ul style="list-style-type: none"> • Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit |
| <ul style="list-style-type: none"> • Entezit | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Üveit | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Daktilit | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Psöriazis | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Crohn/kolit | |
| <ul style="list-style-type: none"> • NSAİD'lere iyi yanıt | |
| <ul style="list-style-type: none"> • SpA aile öyküsü | |
| <ul style="list-style-type: none"> • HLA-B27 pozitifliği | |
| <ul style="list-style-type: none"> • CRP yüksekliği | |

Tablo 5: ASAS Periferel Spondiloartropati Sınıflandırma Kriterleri (2009)

| Artrit veya entezit veya daktilit | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ek olarak şunlardan biri | Ek olarak şunlardan ikisi |
| • Psöriazis | • Artrit |
| • inflamatuvar barsak hastalığı | • Entezit |
| • Geçirilmiş enfeksiyon | • Daktilit |
| • HLA B-27 pozitifliği | • SpA için pozitif aile öyküsü |
| • Üveit | • Geçmişte inflamatuvar bel ağrısı |
| • Görüntüleme de sakroileit | |

2.1.10. Tedavi

AS'li hastalarda erken tanı, uygun tedavi ve hasta eğitimi önemlidir. Olası komplikasyonların önlenmesinde hastanın tedaviye uyumu önemli rol oynar. Hastaların tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu içerir.

2.1.10.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

AS'de farmakolojik olmayan tedaviler, hasta eğitimini ve düzenli egzersiz programlarını kapsamaktadır.

Hasta; hastalığın seyri, hastalık takibi, tedavide kullanılacak ilaçlar ve bunların yan etkileri, oluşabilecek yapısal deformiteler, egzersizin önemi hakkında eğitilmelidir. Ayrıca sigarayı bırakma konusunda hastalar uyarılmalıdır(71).

AS' li hastaların günün büyük kısmını geçirdikleri çalışma ortamları yeniden düzenlenmelidir. Boyun ve sırtı otururken desteklemeli ve yüzüstü yatmaları tavsiye edilmelidir. Uygun görülen hastalarda yardımcı cihaz kullanımı fonksiyonu arttırmak ve ağrıyı azaltmada faydalı olabilmektedir(72). AS tanısı alan hasta egzersizlere, tedavinin en başından itibaren başlamalı ve yaşam boyu devam etmelidir. Eklem hareket açıklığı, germe, güçlendirme, postür egzersizleri, solunum egzersizleri ve kardiyovasküler kapasiteyi arttırıcı egzersizler en çok önerilenlerdir. Terapistin gözetiminde yapılan

egzersizler ev egzersizlerine göre daha etkili bulunmuştur(73). Hastalar yüzme gibi aktivitelere yönlendirilmeli ve günlük yaşam aktivitelerinin bir parçası haline getirmeleri sağlanmalıdır(74). Hastalara sırtüstü yüzme önerilmelidir. AS'de ayrıca sıcak/soğuk tedavi ajanları, analjezik akımlar, derin ısıtıcılar ve balneoterapi gibi fizyoterapi uygulamalarından yararlanılmaktadır. Balneoterapi AS hastalarında ağrı ve tutukluğun giderilmesinde oldukça etkilidir. Termal, kimyasal ve mekanik etkileri mevcuttur. Haftada 5-6 gün olmak üzere, 2-4 hafta uygulanması önerilir(75). Derin ısıtıcı ajan olan ultrasonun, hastalarda ağrı ve kas spazmını azalttığı gösterilmiştir(72). Ağrıyı azaltmada alçak frekanslı akımlardan TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) kullanılmaktadır.

2.1.10.2. Farmakolojik Tedaviler

2.1.10.2.1. Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar

AS'li hastalarda tedavinin ilk basamağını NSAİİ' ler oluşturur. NSAİİ' ler hastalığı modifiye edici özelliğinden dolayı sadece semptomlar olduğunda değil sürekli kullanılmalıdır(77). NSAİİ' lerin sürekli kullanımı radyografik progresyonu azaltır. En az 2 NSAİİ sırasıyla tolere edilebildiği en yüksek doza kadar yükseltip en az 4 hafta kullanılmalıdır(12). Hala yanıt yoksa NSAİİ yanıtız olarak kabul edilir. NSAİİ verilen hasta renal, kardiovasküler ve gastrointestinal yan etkiler açısından izlenmelidir.

2.1.10.2.2 Kortikosteroidler

AS tedavisinde kortikosteroidlerin kullanım alanı kısıtlıdır. AS' nin aksiyel tutulumunda sistemik kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemektedir. Ancak üveitte veya inatçı periferik artritte kullanılabilir. Ayrıca lokal enjeksiyonlar şeklinde sakroileit, entezit ve periferik artrit varlığında uygulanabilmektedir(79).

2.1.10.2.3 Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Periferik artritli olan hastalarda sülfasalazin (SLZ) etkili olup aksiyel hastalıkta yararı gösterilememiştir. Tedavi dozu günde 2 gramdır fakat dirençli vakalarda günde 3 grama çıkılabilir(80).

Metotreksat (Mtx) ve leflunomid de sülfasalazin gibi periferik artrit üzerine etkilidir fakat bu DMARD' lar da aksiyel tutulum üzerine etkili değildir(81, 82).

2.1.10.2.4. Biyolojik Tedaviler

AS' de en çok kullanılan biyolojik tedaviler anti-TNF' lerdir. Bu ajanlar klinik belirtileri iyileştirmekle kalmayıp fiziksel fonksiyonlarda, günlük yaşam aktivitelerinde, MRG'deki inflamatuvar lezyonlarda iyileşme ve akut faz reaktanlarında düşme sağlamaktadır.

Hastalığın her evresinde anti-TNF tedavisi etkilidir(83, 84). Anti-TNF tedavisi, hastaların çoğunda remisyona sağlamakta ve etkisi yaklaşık 2 hafta içinde başlamaktadır. Tedaviden 12 hafta sonra BASDAI skorunda %50'den fazla veya 2 birim gerileme veya uzman görüşünün tedavinin devamı yönünde olması durumunda anti-TNF tedavisine devam edilir(85). Anti- TNF ilaçlar yapısal deformitelerin oluşmasını engeller(86). Ayrıca Anti-TNF tedavisiyle hastaların semptomlarının baskılanacağı ve MRG bulgularının gerileyeceği düşünülmektedir. GO-RAISE çalışmasında golimumabın MRG ile tespit edilen spinal inflamasyonu azaltıp, hastalık semptom ve bulgularında belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir(87).

AS'de anti-TNF ilaçların başlanması için gereken koşullar ASAS tarafından belirlenmiştir(Tablo.6)

Tablo 6. AS'de Anti-TNF ilaç Kullanımında ASAS Önerileri

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Modifiye NewYork kriterlerine göre kesin AS tanısı |
| <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI\geq4 ve uzman görüşü ile değerlendirme |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dört haftadan uzun süren aktif hastalık varlığı |
| <ul style="list-style-type: none"> • En az 2 farklı NSAİİ'yi tolere edilebilen ve etkin maksimum dozda en az 3 ay kullanılması |
| <ul style="list-style-type: none"> • NSAİİ'ye intolerans veya kontrendikasyon |
| <ul style="list-style-type: none"> • Periferik artrit varlığında en az bir lokal steroid enjeksiyonuna yanıtızsızlık |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aksiyel tutulumda öncesinde DMARD kullanımı şartı gerekmez |
| <ul style="list-style-type: none"> • İnatçı periferik artritli olan hastalarda en az 4 ay sulfasalazin kullanılmalı, 4 aydan önce sulfasalazin kesilmesi toksisite, yan etki veya kontrendikasyon nedeniyle olmalı |

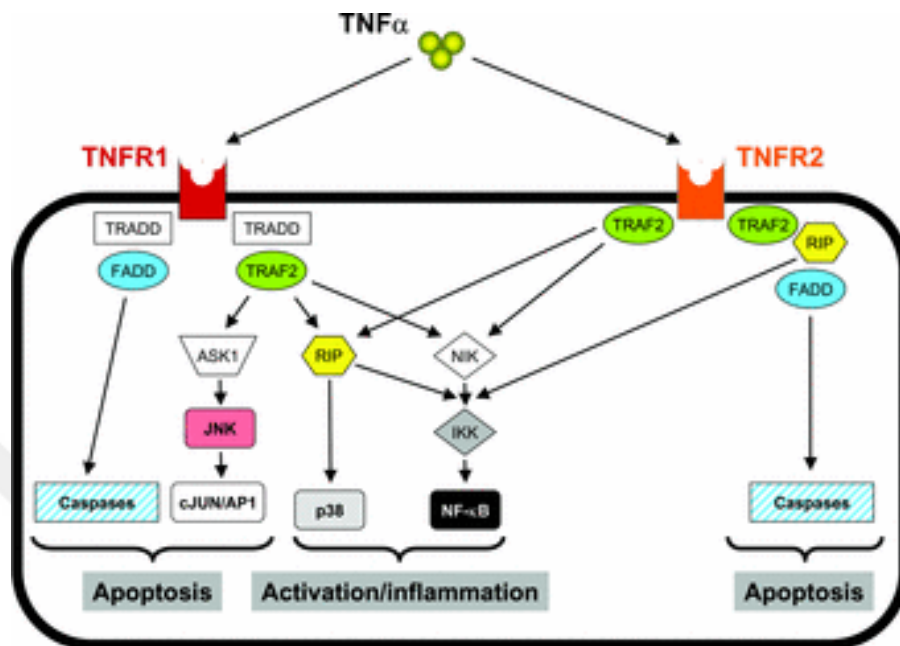
Anti-TNF tedavi alan hastalarda bazı yan etkiler görülebilmektedir. Bunların bazıları ciddi yan etkiler olabildiğinden hastalar izlenmelidir. Görülebilecek başlıca yan etkiler; tüberküloz başta olmak üzere birçok ciddi enfeksiyona yatkınlık, hipersensitivite reaksiyonu, demiyelinizan hastalık, lenfoma, pansitopeni, kalp yetmezliğinde alevlenme ve otoimmünite gelişimidir(88, 89).

2.2. TNF- α

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), 17-70kDa ağırlığında, özellikle monositler ve makrofajlar olmak üzere endotel hücreler, fibroblast, adipositler, B hücreleri gibi daha birçok hücre tarafından üretilen bir sitokindir(90). 6p21.3 kromozomu üzerindeki gen tarafından üretilen TNF- α , pleiotropik (tek bir sitokin birden çok hücre tipi üzerine etkili olabilir) bir sitokindir. TNF- α 157 aminoasitten oluşur. TNF- α öncüsü olan latent pro-TNF- α , monosit ve diğer hücrelerin yüzeyinde depolanmaktadır. (ADAM)-17 aracılığı pro-TNF- α 'nin proteolitik ayrılması sonucunda çözünebilir ve aktif form olan 17 kDa'lık TNF- α meydana gelmektedir. ADAM-17 enzimi TNF reseptörlerinin hücre yüzeyinden ayrılmasında da görev almaktadır(91).

TNF- α inflamatuvar reaksiyonlarda endokrin ve parakrin mediatör olarak görev alır. TNF- α 'nın; TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere 55 ve 75 kDa'lık iki reseptörü bulunmaktadır. TNFR2 daha çok hematopoetik hücrelerde eksprese edilirken, TNFR1 birçok hücrede eksprese edilir. TNF- α aktivitesinin asıl mediatörü TNFR1' dir. Reseptörlerin her biri büyük bir sitoplazmik alt birime sahiptir ve intrasellüler kısımları arasında anlamlı benzerlik bulunmamaktadır. TNFR2'nin aksine TNFR1'in sitoplazmik kısmında *death domain* olarak adlandırılan, apoptoziste rol alan 80 aminoasitlik dizi bulunmaktadır

TNF- α reseptörü olan TNFR1'e bağlandıktan sonra TRADD (TNFR-associated death domain) aktiflenir. Aktiflenen bu molekül daha sonra TRAF2 (TNF-associated factor2)'yi aktifler. Bundan sonra inflamasyonda görevli olan NIK (NF-kB-inducing kinase) ve RIP (receptor-interacting protein) yoluyla inflamasyon için gerekli olan genlerin transkripsiyonu gerçekleştirir. Diğer bir yolda ise TNF- α diğer reseptörü olan TNFR2' ye bağlanır. TNFR2 direk olarak NIK ve RIP yoluyla gerekli genlerin transkripsiyonunu gerçekleştirir.(Resim 1)(92)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 2018/290 No' lu karar ve 21.11.2018 tarihli onayı ile yapılmış kesitsel bir araştırma olup, çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince TF.UT.19.06 proje numarası ile desteklenmiştir.

Hastalara çalışma ve içeriği hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğine Kasım 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran, AS tanılı 121 hasta ve 103 sağlıklı gönüllü dahil edildi. AS hastaları ASAS kriterlerine göre seçildi. Belirtilen tarihler arasında polikliniğe başvuran herhangi bir kronik hastalığı ve/veya inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan kan donörleri kontrol grubu olarak seçildi.. Hasta yakınları ve sağlık personelleri çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan kişilere, çalışma hakkında bilgi verilip sözlü ve yazılı onamları alınarak katılımları sağlandı.

Çalışmaya uygun görülen hastalar içerisinde çalışmadan çıkarılan hasta olmadı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak.
2. Hasta grubu için ASAS kriterlerini karşılamak
3. Çalışma için katılım onayı vermek

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Hasta grubunda Ankilozan Spondilit dışında bir inflamatuvar hastalığa sahip olmak.
2. 18 yaşından küçük olmak veya 65 yaşından büyük olmak
3. Kontrol grubu için bilinen kronik hastalığı ve/veya inflamatuvar hastalık

öyküsü olmaması

4. Gebe veya emziren hastalar

5. Malignite varlığı

6. Okuma-yazma bilmemek

7. Çalışmaya katılım onayı vermemek

3.2. Değerlendirme Kriterleri

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik bilgileri ve hastalığa spesifik karakteristik özellikleri (örneğin; yaş, cinsiyet, kilo) kaydedildi. Tüm olguların genel fizik muayenesi ve detaylı kas iskelet sistemi muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı. Hastalar ekstra artiküler tutulum yönünden sorgulandı.

3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Hasta gruplarında ağrı düzeyi 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi (11).

3.2.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek 'Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi' (BASDAI) kullanılmıştır. BASDAI indeksinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olup yaygın olarak kullanılmaktadır(93).

3.2.3. Hastaların Metrolojik Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı(14) .

3.2.4. Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi

Ankilozan spondilit hastalarının fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ile yapıldı(95).

3.2.5. Hastaların Radyografilerin Değerlendirilmesi

Vertebra ve kalçanın radyografik değişikliklerin değerlendirilmesinde, Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI) kullanıldı. BASRİ hesaplanırken, sakroiliak, servikal, lomber ve kalça tutulumu 0-4 puan üzerinden değerlendirilir. Servikal, lomber ve sakroiliak eklem skorlanarak toplanarak BASRİ-vertebra (BASRİ-v) skoru elde edilir. Her iki kalça değerlendirilip ortalaması alındıktan sonra elde edilen BASRİ-kalça (BASRİ-k) değeri ile BASRİ-v değerlerinin toplanmasıyla total BASRİ skoru elde edilir(76). Hastaların büyük bir kısmının direk grafi dışında MR görüntülemesi de mevcuttu fakat çalışmamızda değerlendirmeleri BASRİ skorlaması üzerinden yaptığımız için MR görüntülemelerden yararlanmadık.

3.2.6. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesi, Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği(AS-QoL) ile değerlendirildi(78).

3.2.7. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. C-Reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) aynı gün içerisinde çalışıldı.

TNF- α gen polimorfizmi için EDTA'lı tüpe alınan 2cc venöz kan örneği alındıktan sonra analizlere kadar -20 °C'de saklandı.

3.2.7.1. TNF- α gen polimorfizminin saptanması

Genomik DNA, etilendiamintetraasetik asit ile işleminden geçirilmiş tüplere alınan periferik venöz kanından elde edilen lökositlerdeki hücrelerden ticari kit kullanılarak ekstrakte edildi.

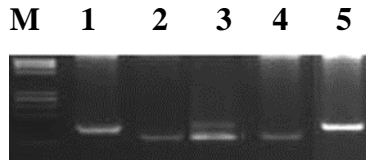
Elde edilen örneklerin DNA kalitesi ve miktarı nanodrop (UV spektrofometre) kullanılarak analiz edildi. Tüm örnekler kullanım dışında -20°C'de derin dondurucuda ve DNA kutularında saklandı.

TNF- α , -238 ve -308 gen polimorfizmlerini değerlendirmek için polimeraz zincir reaksiyonu-kısıtlama fragmanı uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) kullanıldı.

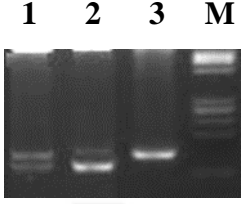
TNF- α , -308 promotor gen rs1800629 varyantı belirlenmesinde primer olarak 5' AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT -3', 5'- TCCTCCCTGCTCTGATTCCG -3' kullanıldı. TNF - α , -238 promotor gen rs361525 varyantı belirlenmesinde ise primer olarak 5' AGAAGACCCCCCTCGGAACC -3', 5'- ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG -3' kullanıldı. Her bir DNA örneğinin analizinde; 100-500 ng DNA, her primerden 1.0 mM, her nükleotitten 250 mM, 1,5 U Taq polimeraz, (Fermentas International, Burlington, Ontario, Kanada), 2 ml 10x PCR tamponu ile toplam 25 μ l reaksiyon hacminde amplifiye edildi. PCR işlemi bir GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems, Singapur) ile gerçekleştirildi.

Promotor bölgede -238 ve -308 gen ilgili varyant bölgesini DNA'dan kesmek için -238 bölgesi için Msp I kesim enzimi, -308 bölgesi için Nco I kesim enzimi kullanıldı. Sonrasında G/A sekansları PCR agaroz jel tamponu ile amplifiye edildi (Resim 2 ve 3). Numuneyi veya okuma hatalarını önlemek için, deney numunelerin % 20' sinde tekrarlandı

Resim 2: TNF - α -308 promotor fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi örnek sonucu (M:DNA cetveli,1=kesilmemiş PCR ürünü, 2,4=Homozigot kesimi olan PCR ürünü (GG) 3=Heterozigot kesimi olan PCR ürünü (AG)5= Homozigot kesimi olmayan PCR ürünü (AA))



Resim 3: TNF - α -238 promotor rs361525 fonksiyonel varyantının PCR-RFLP analizi örnek sonucu (M:DNA cetveli,1= Heterozigot kesimi olan PCR ürünü (AG), 2=Homozigot kesimi olan PCR ürünü (GG), 3= Homozigot kesimi olmayan PCR ürünü (AA)).



3.2.8. İSTATİSTİK ANALİZ

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda parametrik bir test olan Independent Samples t test, normal dağılım göstermediği durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşıştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durum/durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Parametrik olmayan testlerde gruplar arasındaki farklılıklar ikili olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırılıp, Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşıştırmalarında 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 121 hasta ve 103 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ve yaş benzer dağılıyordu ($p>0,05$) (Tablo 7)

Hasta popülasyonunda en yaşlı katılımcı 64 en genç ise 21 yaşında idi. Kontrol grubunda ise en yaşlı katılımcı 63 en genç ise 19 yaşında idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ile standart sapmaları ülkemizde yapılan AS çalışmaları ile uyumluydu.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması

| | Grup | | | | p |
|----------------|--------------------------|------|--------------------------|------|-------|
| | Hasta (n=121) | | Kontrol (n=103) | | |
| | Ortalama±SD | | Ortalama±SD | | |
| Yaş (yıl) | 39,69 ± 10,76 (21-64) | | 43,74 ± 11,51 (19-63) | | 0,193 |
| | Sayı | % | Sayı | % | |
| Cinsiyet Erkek | 91 | 75,2 | 72 | 69,9 | 0,374 |
| Kadın | 30 | 24,8 | 31 | 30,1 | |

anlamlılık düzeyi $p<0,05$

Çalışma popülasyonumuzdaki hasta ve kontrol grupları genotip olarak karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grupları arasında genotip bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının genotip farklılıkları açısından karşılaştırılması

| | Grup | | | | p | |
|--------|---------------|--------|-----------------|--------|------|-------|
| | Hasta (n=121) | | Kontrol (n=103) | | | |
| | sayı | Oran % | sayı | Oran % | | |
| Gen238 | AA | 118 | 97,5 | 96 | 93,2 | 0,119 |
| | GA | 3 | 2,5 | 7 | 6,8 | |
| Gen308 | AA | 98 | 81,0 | 86 | 83,5 | 0,844 |
| | GA | 21 | 17,4 | 15 | 14,6 | |
| | GG | 2 | 1,7 | 2 | 1,9 | |
| Gen308 | GG | 2 | 1,7 | 2 | 1,9 | 0,338 |
| | GA+AA | 119 | 98,3 | 101 | 98,1 | |

anlamlılık düzeyi $p<0,05$

Çalışma popülasyonumuzdaki hasta ve kontrol grupları allel olarak karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grupları arasında allel bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 9)

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının allel farklılıkları açısından karşılaştırılması

| | Grup | | | | P |
|----------|-------|--------|---------|--------|-------|
| | Hasta | | Kontrol | | |
| | Sayı | Oran % | Sayı | Oran % | |
| Gen238 A | 239 | 98,76 | 199 | 96,60 | 0,123 |
| G | 3 | 1,24 | 7 | 3,74 | |
| Gen308 A | 217 | 89,67 | 187 | 90,78 | 0,695 |
| G | 25 | 10,33 | 19 | 9,22 | |

anlamlılık düzeyi $p<0,05$

Gen 238'in hasta grubundaki genotipleri ile klinik parametrelerle olan ilişkisi karşılaştırıldı. Genotip ile klinik parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.($p>0,05$) (Tablo 10)

Tablo 10. Gen 238'in hasta grubundaki genotipleri ile klinik parametrelerle olan ilişkisi

| Değişkenler | Gen238 | | | | P | |
|--------------------------|----------------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------|-------|
| | AA | | GA | | | |
| | Medyan(%25-%75) | Medyan(%25-%75) | Medyan(%25-%75) | Medyan(%25-%75) | | |
| Yaş (Yıl) | 40,5 (32 -50) | | 43,5 (37 -52) | | 0,403 | |
| VKİ (kg/m ²) | 27,05 (24,44 -30,15) | | 27,5 (27,48 -28,48) | | 0,764 | |
| ESR (mm/h) | 8,5 (5 -19) | | 5 (2 -8) | | 0,135 | |
| CRP (mg/L) | 2,89 (1,25 -6,32) | | 2,82 (0,86 -4,36) | | 0,777 | |
| VAS (Gece) | 5 (3 -7) | | 3 (2 -6) | | 0,352 | |
| VAS (Gündüz) | 3 (2 -5) | | 4 (3 -5) | | 0,539 | |
| BASDAİ | 4,15 (2,8 -5,5) | | 3,4 (2,5 -5,3) | | 0,605 | |
| BASMI | 6 (5 -8) | | 8 (6 -11) | | 0,284 | |
| BASFI | 3,6 (2,1 -5,1) | | 2,6 (0,9 -7,7) | | 0,809 | |
| BASRI Vertebral | 5 (4 -7) | | 12 (3 -12) | | 0,254 | |
| BASRI Kalça | 1,1 (1 -2) | | 2,5 (0 -3,5) | | 0,433 | |
| BASRI Total | 7 (5 -9) | | 14,5 (3 -15,5) | | 0,278 | |
| ASQoL | 9 (6 -11) | | 8 (2 -8) | | 0,178 | |
| | | Sayı | % | Sayı | % | |
| Artrit | Artrit pozitif | 37 | 31,4 | 0 | 0,0 | 0,244 |
| | Artrit negatif | 81 | 68,6 | 3 | 100,0 | |
| Üveit | Üveit var | 42 | 35,6 | 2 | 66,7 | 0,269 |
| | Üveit yok | 76 | 64,4 | 1 | 33,3 | |
| Entezit | Entezit var | 39 | 33,1 | 2 | 66,7 | 0,224 |
| | Entezit yok | 79 | 66,9 | 1 | 33,3 | |
| HLA B27 | HLA B-27+ | 71 | 60,2 | 3 | 100,0 | 0,162 |
| | HLA B-27- | 47 | 39,8 | 0 | 0,0 | |

anlamlılık düzeyi $p<0,05$

Hasta grubundaki kişilerin 74'ünde(%61.15) HLA B-27 pozitif saptanırken, 47'sinde(%38.85) HLA B-27 negatif olarak saptandı.

Gen 308'in hasta grubundaki genotipleri ile klinik parametrelerle olan ilişkisi karşılaştırıldı. Genotip ile klinik parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.(p>0,05) (Tablo 11)

Tablo 11. Gen 308'in hasta grubundaki genotipleri ile klinik parametrelerle olan ilişkisi

| | gen308 | | | | | | | P |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|-------|
| | AA | | GA | | GG | | | |
| | Medyan(%25- %75) | Medyan(%25- %75) | Medyan(%25- %75) | Medyan(%25- %75) | Medyan(%25- %75) | Medyan(%25- %75) | | |
| Yaş (Yıl) | 40 (33 -50) | | 41,5 (32 -51,5) | | 35 (28 -41,5) | | 0,477 | |
| VKİ (kg/m ²) | 26,64 (24,27-29,87) | | 27,5 (25-31,25) | | 31 (29,56 -32,43) | | 0,339 | |
| ESR (mm/h) | 8 (5 -19) | | 12 (6 -19) | | 5,5 (4 -7) | | 0,158 | |
| CRP (mg/L) | 2,89 (1,35 -5,95) | | 4,06 (1,45 -12,04) | | 0,76 (0,62 -0,9) | | 0,143 | |
| VAS (Gece) | 5 (3 -6) | | 5 (3 -7) | | 3 (2 -4) | | 0,394 | |
| VAS (Gündüz) | 3 (2 -5) | | 4 (2 -6) | | 4 (3 -5) | | 0,502 | |
| BASDAİ | 3,9 (2,7 -5,4) | | 4,6 (3,1 -5,8) | | 5,3 (4,2 -6,4) | | 0,431 | |
| BASMI | 6,5 (6 -8) | | 6 (5 -8) | | 6 (6 -6) | | 0,722 | |
| BASFI | 3,2 (2 -5,1) | | 4,2 (2,8 -5,1) | | 2,45 (0,8 -4,1) | | 0,339 | |
| BASRI Vertebra | 5,5 (4 -7,5) | | 5 (4 -7) | | 5 (4 -6) | | 0,759 | |
| BASRI Kalça | 1,5 (1 -2) | | 1 (1 -2) | | 1 (1 -1) | | 0,643 | |
| BASRI Total | 7 (5 -9,5) | | 6 (4 -9) | | 6 (5 -7) | | 0,694 | |
| ASQoL | 9 (6 -11) | | 9 (7 -11) | | 12,5 (12 -13) | | 0,215 | |
| | | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % | |
| Artrit | Artrit pozitif | 32 | 32,7 | 4 | 19,0 | 1 | 50,0 | 0,393 |
| | Artrit negatif | 66 | 67,3 | 17 | 81,0 | 1 | 50,0 | |
| Üveit | Üveit var | 33 | 33,7 | 10 | 47,6 | 1 | 50,0 | 0,446 |
| | Üveit yok | 65 | 66,3 | 11 | 52,4 | 1 | 50,0 | |
| Entezit | Entezit var | 34 | 34,7 | 7 | 33,3 | 0 | 0,0 | 0,590 |
| | Entezit yok | 64 | 65,3 | 14 | 66,7 | 2 | 100,0 | |
| HLA B27 | hlab27+ | 63 | 64,3 | 11 | 52,4 | 0 | 0,0 | 0,120 |
| | hlab27- | 35 | 35,7 | 10 | 47,6 | 2 | 100,0 | |

anlamlılık düzeyi p<0,05

Hasta grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımlarına göre klinik parametreler ile olan ilişkisi incelendiğinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hasta grubundaki kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları birbirine yakındı. Vücut kitle indeksi karşılaştırmasında erkeklerin vücut kitle indexi değeri kadınlara göre yüksekti (27,48). Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Değerlendirilen BASDAI, VAS, BASFİ, BASMİ, BASRİ ve ASQoL skorlamalarında kadın ve erkek hasta grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Artrit, üveti ve entezite yönelik klinik tutulum değerlendirmesinde de kadın ve erkek hasta grubunda istatistiksel farklılık saptanmadı. (Tablo 12)

Tablo 12. Cinsiyete göre klinik özelliklerin hasta grubunda karşılaştırılması

| | Cinsiyet | | | | p | |
|--------------------------|---------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------|-------|
| | Erkek | | Kadın | | | |
| | Medyan(%25-%75) | Medyan(%25-%75) | Medyan(%25-%75) | Medyan(%25-%75) | | |
| Yaş (Yıl) | 40 (32 -50) | | 41 (33 -50) | | 0,992 | |
| VKİ (kg/m ²) | 27,48 (24,5 -29,85) | | 27,05 (24,04 -32,08) | | 0,627 | |
| ESR (mm/h) | 8 (5 -13) | | 11 (6 -28) | | 0,108 | |
| CRP (mg/L) | 3,03 (1,36 -6,09) | | 2,1 (0,86 -6,32) | | 0,498 | |
| VAS (Gece) | 5 (3 -7) | | 5 (3 -6) | | 0,540 | |
| VAS (Gündüz) | 3 (2 -6) | | 3 (2 -5) | | 0,899 | |
| BASDAİ | 3,9 (2,7 -5,4) | | 4,35 (3,5 -5,7) | | 0,376 | |
| BASMİ | 7 (5 -8) | | 6 (6 -7) | | 0,727 | |
| BASFİ | 3,7 (2,1 -5,5) | | 3,2 (1,3 -4,6) | | 0,160 | |
| BASRİ Vertebra | 5,5 (4 -8) | | 5 (4 -6) | | 0,274 | |
| BASRİ Kalça | 1,5 (1 -2) | | 1 (1 -2) | | 0,259 | |
| BASRİ Total | 7 (5 -9,5) | | 6 (5 -8) | | 0,247 | |
| ASQoL | 9 (6 -11) | | 8 (7 -12) | | 0,971 | |
| | | Sayı | % | Sayı | % | |
| Artrit | Artrit pozitif | 26 | 28,6 | 11 | 36,7 | 0,404 |
| | Artrit negatif | 65 | 71,4 | 19 | 63,3 | |
| Üveit | Üveit var | 36 | 39,6 | 8 | 26,7 | 0,203 |
| | Üveit yok | 55 | 60,4 | 22 | 73,3 | |
| Entezit | Entezit var | 30 | 33,0 | 11 | 36,7 | 0,710 |
| | Entezit yok | 61 | 67,0 | 19 | 63,3 | |

anlamlılık düzeyi p<0,05

5.TARTIŞMA

Ankilozan spondilit etyolojisi bilinmeyen özellikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, inflamatuvar karakterde progresif bir hastalıktır.

TNF- α ; ankilozan spondilit patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda ankilozan spondilit hastalarında sakroiliak eklem biyopsilerinde artmış TNF- α m-RNA salınımı saptanmıştır(98). TNF- α geninin promotor bölgesinde yer alan -238 G/A, -308 G/A, -646 G/A, -857 C/T, -863 C/A, -1031 T/C, -376 G/A, -850 C/T tek nükleotid polimorfizmleridir. Bunlardan -238 G/A ve -308 G/A bazı çalışmalarda hastalık ile ilişkilendirilen tek nükleotid polimorfizmleridir. Bu polimorfizmlerin incelenmesi hastalığın tanı tedavi ya da prognozunun değerlendirilmesinde yararlı sonuçlar doğurabilir.

Yapmış olduğumuz literatür taramasında TNF- α -238 G/A ve -308 G/A gen polimorfizmleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar yapılmış olup bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bizim çalışmamızda TNF- α -238 G/A ve -308 G/A genleri genotip ve allel dağılımları açısından hasta ve kontrol grubu arasında bulgular benzer izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz klinik parametreler ile TNF- α -238 G/A ve -308 G/A genleri genotip dağılımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Naiwen hu ve ark. Ankilozan spondilit hastalığına sahip 861 hasta ve 864 sağlıklı gönüllüde -238 ve -308 promotor gen bölgesi için tek nükleotid polimorfizmi araştırması yapılmış ve bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak -308 gen bölgesinde G alleli hasta popülasyonunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Ayrıca -308 gen bölgesinde genotip analizinde GG genotipi anlamlı olarak hasta popülasyonunda yüksek tespit edilmiştir. Bu farkın olasılıkla farklı toplumlardan alınan deneklerin genetik yapılarının farklılığı, çevre koşulları yanı sıra denek/kontrol sayısının etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak -238 promotor gen bölge analizinde

bizim çalışmamızla benzer şekilde G/A allel ve genotip karşılaştırmada hasta ve sağlıklı popülasyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı(98).

Sun ve ark. Ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarına yönelik 520 romatoid artrit, 100 ankilozan spondilit ve 520 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada, TNF- α promotor bölge analizlerinde -308 gen bölgesinde AS hastalarında bizim çalışmamızla sonuçlar benzerdir. Bu çalışmada G/A gen polimorfizmi açısından genotip ve allel dağılımlarında hasta ve sağlıklı grup arasında, bizim çalışmamızla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(99).

Bo ma ve ark. 1607 AS hastası ile 1910 sağlıklı gönüllünün TNF- α promotor gen bölgeleri arasında polimorfizme yönelik meta analiz çalışması yapmıştır(95). Bu araştırmada TNF- α -308 gen bölgesine yönelik 13 çalışma -238 gen bölgesine yönelik ise 11 çalışma polimorfizm açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda ise -308 promotor gen bölgesine yönelik 13 değerlendirmenin 12'sinde bizim çalışmamız ile benzer şekilde G/A polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup bir çalışmada ise GG genotipi yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu farkın olasılıkla deneklerin farklı toplumlardan olmasının, farklı genetik sonuçları doğurabileceği ile açıklanabilir. Yine bu meta analizde TNF- α -238 promotor gen bölgesine 11 değerlendirmenin 8'inde bizim çalışmamız ile benzer şekilde G/A polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup üç çalışmada ise GG/GA genotipi düşük hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalardaki deneklerde genetik, çevresel ve yaşam koşullarının etkisiyle GG/GA polimorfizmleri ile düşük hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanmış olabilir.

Aita ve ark. 82 psöriatik artrit, 55 AS ve 373 sağlıklı gönüllünün dahil olduğu bir çalışmada TNF- α -238 ve -308 promotor gen polimorfizmini araştırılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde AS ile sağlıklı popülasyon arasında TNF- α -238 ve -308 promotor genlerinde G/A polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada mevcut hastalar içerisinde TNF- α inhibitör tedavisi alan grupta BASDAI skoru ile -308 gen polimorfizmi

açısından karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmada genotip ile klinik parametre arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (96).

Monalova ve ark. Bulgar toplumuna yönelik 58 AS ve 108 RA ile 177 sağlıklı gönüllünün dahil olduğu, TNF- α -308 gen polimorfizmi ile BASDAI skoru arasında karşılaştırma yapmışlardır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, TNF- α -308 gen GG genotipinin AS hastalarında yüksek hastalık skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır(97). Toplumsal genetik farklılıkların çalışmalardaki farklı sonuçların tespit edilmesinde etken olabileceği tarafımızca düşünülmüştür.

Nossent ve ark. 335 AS hastasında TNF- α -238 ve -308 promotor gen allelleri ile hastaların klinik parametreleri ve laboratuvar sonuçlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada TNF- α -238 promotor gen allel incelemede hemoglobin değeri G allelinde istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. TNF- α -308 promotor gen allel incelemede ise üveit oranı ve eritrosit sedimentasyon hızı G alleli ile istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Bu farkın olasılıkla farklı toplumlardan alınan deneklerin genetik yapılarının farklılığı, çevre koşulları yanı sıra denek/kontrol sayısının etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada diğer parametreler ile -238 ve -308 promotor gen alleli arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır(94).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmaydı. Hasta grubu ilaç kullanan hastalardan oluşmaktaydı ve tedavi öncesi sonrası şeklinde değerlendirme yapılamadı. Hasta sayımızın görece az olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıydı. Çalışmamıza katılan hasta sayısı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Ayrıca hastaların hangi tedavileri ne kadar süreyle kullandıkları çalışmamızda değerlendirilmedi. Hastaların hastalık süresi göz önüne alınarak değerlendirme yapılmadı. Hastalık süresinin de değerlendirildiği çalışmalarda yapılması genotip ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkiyi daha net ortaya koyabilir.

Sonuç olarak TNF- α -238 ve -308 promotor gen bölgelerinde gen polimorfizleri hasta ve sağlıklı grup arasında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca hasta grubunda değerlendirdiğimiz klinik parametrelerde de genotip ve klinik parametre sonucu arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak bu genlere yönelik yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmaların ve farklı klinik parametrelerin de karşılaştırılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle yüksek ve düşük hastalık aktivitesi ile ilişkinin bulunduğu çalışmalarda hastalık süresi ile karşılaştırma yapılması hastalık prognozu açısından yol gösterici olabilir. Prospektif olarak tasarlanan daha geniş kapsamlı çalışmaların; hastaların klinik tutulumlarını ve hastalık şiddetini öngörmeye, ayrıca genotip farklılıklarına göre anti TNF- α tedavi yanıtını değerlendirerek tedavi planına da katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- ❖ Çalışmamızda AS hastaları ile kontrol grubu arasında TNF- α gen polimorfizmi açısından ilişki yoktu.
- ❖ Çalışmamızda AS hastalarında TNF- α gen polimorfizmi ile radyolojik progresyon arasında anlamlı ilişki yoktu.
- ❖ Çalışmamızda AS hastalarında TNF- α gen polimorfizmi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki yoktu.
- ❖ Çalışmamızda AS hastalarında TNF- α gen polimorfizmi ile eklem dışı bulgular arasında ilişki yoktu.

Sonuç olarak; daha geniş hasta sayısı olan ve prospektif olarak tasarlanmış çalışmalarla TNF- α gen polimorfizminin, hastalığın tanısında ve izleminde kullanılabilir bir parametre olabileceği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*, 2011;377:2127-2137.
2. Van der linden S, Ankylosing Spondylitis. *Kelley's Textbook of Rheumatology* vol. 2 (7th ed). Philadelphia, Elsevier, 2005:1202-1220.
3. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Olsen IC, Ueland T et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2015;44:118-124.
4. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases* (1st ed). London, BMJ Group, 2012:255-275.
5. Gran JT, Husby G. Review article HLA-B27 and spondyloarthropathy: Value for early diagnosis . *Journal of Medical Genetics* 1995;32:497–501.
6. Davison IS, Wu X, Liu Y, Wei M, Danoy PA, Thomas G et al. Association of ERAP1, but not IL23R, with Ankylosing Spondylitis in a Han Chinese Population. *Arthritis & Rheumatism*, 2009;60:3263-3268.
7. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. Anti-IL-17 monoclonal antibodies for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019;19:55-64.
8. Zou YC, Yan LM, Gao YP, Wang ZY, Liu G. MiR-21 may act as a potential mediator between inflammation and abnormal bone formation in ankylosing spondylitis based on TNF- α concentration-dependent manner through the JAK2/STAT3 pathway. *International Hormesis Society*. 2020;18:1559325819901239.
9. Davis JC, Mease PJ. Insights into the pathology and treatment of spondyloarthritis: from the bench to the clinic. *Semin Arthritis Rheumatology*. 2008;38:83-100.

10. Van Der Linden S, Van Der Heijde D, Hochberg M. Classification of spondyloarthropathies. *Rheumatology* (6th ed) Section 9. London, Elsevier 2003:1149-1151.
11. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis Care & Research*. 2011;63:240-252.
12. Daikh DI, Chen PP. Advances in managing ankylosing spondylitis. *F1000Prime Reports*. 2014;6:78.
13. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 2007;369:1379-1390.
14. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21:1694-1698.
15. Fellmann J., Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis Revue Suisse de Medecine Praxis*, 1991;80:576-579.
16. Von Bechterew L, Steifigkeit der Wirbelsaule und ihre Verkrummung als besondere Erkrankungsform. *Neurol Centralbl*. 1893;12:426-434.
17. Scott FG. Ankylosing spondylitis at the beginning of the century. *Journal of The Charterhouse Rheumatism Clinic*. 1964;20:28-53.
18. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*, 1991;34:1218-1227.
19. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24:1-5.

20. 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;35:305–309.
21. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol*. 1993;20:2069–2072.
22. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases* (1st ed). London, BMJ Group, 2012:255-275.
23. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Kelley's Textbook of Rheumatology* vol. 2 (7th ed). Philadelphia, Elsevier, 2005:1183-1192.
24. I.G.o.A.S. Consortium. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nature Genetics*. 2013;45:730-738.
25. Dong, C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nature Reviews Immunology*, 2008;8:337-348.
26. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang, YH et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature Immunology*. 2005;6:1133-1141.
27. Jethwa H, Bowness P. IL-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clinical and Experimental Immunology*. 2016;183:30-36.
28. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2010;22:126-132.
29. Giltay EJ, van Schaardenburg D, Gooren LJ, Popp-Snijders C, Dijkmans BA. Androgens and ankylosing spondylitis: a role in the pathogenesis? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;876:340-364.

30. Imrich R, Rovensky J, Zlnay M, Radikova Z, Macho L, Vlgas M et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:671–674.
31. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2002;29:1420–1425.
32. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Kutsal YG (eds.) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011:2241-2261.
33. Bollow M, Fischer T, Reissauer H. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophage predominate in early and active sacroiliitis - cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:135-140.
34. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-788.
35. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. ASPECTREGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology.* 2010;49:73-81.
36. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:699-712.
37. McGonagle D. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Current Opinion in Rheumatology* 1999;11:244-259.
38. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clinical Rheumatology* 1999;18:364-368.
39. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis International.* 2003;14:995-1000.

40. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:509-516.
41. Khan MA. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH, Primer on Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation (10th ed). Atlanta, 1997:189-193.
42. Khan MA, Irving Kushner, William E. Braun. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 1977;20:909-912.
43. Rosenbaum JT, Smith JR. Management of Uveitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:309-318.
44. Taugor JD, Maika SD, Satumtira N, Dorris ML, McLean IL, Yanagisawa H et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunological Reviews*. 1999;169:209-223.
45. Özdal PÇ. Türkiye Klinikleri Üveit Özel Sayısı. *J Ophtalmol-Special Topics*. 2008;1:27-37.
46. Bergfelt L. HLA-B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. 1997;15:621-629.
47. Kiratiseavee S, Brent LH. Spondyloarthropathies: Using presentation to make the diagnosis. *Cleve Clin J Med*. 2004;71:184-206.
48. Çeliker R. Ankilozan Spondilit: Klinik Özellikleri. *J Rheumatol*. 2000;15:15-21.
49. Rudwaleit, Martin and Dominique Baeten. Ankylosing spondylitis and boweldisease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20:451-471.
50. Lai K, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Annals of The Rheumatic Diseases* 1989;45:435-437.
51. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scandinavianjournal of Rheumatology*. 1997;26:19-23.

52. Murray GC, Persellin RH. Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis: a report of eight cases and review of the literature. *The American Journal of Medicine*. 1981;70:1033-1041.
53. Chou LW, Lo SF, Kao MJ, Jim YF Cho DY. Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2002;81:952-955.
54. Ha SW, Son BC. Cauda equina syndrome associated with dural ectasia in chronic ankylosing spondylitis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56:517-520.
55. Davis JC, Gladden DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol*. 2007;34:666-670.
56. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2003;62:127-132.
57. Calin, A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of Rheumatology* 1994;21:2281-2285.
58. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology* 1999;38:878-882.
59. Reveille JD. HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*. 1998;316:239-249.
60. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26:971-974.
61. Sun S, Fang K, Zhao Y, Yan X, Chang X. Increased expression of alpha 1-anti-trypsin in the synovial tissues of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30:39-44.

62. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 1975;34:244-248.
63. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology* (6th ed). Philadelphia, WB Saunders, 2000:1039 -1053.
64. Ulusoy H, Özgöçmen S. Spondiloartropatilerde görüntüleme: In Ataman Ş, Yalçın P (eds). *Romatoloji*. Ankara, MN Medikal & Nobel kitabevi, 2012:555-574.
65. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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;68:777-783.
66. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3048-3058.
67. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis & Rheumatology* 2003;48:523-533.
68. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis: a statistical evaluation. *Annals of The Rheumatic Diseases* 1973;32:354.
69. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52:1000-1008.
70. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60:717-727.

71. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-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 & Rheumatology*. 2012;64:1388-1398.
72. Sözüay S. Seronegatif Spondiloartropatili Hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları. *Immunoloji Romatoloji*(4th ed). Ankara, Nobel kitabevi, 2004:72-76.
73. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
74. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altındag 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;15:229-238.
75. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2012;51:1388-1396.
76. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41:2263-2270
77. 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;52:1756-1765.
78. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 2003;62:20-26.
79. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68:282-298.

80. Chen J, Liu C. Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD004800.
81. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Annals of The Rheumatic Diseases.* 2005;64:1761-1764.
82. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013:Cd004524.
83. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis and Rheumatism.* 2008;58:1981-1991.
84. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Annals of The Rheumatic Diseases.* 2011;70:799-804.
85. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:905-908.
86. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and Rheumatism.* 2008;58:1324-1331.
87. Inman RD, Davis JC, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and Rheumatism.* 2008;58:3402-3412.
88. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *The American journal of medicine.* 2004;116:305-311.

89. Mohan AK, Edwards ET, Cote TR, Siegel JN, Braun MM. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. *Lancet*. 2002;360:646.
90. Callard R, Gearing A. *The Cytokine Facts Book*. Orlando, Academic Press, 1994:321-324.
91. Bell JH, Herrera AH, Li Y, Walcheck B. Role of ADAM17 in the ectodomain shedding of TNF-alpha and its receptors by neutrophils and macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;82:173-176.
92. Barrett KE. Cytokines: sources, receptors and signalling. In: Roger Williams and Philip J. Johnson (eds). *Bailliere's Clinical Gastroenterology* (3rd ed). London, 1996;10:1-15.
93. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology International* 2005;25:280-284.
94. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308/238 polymorphism association with less severe disease in ankylosing spondylitis is unrelated to serum TNF-alpha and does not predict TNF inhibitor response. *The Journal of Rheumatology*. 2014;41:1675-1682.
95. Li B, Wang P, Li H. The association between TNF-alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2010;29:983-990.
96. Aita A, Basso D, Ramonda R, Moz S, Lorenzin M, Navaglia F, et al. Genetics in TNF-TNFR pathway: A complex network causing spondyloarthritis and conditioning response to anti-TNF alpha therapy. *PLoS One*. 2018;13:e0194693.
97. Manolova I, Ivanova M, Stoilov R, Rashkov R, Stanilova S. Association of single nucleotide polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor-alpha gene with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*. 2014;28:1108-1114.
98. Hu N, Cui Y, Yang Q, Wang L, Yang X, Xu H. Association of polymorphisms in TNF and GRN genes with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population. *Rheumatology International*. 2018;38:481-487.

99. Sun R, Huang Y, Zhang H, Liu R. MMP-2, TNF-alpha and NLRP1 polymorphisms in Chinese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Molecular Biology Reports*. 2013;40:6303-6308.

