



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN
İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON RESPONSE
İNDEKS İLE HASTALIK AKTİVİTESİ, KLİNİK BULGULAR
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Aras Muhammed ORUÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ-2024



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN
İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON RESPONSE
İNDEKS İLE HASTALIK AKTİVİTESİ, KLİNİK BULGULAR
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Aras Muhammed ORUÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ-2024

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman içtenlikle paylaşan, her durumda desteğini esirgemeyen; iyi bir hekim olma yolunda her zaman örnek aldığım, çok saygı duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatih YILDIZ hocama,

Tez jürilerim Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN ve Doç. Dr. Kadir GİŞİ hocalarıma,

Üzerimde büyük emekleri olan, desteklerini her daim hissettiğim, tecrübeleri ve bilgilerinden faydalandığım başta KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN hocamız olmak üzere kliniğimizin değerli tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık hayatımın başından sonuna kadar iç hastalıkları adına bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, sabır, hoşgörü ve özveriyle sürekli destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR, Prof. Dr. Kamile GÜL, Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Prof. Dr. Dilek TÜZÜN, Prof. Dr. Ayten OĞUZ, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ÇİFTÇİOĞLU, Prof. Dr. Eylem ELİAÇIK, Dr. Öğr. Üyesi Teoman ŞAKALAR, Dr. Öğr. Üyesi Neziha ERKEN hocalarıma,

Rotasyonlarımda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji ve Radyoloji öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecindeki yardımları için Uzm. Dr. Esen Saba ÖKTEM ve poliklinik sekreterimiz İpek EMİNOĞLU'na,

Birlikte geçirdiğimiz 4 yıl boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Eğitim-öğretim hayatımda üzerimde sayısız emeği olan, her türlü fedakarlığı gösteren, her daim arkamda olduklarını bildiğim, bana hep güvenen ve “iyi bir insan olmak” şiarıyla beni yetiştiren çok saygıdeğer babam Mehmet ORUÇ ve annem Şule ORUÇ'a,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ablalarım Uzm. Dr. Ayşe ÖZ ve Melek SARIFAKIOĞLU'na,

Hayat serüvenimde örnek aldığım, her türlü zorlukta yanımda olan ve tez sürecimde emeği çok büyük olan abim Uzm. Dr. Ahmet ORUÇ'a,

Sürekli yanımda olan, ikinci ailem olmalarından gurur duyduğum sevgili kayınvalidem Halime ÇALIŞKAN, kayınbabam Op. Dr. Hüseyin ÇALIŞKAN'a,

Her daim yanımda olan, yorulduğum zamanlarda bana güç ve kuvvet veren, desteğini ve güvenini her daim hissettiren, tüm zorlukları birlikte aştığımız, varlıkları ile huzur bulduğum ve mutluluk duyduğum can yoldaşım, kıymetlim, sevgili eşim Hiba Gül ORUÇ ve evimizin neşesi, biricik kızım Defne ORUÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca 6 şubat 2023 tarihinde gerçekleşen Kahramanmaraş merkezli depremde hayatını kaybeden değerli meslektaşım, çalışma arkadaşım Dr. Ali KAHYA ve ailesi başta olmak üzere, hemşire Bergüzar GÖL, Beyza KAYA, Hacer YEL ve hayatını kaybeden tüm vatandaşlarımızı saygı ve rahmetle yâd ediyorum.

Aralık-2024/Kahramanmaraş

Dr. Aras Muhammed ORUÇ

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ VE SİSTEMİK İNFLAMASYON RESPONSE İNDEKS İLE HASTALIK AKTİVİTESİ, KLİNİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Aras Muhammed ORUÇ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit (AS), kronik seyirli, inflamasyonla karakterize romatizmal bir hastalıktır. Yapısal hasar oluşumunu engellemek için erken tanı ve etkili tedavi çok önemlidir. Bu hedefe ulaşmada, hastalık aktivitesinin doğru bir şekilde izlenmesi ve değerlendirilmesi gerekir. AS’de sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ile yapılan çalışmalar oldukça azdır ve klinik bulgular ile ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda AS hastalarında SII ve SIRI’nın hastalık aktivasyonu, klinik bulgular ve prognozla ilişkisini saptamayı ve aktivasyon için sınır değer belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 18-65 yaş arası, 1984 Modifiye New York kriterlerini karşılayan, 101 erkek ve 59 kadın olmak üzere toplam 160 AS hastası alındı. Kontrol grubu, eşlik eden ek hastalık, sistemik otoimmün veya otoinflamatuvar hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 55 erkek ve 45 kadın toplam 100 sağlıklı gönüllü birey kontrol grubu alındı. AS hastalarının spinal mobilite ölçümleri ve fizik muayenesi yapıldı. Hastaların eş zamanlı rutin yapılan ESH, CRP, Hemogram varsa HLA-B27 sonuçları kaydedildi. Hastalık süresi, sigara kullanımı sorgulandı. Hastalarda BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH hesaplandı. İstatistiksel anlamlı farklılık $p<0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular: AS hastalarının yaş ortalaması $43,4\pm10,6$, kontrol grubun yaş ortalaması $40,1\pm8,8$ idi ($p:0,584$). Hasta grubunda erkek 101 (%63,1), kadın 59 (%36,9); sağlıklı kontrol grupta erkek 55 (%55), kadın 45 (%45) vardı ($p:0,160$). SII; SIRI, CRP, ESH, BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ile pozitif korelasyon gösterirdi. SIRI; SII, CRP, ESH ve ASDAS-CRP ile pozitif korelasyon gösterdi. SII ve SIRI kontrol grubuna göre AS

hastalarında yüksekti ve SİRİ'nin yüksekliği anlamlıydı ($p<0,001$). Hastaları BASDAİ ve ASDAS-CRP'ye göre aktivasyon ve remisyon olarak gruplandırıp kontrol grubuyla farka bakıldığında farkın SII için hastalık aktivasyon ve remisyon arasındaki farktan, SİRİ için ise AS ve sağlıklı kontrol grup arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü. BASDAİ'ye göre hastalar aktivasyon ve remisyon olarak ikiye ayrıldı ve SII için cut-off değeri 449,75 olarak hesaplandı. SII ve klinik bulgular arasındaki ilişkiye bakıldı ve SII ile kalça eklemi tutulumu, parmak-yer mesafesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu (sırasıyla, $p:0,019$, $p:0,009$).

Sonuç: SII ve SİRİ, AS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. SII hastalık takibinde sık kullanılan CRP veya ESH gibi inflamatuvar markırlar ve hastalık aktivite indeksleri (BASDAİ-ASDAS) ile koreledir. Ancak, SİRİ için BASDAİ dışındaki parametreler ile korelasyon saptadık. Hastalık aktivasyon göstergesi olarak SII kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Ankilozan Spondilit, SII, SİRİ, BASDAİ, ASDAS-CRP

Sayfa sayısı : 92

Danışman : Doç. Dr. Fatih YILDIZ

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC IMMUNE
INFLAMMATION INDEX AND SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE INDEX
WITH DISEASE ACTIVITY, CLINICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH
ANKYLOSING SPONDYLITIS**

(Medical Specialization Thesis)

Dr. Aras Muhammed ORUÇ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

ABSTRACT

Objective: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory rheumatic disease. Early diagnosis and effective treatment are crucial to prevent structural damage. Achieving this goal requires accurate monitoring and evaluation of disease activity. There is limited research on the relationship between Systemic Immune Inflammation Index (SII) and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in AS, and their association with clinical findings has not been previously investigated. The aim of our study was to determine the relationship between SII and SIRI with disease activity, clinical findings, and prognosis in AS patients and to establish threshold values for disease activation.

Materials and Methods: This cross-sectional study included 160 AS patients (101 men, 59 women) aged 18-65, who met the 1984 Modified New York criteria. The control group consisted of 100 healthy volunteers (55 men, 45 women) without accompanying comorbidities, systemic autoimmune, or autoinflammatory diseases, matched for age and gender. Spinal mobility measurements and physical examination were performed on AS patients. Routine tests such as ESR, CRP, hemogram, and HLA-B27 test results were recorded. Disease duration and smoking were also questioned. Disease activity scores such as BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, and ASDAS-ESR were calculated. Statistical significance was determined as $p < 0.05$.

Results: The mean age of AS patients was 43.4 ± 10.6 years, and the mean age of the control group was 40.1 ± 8.8 years ($p:0,584$). The AS patient group consisted of 101 men (63.1%) and 59 women (36.9%), while the control group consisted of 55 men (55%) and 45 women (45%) ($p:0,160$). SII showed a positive correlation with SIRI, CRP, ESR, BASDAI, BASFI,

ASDAS-CRP, and ASDAS-ESR. SIRS showed a positive correlation with SII, CRP, ESR and ASDAS-CRP. Both SII and SIRS were higher in AS patients compared to the control group, with the increase in SIRS being statistically significant ($p<0.001$). When patients were grouped according to BASDAI and ASDAS-CRP scores, the difference in SII between disease activation and remission was found to be significant, while the difference in SIRS was due to the difference between the AS and control groups. Patients were divided into two groups based on BASDAI (activation and remission), and the cut-off value for SII was calculated as 449.75. A significant correlation was found between SII and clinical findings, including hip joint involvement and finger-to-floor distance ($p: 0.019$, $p: 0.009$, respectively).

Conclusion: SII and SIRS were higher in AS patients compared to the control group. SII correlated with inflammatory markers such as CRP and ESR, as well as disease activity indices (BASDAI and ASDAS). However, no correlation was found between SIRS and BASDAI. SII can be used as a marker for disease activation in AS.

Keywords : Ankylosing Spondylitis, SII, SIRS, BASDAI, ASDAS-CRP

Page number : 92

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Fatih YILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ankilozan Spondilit	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Klinik bulgular	9
2.1.5.1. Kas iskelet sistemi tutulumu	9
2.1.5.2. Entezit	10
2.1.5.3. Sakroiliit.....	11
2.1.5.4. Artrit.....	11
2.1.5.5. Osteoporoz	12
2.1.5.6. Eklem dışı bulgular	12
2.1.5.7. Kardiovasküler tutulum	12
2.1.5.8. Oftalmolojik tutulum	13
2.1.5.9. Pulmoner tutulum	13
2.1.5.10. Nörolojik tutulum	14
2.1.5.11. Renal tutulum.....	15
2.1.5.12. Gastrointestinal tutulum.....	15
2.1.6. Fizik muayene.....	15
2.1.7. Laboratuvar testleri	17
2.1.8. Görüntüleme bulguları	17
2.1.9. Tanı.....	20

2.1.10. Ayırıcı tanı.....	22
2.1.11. Tedavi.....	23
2.1.12. Klinik değerlendirme ölçekleri	24
2.1.12.1. Bath ankilozan spondilit hastalığı aktivite indeksi (BASDAİ).....	25
2.1.12.2. Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi	26
2.1.12.3. Ankilozan spondilit hastalığı aktivite skorlaması (ASDAS)	28
2.1.13. Prognoz	29
2.2. Tam Kan Sayımı Parametreleri.....	29
2.2.1. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII)	30
2.2.2. Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI).....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Etik Kurul İzni	31
3.2. Olgular	31
3.2.1. Çalışmanın özellikleri	31
3.2.2. Gönüllüleri dahil etme kriterleri	32
3.2.3. Gönüllüleri dışlama kriterleri.....	32
3.3. İstatiksel Analizler	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	56
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	78
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	79

KISALTMALAR DİZİNİ

AAU	: Akut Anterior Üveit
AP	: Ön-arka
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AxSpA	: Aksiyel Spondiloartrit
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Function Index
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BMD	: Düşük kemik mineral yoğunluğu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD	: Cluster of Differentiation
CH	: Crohn hastalığı
COVID	: Coronavirus Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual Foton Absorpsiyometri
DISH	: Diffüz Idiopatik Skeletal Hiperostosis
DMARD	: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
EKG	: Elektrokardiyogram
ERAP1	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FABER	: Fleksiyon-Abduksiyon-Eksternal Rotasyon
GE	: Göğüs ekspansiyonu

HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HLA-B27	: Human Lökosit Antijeni B27
IG	: İmmüoglobulin
IL	: İntelökin
ILC3	: Type 3 Innate lymphoid cells
INF	: İnterferon
İBA	: İnflamatuar bel ağrısı
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
iNKT	: Invariant natural killer T
JAK	: Janus Kinaz
KIR	: Killer immunglobulin-like receptors
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDH	: Lumbal disk hernisi
LMR	: Lenfosit-Monosit oranı
MADCAM1	: Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1
MAIT	: Mucosal associated invariant T (MAIT) cells
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MLR	: Monosit-Lenfosit oranı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	: Natural Killer
NLR	: Nötrofil-Lenfosit oranı
Nr-axSpA	: Nonradyografik Aksiyel Spondiloartrit
NSAİİ	: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar
OD	: Oksiput-duvar
PLR	: Trombosit-Lenfosit oranı
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit

PsA	: Psöriatik Artrit
PY	: Parmak-yer
RA	: Romatoid Artrit
R-axSpA	: Radyografik Aksiyel Spondiloartrit
ReA	: Reaktif Artrit
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SIRI	: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SİE	: Sakroiliak eklem
SpA	: Spondiloartrit
SSZ	: Sülfasalazin
TNF	: Tümör nekroz faktör
US	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit
VAS	: Vizuel Analog Skala
WBC	: Beyaz kan hücresi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), spondiloartropatilerin (SpA) en belirgin örneği olan kronik seyirli, ilerleyici, inflamasyonla karakterize romatizmal bir hastalıktır (1,2). AS, genellikle 20, 30'lu yaşlarda ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık 2-3 kat fazla görülür. Erkeklerde hastalık genellikle daha şiddetli bir seyir izler (3).

Aksiyel eklemler daha sık etkilenmekle birlikte sistemik tutulum ve periferik eklem tutulumu gözlenebilir. En yaygın semptom ise inflamatuvar bel ağrısıdır. Periferik eklemlerde daktilit, entezit, sinovit olarak kendini gösterebilir; ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), anterior üveit ve psöriazis hastalık seyrinde karşılaşılabılır. Hastalık aktivitesi arttıkça spinal mobilitede belirgin bir azalma gözlemlenebilir. Tedavisiz bırakılan veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarda ise ankiloz, bambu kamışı omurga, sindesmotitler ve kifoz oluşabilir. HLA-B27 (Human lökosit antijeni-B27), MHC sınıf-I (Majör Histokompatibilite Kompleksi) üyesidir ve AS ile ilişkili bulunmuştur (4). AS tanısı olmayan Avrupa kökenli bireylerde HLA-B27 %8 oranında pozitifken, AS tanılı hastalarda %90 oranında pozitif görülebilir (5).

Klinik değerlendirmede AS'nin aktivitesini belirlemek için en yaygın iki ana parametre olarak BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) ve ASDAS (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru), fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde BASFİ (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) kullanılır (6).

Son yıllarda, tam kan sayımında yer alan hücreler, ölçümünün pratikliği sayesinde inflamatuvar hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli biyomarkerler haline gelmiştir (7). Sistemik inflamasyon indeksi (SII), nötrofil ve trombosit çarpımının lenfosit bölünmesi ile elde edilir ve hastalık aktifleştikçe oranın arttığı gözlemlenmiştir (8).

Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI), nötrofil ve monosit çarpımının lenfosit oranlanması ile elde edilir. Oral skuamöz hücreli karsinom (9), safra kesesi (10) ve pankreas karsinomu (11) gibi malignitelerde prognoz açısından kıymetli bulunmuştur. Romatoid artrit (RA) için aktivasyon ve interstisyel akciğer hastalığı gelişimi ile ilişkili çalışmaları mevcuttur (12).

Ankilozan Spondilit'in tedavi takibi ve tanısında, klinik ve fizik muayeneye ilaveten güçlü biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (13). Son on yıldaki çalışmalar, AS dahil romatizmal hastalıklarda özellikle nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı indekslerinin etkinliğini bildirmiştir. Bununla birlikte SIRI'nın AS ile

ilişkisi şimdiye kadar çok daha az çalışılmıştır. Bizim çalışacağımız SIRI ve SII indekslerinin birlikte AS hastalarındaki verileri oldukça yetersizdir. Bu çalışmanın amacı AS hastalarında SII ve SIRI'nın hastalık aktivasyonu, klinik bulgular ve prognozla ilişkisini saptamak ve aktivasyon için sınır değeri belirlemektir. Böylelikle AS tedavi süreci ve tanısında maliyet etkin bir şekilde taranabilen bu biyobelirteçlerin doğru ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

Aksiyel spondiloartrit (axSpA), bel ağrısı ve omurgada progrese tutukluk ile seyreden, genellikle 45 yaşından önce görülen, aksiyel iskelet sisteminin inflamatuvar, kronik bir hastalıdır. Genellikle omurgayı hedef alsa da kalça, omuz ve diğer periferik eklemleri etkileyebilir. Ayrıca, nadiren temporomandibuler eklemler de etkilenebilir. Ekstra artiküler olarak akciğer, göz, kalp ve böbrekler de tutulabilir (14).

Aksiyel spondiloartrit, altında iki grup barındırır: Non-radyografik axSpA (nr-axSpA) ve radyografik axSpA (AS) (1). AS hastalarında radyografide sakroiliit ile uyumlu bulgular gözlenirken, nr-axSpA hastalarında sakroiliit bulguları düz radyografilerde gözlenmez veya çok az gözlenir. Nr-axSpA tanısı, sakroiliak eklemlerin (SİE) manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) inflamasyonun aktif kanıtları ile ve diğer bulgular da değerlendirilerek konulur (15). Klinik pratikte, AS ve nr-axSpA arasındaki ayrımın hastalık yükü ve tedavi stratejileri üzerine sınırlı bir etkisi olabilir ve bu ayrım klinik açıdan çoğu zaman belirleyici olmayabilir; ancak bu sınıflandırma epidemiyolojik araştırmalar ve diğer bilimsel çalışmalar için kıymetli olabilir (16,17).

Spondiloartrit (SpA), özgün fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özelliklere sahip bir grup kronik romatizmal hastalıklar barındırır. Bu hastalıklar, periferik eklem artrit ve sistemik tutulum ile birlikte seyredebilir. AS, SpA ailesinin prototip hastalığı olarak kabul edilir ve bu grubun en tipik örneğidir. SpA, genetik olarak HLA-B27 antijeni ile ilişkilidir ve genellikle entesis çevresinde inflamasyon (entezit) ile kendisini gösterir. SpA'nın çeşitli formları arasında farklılaşmamış spondiloartrit, Reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA), juvenil spondiloartropati ve İBH ile ilişkili aksiyel artropati bulunur. Bu formlar arasında en yaygını AS'dir (18). Bazı faktörler hastalığı tetiklese de hastalığın nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık ile HLA-B27 arasındaki güçlü ilişki oldukça önem taşımaktadır (19).

2.1.1. Tarihçe

Ankilozan spondilit'in, kökleri antik çağlara kadar uzanmasına rağmen, hastalığın modern tıpta ki ilk anatomik tanımı Bernard Connor tarafından 1695 yılında yapılmıştır. Connor, ileri

derecede AS'li bir hastanın iskeletini inceleyerek detaylı bir tanım ortaya koymuştur. Günümüzde, hem AS'yi hem de nr-axSpA formunu kapsayan aksiyel spondiloartrit (axSpA) terimi, hastalığın geniş spektrumunu ve farklı klinik sunumlarını daha iyi yansıtmak için kullanılmaktadır. Bu terim, hastalığın sadece radyografik bulgularla değil, aynı zamanda radyografik olmayan belirtilerle de incelenmesini ve anlaşılmasını sağlar (20).

1961 yılında Roma'da oluşturulan ilk tanı kriterlerinden sonra, 1966 yılında mevcut kriterlerin geliştirilmesiyle New York kriterleri ortaya konmuştur (21). Bu kriterler, AS tanısında önemli bir referans noktası olmuştur. 1984 yılında ise, hastalık tanısının duyarlılığını artırmak amacıyla modifiye New York kriterleri yayınlanmıştır (22). Yirmi birinci yüzyılın başlarında, MRG teknolojisindeki gelişmeler, aktif ve kronik inflamasyonu daha hassas bir şekilde gösterebilme imkanı sağlamıştır. Bu gelişmelerin bir sonucu olarak, 2009 yılında Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) tarafından yeni sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler, axSpA tanısında ve değerlendirilmesinde daha geniş bir çerçeveye sunmaktadır (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın yaygınlığı, belirli bir zaman diliminde bir popülasyondaki hastaların oranını ifade eder ve genellikle yüzde olarak belirtilir. Hastalığın insidansı, belirli bir zaman diliminde (genellikle bir yıl) bir popülasyondaki yeni vaka sayısını ifade eder ve genellikle 100.000 kişi başına düşen hasta sayısı olarak hesaplanır (23). AS yaygınlığı, Kuzey Amerika'da (katılımcı sayısı=109.414.800) ve Avrupa'da (katılımcı sayısı=10.312.889) yapılan tahminlere göre %0,20 ile %0,25 arasında değişmektedir. Buna karşılık, Çin'deki askeri popülasyonlarda yaygınlık oranı %0,29'dur (katılımcı sayısı=54.474). HLA-B27'nin en yüksek yaygınlığa sahip olduğu Kuzey Arktik topluluklarında ise bu oran %0,35'tir (24). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada, Batı Türkiye'den yetişkin kentsel bir popülasyonda AS'nin yüksek prevalansını (%0,49) göstermektedir; bu, aynı popülasyondaki RA prevalansına eşittir (25). Afrika'nın güney bölgelerinde, HLA-B27'nin düşük yaygınlığı nedeniyle AS yaygınlığı oldukça düşüktür (26). Bu durum, AS'nin yaygınlığının popülasyondaki HLA-B27 sıklığı ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, AS'nin ortalama yıllık insidansı da HLA-B27 yaygınlığıyla doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, HLA-B27'nin varlığı, AS'nin hem yaygınlığını hem de insidansını belirlemede önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır (27).

2.1.3. Etvoloji

Ankilozan spondilit için genel risk faktörleri arasında HLA-B27 pozitifliği, ailede AS öyküsü, erkek cinsiyet ve sık geçirilen gastrointestinal sistem enfeksiyonları yer almaktadır (3). Ayrıca, bazı çalışmalar stresli yaşam koşullarının da AS'nin tetikleyicilerinden biri olabileceğini öne sürmektedir. Bu risk faktörleri, hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynayabilir (28). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ortaya konan çalışmalarda sigara içiminin hastalık aktivitesini ve radyolojik ilerlemeyi artırdığı bulunmuştur (29). Geçmişte AS hastalarında erkek/kadın oranının 9/1 olduğu düşünülüyordu, bu da hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu görüşünü destekliyordu. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, bu oranın 2-3/1 arasında olduğunu ortaya koymuştur. Bu değişimin, kadınların tanı araçlarına daha erişilebilir hale gelmesi ve AS'nin kadınlarda da görülebileceğine dair artan farkındalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, AS'nin kadınlarda genellikle hastalığın başlamasından 1-2 yıl sonra tanı konulduğunu göstermiştir. Bu, kadınların AS'nin erken aşamalarında tanı almasının daha uzun sürdüğünü ve bu durumun hastalığın daha geç fark edilmesine yol açtığını göstermektedir (30).

2.1.4. Patogenez

Ankilozan spondilitin ve diğer SpA'ların kesin nedeni henüz bilinmemektedir ve hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık oluşumunda genetik yatkınlık, entezit ve mikrobiyota değişikliklerinin öneminin büyük olduğu düşünülmektedir. AS tanılı bireylerin akrabalarında hastalık oluşma riski normale göre büyük ölçüde yüksektir. Bu durum, genetik predispozisyonun hastalığın gelişiminde önemli bir etken olduğunu ve genetik yatkınlığın aile üyelerinde de risk oluşturarak hastalığın görülme olasılığını artırdığını göstermektedir (31).

HLA-B27, altıncı kromozomun kısa kolunda bulunan ve beta-2 mikroglobulin içeren bir MHC sınıf I antijenidir. Bu antijen, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur. HLA-B27'nin AS üzerindeki kalıtsal katkısının yaklaşık %20-30 civarında olduğu tahmin ediliyor. Bununla birlikte, MHC bölgesinin AS üzerindeki toplam etkisinin %40 ile %50 arasında olduğu öngörülmektedir. HLA-B27, AS'li hastaların büyük bir kısmında (%80-95) bulunurken, genel nüfusta bu antijenin prevalansı sadece %6'dır. HLA-B27'nin şimdilik 160 alt tipi ortaya konuldu. En sık alt tipi HLA-B2705 ve HLA-B2704'tür. AS ile ilişkili olmayan alt tiplerin HLA-B2706 ve HLA-B2709 olduğu düşünülmektedir. Bu durum HLA-B27'nin

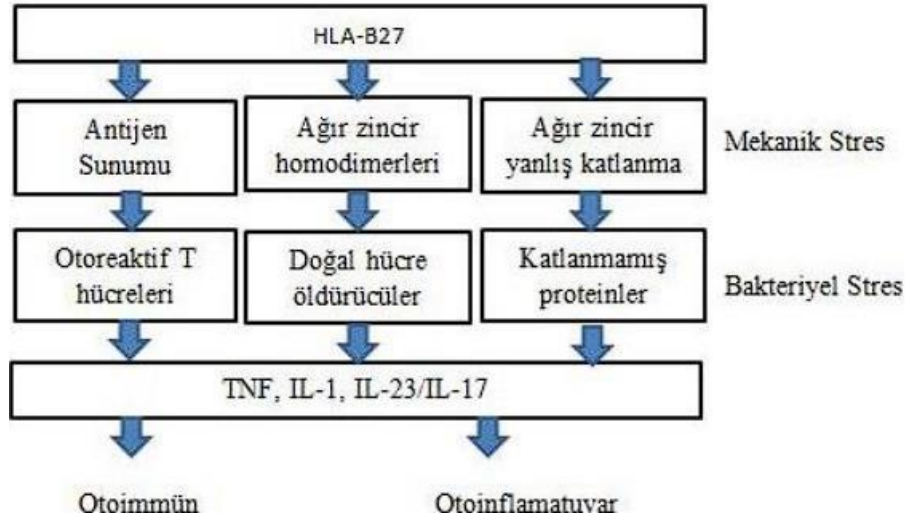
AS'nin gelişiminde kritik bir rol oynadığını ve hastalığın patogeneğinde önemli bir faktör olduğunu göstermekte fakat henüz ne olarak aydınlatılmadığını düşündürmektedir (31,32).

Artritogenik peptit hipotezi, HLA-B27'nin patogeneindeki rolünü açıklayan önemli teorilerden biridir. Bu hipoteze göre, HLA-B27 hem kendinden hem de bakterilerden türetilen antijenik peptitleri CD8+ T lenfositlerine sunar. Bu süreç, çapraz reaktiviteye neden olarak, HLA-B27 ile ilişkili sitotoksik T hücrelerinin aktive olmasına yol açar. Sonuç olarak, bu aktive olmuş CD8+ T lenfositler, eklemler ve diğer hedef dokularda yıkıcı bir inflamatuvar yanıtı başlatır (33).

Katlanmamış protein tepkisi hipotezi, HLA-B27'nin düzgün bir şekilde katlanmadığını ve sıkça hatalı katlandığını öne sürer. Bu hipoteze göre, HLA-B27 molekülleeri, normalden daha uzun sürede katlanır ve bu süreçte sık sık yanlış bir yapı oluşturur. Yanlış katlanmış HLA-B27 molekülleeri, hücrede stres tepkilerini başlatır ve otofaji gibi hücreseel yanıtları tetikler. Bu durum, interferon-gama (INF- γ), interlökin-17 (IL-17) ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini teşvik eder. Sonuç olarak, bu sitokinler inflamatuvar süreçleri artırarak AS'nin patogeneine katkıda bulunur (34,35).

Homodimer oluşumu hipotezine göre, HLA-B27 alelleri hücre yüzeyinde çiftler halinde, yani homodimerler olarak bir araya gelir. Bu homodimerler, otoimmün yanıtları tetikleyebilecek proinflamatuvar ligandlar gibi davranır. Bu yapılar, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve T hücreleri üzerindeki NK immünoglobulin benzeri reseptörler (KIR) ile etkileşime girer. Bu etkileşim, IL-17 üretimini artırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir.

Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ise, SpA ile güçlü bir ilişkiye sahip ikinci bir gen olarak tanımlanır. Non-HLA genler içinde en önemlisidir. ERAP1, endoplazmik retikulumda HLA sınıf I molekülleerine, özellikle HLA-B27'ye uygun peptitlerin yüklenmesi için gerekli olan peptitlerin doğru uzunlukta üretilmesini ve düzenlenmesini sağlar. ERAP1'in işlevindeki bozukluklar, HLA-B27'nin anormal bir şekilde sunulmasına ve hücre içinde ağır zincirlerin birikmesine neden olabilir, bu da hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar (36).



Şekil-1. AS'de HLA-B27'nin rolü (37)

Bağırsak mikrobiyotasının ve bağırsak mukozal bariyerinin bozulmasının, SpA ve diğer inflamatuvar artrit türlerinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Normalde, bağırsak mikrobiyomu, bağırsak epitel bariyeri ve vasküler bariyer tarafından konakçıdan ayrılır. Ancak bu bariyerlerin bütünlüğü bozulduğunda, bağırsak mikroorganizmaları ve toksinleri sistemik dolaşıma geçebilir ve bağışıklık sistemini tetikleyebilir. Bağırsak inflamasyonu SpA hastalarının yaklaşık %30'unda, ileokolonoskopi ile tespit edilebilmektedir. Kronik bağırsak iltihabının, SpA'nın hastalık aktivitesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Ayrıca, Crohn hastalığı (CH) ve AS de benzer genlerin bulunduğu, CH ve Ülseratif kolit (ÜK) tanımlı hastaların %4-10'unda AS tespiti ve kronik bel ağrısı şikayeti olmayan CH'nin bir kısmında radyografik olarak sakroiliit bulgularının ortaya çıktığı gözlemler, bu bağlantıyı güçlendirmektedir. Bu veriler, bağırsak mikrobiyotası ve bariyer bozukluklarındaki değişikliklerin, inflamatuvar artritlerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (38).

Bağırsak epitelindeki bütünlük kaybı, bağırsak mikrobiyotasının ve metabolitlerinin submukozaya ve sistemik dolaşıma geçişine engel olamaz. Bu durum, bağışıklık sisteminin bağırsak epitelini korumak için IL-17 ve IL-22 gibi sitokinleri aktive etmesini tetikler. IL-17, bağırsak epitelinde antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarak patojenlere karşı savunmayı güçlendirir ve epitel bariyerinin bütünlüğünü destekler. Ancak anti IL-17 tedavisinin sedef hastalığı ve AS üzerindeki klinik etkilerini incelediğimizde, bu tedaviyle bağırsak inflamasyonunun alevlenme sıklığının arttığı görülmüştür. Bu durum, IL-17'nin bağırsak

epitelinin korunmasındaki kritik rolünü ve anti IL-17 tedavisinin bağırsak iltihabı üzerindeki dolaylı etkilerini ortaya koyar (39,40).

İnterlökin-17, IL-23'ü indüklemekte ve SpA için önceki araştırmalarda potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmiştir. Ancak, randomize kontrollü çalışmalar, AS tedavisinde kullanılan anti IL-23 antikorunun, Psöriasis üzerindeki etkinliğine rağmen, AS'de belirgin bir klinik fayda sağlamadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, AS'de ki IL-17 üreten hücrelerin genellikle IL-23'ten bağımsız bir şekilde işlediğini ve dolayısıyla IL-23'ün AS patogenezi üzerindeki rolünün sınırlı olabileceğini göstermektedir (41).

Granülositler ve makrofajların yanı sıra, bağırsakta IL-17 üreten çeşitli hücre tipleri bulunur. Bunlar arasında mukozal ilişkili T hücreleri (MAIT), tip 3 doğal benzeri lenfoid hücreler (ILC3), gama-delta T hücreleri ve doğal öldürücü T hücreleri (iNKT) yer alır. Bu hücreler, mikrobiyal ürünleri doğrudan tanıyabilen ve T lenfosit reseptörlerinin detaylı düzenlenmesine ihtiyaç duymadan hızla büyük miktarda sitokin üretebilen hücrelerdir. ILC3'ler bağırsakta aktive olduklarında, hedef bulma yeteneği sağlayan alfa-4/beta-7 integrinini aktive ederler. Bu integrinin ligandı, AS hastalarında bağırsak ve kemik iliği gibi bölgelerde yüksek miktarda üretilen mukozal vasküler hücre adezyon molekülü 1 (MADCAM1) tarafından sağlanır. Bu etkileşimin doğrudan kanıtı olmamakla birlikte, AS'li hastalarda bağırsaktan türetilen ILC3'lerin sistemik dolaşıma geçerek, alfa-4/beta-7 integrin-MADCAM1 etkileşimi yoluyla kemik iliğine, entezlere ve periferik eklemlere göç ettiği düşünülmektedir (42,43).

Spondiloartrit hastalarında, hastalığın temel mekanizmaları, tendonların ve eklemlerin kemiğe bağlandığı entezis bölgelerinde yoğunlaşır. Entezler, özellikle mekanik yükler nedeniyle mikro travmalara karşı fazlasıyla duyarlıdır. Örneğin, Aşil tendonunun kalkaneusa bağlandığı bölgede, yürüyüş veya koşu sırasında vücut ağırlığının on katı kadar mekanik stres oluşur. Bu mikro travmalar, bağışıklık sisteminin yanıtını tetikleyerek, ILC3 hücreleri, gama-delta T hücreleri, doğal öldürücü T hücreleri ve geleneksel T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin aktive olmasına neden olur. Bu hücreler, proinflamatuvar moleküller ve kemoatraktanlar salgılayarak, nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücrelerin entez bölgesine kemotaksisini güçlendirir. Bu inflamatuvar hücrelerin salgıladığı tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL-17 gibi sitokinler, entezlerdeki inflamasyonu daha da artırır. SpA'nın bu inflamatuvar reaktivitesi, mekanik yük ve mikro travmalara karşı bağışıklık sisteminin aşırı ve hatalı yanıtı olarak değerlendirilir. Bu yanıtlar, sağlıklı bireylerde bile TNF- α ve IL-17'nin etkisiyle

inflamasyonun yönetilmesine neden olabilir. Artan inflamasyon SpA'nın patogeneğinde önemli bir yere sahiptir (44,45).

Spondiloartrit'li hastalarda yeni kemik oluşumu ve erozyonların oluşum mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, mekanik stresin inflamasyonun başlamasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir; bu da aksiyel sistemin neden özellikle etkilendiğini açıklayabilir. Aksiyal spondiloartrit de SİE inflamasyonunun yanı sıra yeni kemik oluşumu da görülebilir. TNF- α ve IL-17 gibi sitokinlerin, osteoklast öncü hücrelerini aktive ederek inflamasyonu başlattığı düşünülmektedir. Bu inflamasyon süreci, vertebral köşe ve aksiyel iskelette bir onarımı tetikler ve yeni kemik oluşumu gerçekleşir. Araştırmalar, yeni kemik oluşumunun özellikle yağ metaplazisinin yoğun olduğu bölgelerde daha sık görüldüğünü ve inflamasyonun geriledikten sonra bu sürecin başladığını göstermektedir (46,47).

2.1.5. Klinik bulgular

Ankilozan Spondilit, çeşitli klinik belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilen, öncelikle aksiyel omurgayı etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ayırt edici özellikleri arasında kronik sırt ağrısı ve ilerleyen omurga sertliği bulunur. AS; omurganın, sakroiliak ve periferik eklemlerin, parmakların ve entezlerin tutulumu ile karakterizedir. AS sıklıkla omurga hareketliliğinin bozulmasına yol açar ve duruş bozukluklarına neden olabilir. Hastalar ayrıca kalça ağrısı da yaşayabilir. Periferik artrit, entezit ve daktilit de AS ile ilişkilidir. İskelet tutulumuna ek olarak, eklemlerin dışındaki çeşitli organları da etkileyebilir. AS'nin bu eklem dışı belirtileri arasında İBH (%50), akut ön üveit (AAU)(%25-35) ve sedef hastalığı (%10) bulunur. AS ayrıca, AS'li bireylerde mevcut sistemik inflamasyondan kaynaklandığına inanılan kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artmasıyla da bağlantılıdır. Akciğer komplikasyonları da AS ile ilişkilidir, çünkü göğüs duvarı genişlemesinin azalması ve sınırlı omurga hareketliliği kısıtlayıcı bir akciğer paterni eğilimi gösterebilir. AS'li bireylerin vertebral fragilite kırıkları yaşama olasılığı en az iki kat daha fazladır. Ek olarak, atlantoaksiyel subluksasyon, omurilik yaralanması ve nadiren de olsa cauda equina sendromu riskiyle karşı karşıyadırlar (47-49).

2.1.5.1. Kas iskelet sistemi tutulumu

Ankilozan Spondilit'in en belirgin özelliği, sinsi bir başlangıçla ortaya çıkan ve zamanla kronikleşen omurga ağrısı ve sabahları yaşanan tutukluktur. Bu hastalığın hemen hemen tüm

bireylerinde bel ağrısı görülür ve hastaların yaklaşık %75'inin ilk şikayeti de bu bel ağrısıdır (3). Genellikle hastalar ağrının ne zaman başladığını veya ağrının tam olarak hangi bölgeyi etkilediğini net bir şekilde ifade edemezler. Ancak birkaç ay içinde, ağrı iki taraflı ve sürekli bir hale gelir, özellikle gece ve sabah saatlerinde artış gösterir. Bu durum ilerledikçe, hastalarda kronik bel ağrısı ve sabahları tutukluk gelişir. Uzun süreli hareketsizlik ağrıyı daha da kötüleştirebilir. İleri aşamada dorsal omurgada kifoz, lomber düzleşme, omurganın progrese ankilozu, lordoz kaybı gibi deformitelere yol açar. Bu süreç kalıcı fiziksel deformitelere neden olabilir. Bu hastalarda "inflamatuvar bel ağrısı" (İBA) görülür. İBA diyebilmek için en az beşte dört özelliğin olması gerekir (Tablo 1) (51).

Tablo 1. İBA için ASAS kriterleri (51)

3 ay veya daha uzun süreli kronik bel ağrısı olan hastalarda
☐ 40 yaşından erken başlangıç
☐ Sinsi başlangıç
☐ Egzersiz ile düzelme
☐ İstirahat ile düzelme olmaması
☐ Gece ağrısı
En az 4 kriterin olması İBA için tipiktir.

Yapılan bir çalışmada AS tanısı olan hastaların takribi %33'üne hastalık başında lumbal disk hernisi (LDH) tanısı konmuş olup İBA'yı ifade etmede hastalar zorluk yaşayabilirler (52).

2.1.5.2. Entezit

Entezit, AS'nin belirgin bir klinik özelliğidir (53). Bağların, tendonların, eklem kapsülünün veya fasya'nın kemik yüzeyine yerleştiği yer olan entesis etrafındaki iltihaplanmayı ifade eder (54). Periferik artrit göre daha az yaygın olmasına rağmen hastaların yaklaşık %57'sinde mevcuttur (55). Entezitin en belirgin klinik görünümü, topuklarda şişliktir. Ya aşil tendonunun ya da plantar fasya bağının kalkaneus'a yerleştiği yerde genellikle şiddetli ağrı ve hassasiyetle ilişkilidir. Fizik muayene sırasında hasta genellikle çıplak ayakla topuklarının üzerinde yürümekte zorluk çeker. Aşil tendonunun yan tarafındaki şişlik, hasta arkadan ayakta dururken gözlemlendiğinde fark edilebilir. Palpasyonda, aşil tendonunun ve/veya plantar fasya'nın kalkaneus üzerindeki yerleşme yerlerinde hassasiyet vardır. Görünür şekilde

şışmeyen ancak hassas olabilen diğer entezit bölgeleri arasında iliak çıkıntılar, büyük trokanterler, dirseklerdeki epikondil, patellanın üst sınırına kuadriseps yerleşimi, patellanın alt kutbuna veya tibial tüberoziteye patellar ligament yerleşimi, sternumdaki kostokondral bağlantılar, humerus tüberoziteleri, manubrial-sternal eklemler ve oksiput bulunur (56).

2.1.5.3. Sakroiliit

Sakroiliit semptomları genellikle geç ergenlik döneminde veya yaşamın üçüncü on yılında ortaya çıkar. Hastalar başlangıçta genellikle tek taraflı veya iki taraflı gluteal bölgede ağrı hissederek. Bu ağrı zamanla daha kalıcı hale gelir ve özellikle gece yoğunlaşır. İlk aşamalarda, SİE'nin genellikle alt ve ön sinoviyal bölgeleri etkilenir. Radyografik görüntülerde, SİE'lerde erken dönemde hafif genişleme gözlemlenebilir; bu genellikle eklem yüzeylerindeki erozyona bağlıdır. Hastalık ilerledikçe, endokondral ossifikasyon süreci başlar. Ancak bu değişikliklerin belirginleşmesi birkaç yıl sürebilir. Hastalığın daha ileri aşamalarında, SİE'lerin arka ve ön yüzlerinde kapsüller entezit gelişir. Bu durum eklem aralığını belirsizleştirir ve eklem hareketliliğinde azalma ile sonuçlanır. Yıllar geçtikçe, kronik inflamasyon nedeniyle SİE'lerde ankiloz oluşur. Bu süreç, eklemlerde kalıcı deformiteler ve hareket kısıtlılığına yol açabilir (57).

2.1.5.4. Artrit

Omuz ve kalça eklemleri, AS hastalarının yaklaşık üçte birinde etkilenir. Hastalığın progresyonu ile birlikte kalçada fleksiyon kontraktürü görülür; kalça hareketliliği azalır ve genellikle total kalça protezi gereksinimi ortaya çıkar. Kalça eklemesindeki tutulumun hastalığın prognozu için önemi yüksektir (58). Periferik eklem tutulumu, AS'li hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve bu tutulumun %25'i kronik hale gelebilir. Ağrı, eklem tutukluğu ve şişlik gibi semptomlar ile kendini gösterir. Oligoartrit veya monoartrit olarak ortaya çıkabilir; genellikle akut olarak başlar, eklemde erozyon veya kalıcı deformiteye neden olmaz. Periferik eklem tutulumu genelde metatarsofalangeal eklemler, ayak bilekleri, kalçalar ve dizler gibi alt ekstremitelerde görülür. Üst ekstremitedeki tutulum ise nadirdir ve çoğunlukla İBH veya psöriasis gibi ek hastalıklarla ilişkili vakalarda ortaya çıkar. Sinovit genellikle tekrarlayıcı, asimetrik, oligoartiküler bir seyir izler. Ayrıca temporomandibuler eklemler de etkilenebilir, bu da ağız açıklığında azalma ve çiğneme güçlüğü gibi ek semptomlara yol açabilir (59).

Daktilit, ayak veya ayak parmaklarında diffüz bir şişlik ile kendini gösterir ve "sosis parmak" olarak da bilinir. Daktilit genellikle semptomlardan aylar sonra ortaya çıkar ve bir

veya daha fazla parmakta gelişebilir. Bu durum bazen kendiliğinden düzelebilir. Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda erkeklere kıyasla periferik artrit daha yüksek oranlarda görülmektedir (59-61).

2.1.5.5. Osteoporoz

Osteoporoz ve azalmış kemik kütlesi, AS tanılı hastalarda, hatta kısa hastalık süresine sahip genç erkeklerde bile yaygındır (63,64). Düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve kemik kaybı, hastalığın ilk 10 yılında belirgindir (64-66). Uzun süreli ve sürekli aktif hastalığı olan hastaların yarısından fazlasında BMD hem omurgada hem de kalçada azalmıştır (68,69). SpA'lı 3984 hastayı kapsayan çok uluslu bir çalışmada, osteoporoz en sık tespit edilen komorbiditeydi (%13) (70).

İleri AS'de, omurganın kemik mineral yoğunluğunun (BMD) dual foton absorpsiyometri (DEXA) ile ölçümü, sindesmofitlerin ve periosteal kemik oluşumunun üst üste binen etkisi nedeniyle yanlış yüksek değerler verebilir (71). Bu nedenle, femur boynunda BMD ölçümü, AS'li hastalarda daha etkili olabilir. AS hastalığında kemik mineral kaybının, hareketsizlik, genetik yatkınlık, kullanılan tedavi ve inflamatuvar sitokinlerin etkisi gibi çeşitli faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (64).

2.1.5.6. Eklem dışı bulgular

Hastalığın özellikle erken zamanlarında kas ve eklem ağrıları, bel tutukluğu, kronik yorgunluk gibi şikayetler uyku kalitesini bozabilir. Ayrıca, subfebril ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomlar görülebileceği gibi sistemik tutulumlarda görülebilir.

2.1.5.7. Kardiyovasküler tutulum

Ankilozan Spondilit'in birkaç kardiyak belirtisi tanımlanmıştır ve bunlar ilerleyici morbidite için önemli nedenlerdir. Mevcut bir vaka-kontrol çalışmasında, AS'li ve KVH risk faktörleri olmayan hastaların sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu için daha yüksek bir prevalansa sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Ekokardiyografi ve elektrokardiyogram'a (EKG) dayalı ikinci yaygın kardiyovasküler risk faktörleri sol ön fasiküler blok, sol eksen sapması ve aort kapak yetersizliğidir (72).

Aort kapak yetersizliği hastaların %18'inde görülen en önemli kardiyovasküler tutulumlardan biridir (73). Aort kökünü içeren, dilatasyona ve yetersizliğe yol açan kronik aortitin bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (74,75). Özellikle HLA-B27 pozitif erkek

hastalarda aort kök indeksinde artış görülmüştür (ancak HLA-B27 negatif hastalarla karşılaştırıldığında aort kapak yetersizliği prevalansında bir fark bulunmamıştır) (76).

Aort yetmezliğini veya iletim anormalliklerini değerlendirmek için, semptomlar tek başına çok spesifik ve yorumlanması kolay olmadığından, EKG ve ekokardiyografi rutin araçlar olarak önerilmektedir (77). 2015/2016'da EULAR (European League Against Rheumatism) öneri güncellemesinde, en az 5 yılda bir KVH risk faktörlerinin taranması gerektiği belirtilmiştir (78).

2.1.5.8. Oftalmolojik tutulum

Üveit, farklı etiyojilere ve patojenik mekanizmalara sahip, görmeyi tehdit eden bir grup göz içi inflamatuvar hastalıktır (79). AAU, dünya çapında en yaygın üveit türüdür. AAU ilk olarak 1973 yılında MHC tip 1 alleli, HLA-B27 ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (80,81). AS, HLA-B27 pozitif AAU'daki başlıca sistemik hastalık sunumu olarak kabul edilir ve AS, HL-B27 pozitif AAU vakalarının yaklaşık %55-90'ında teşhis edilebilir (82,83).

Akut ön üveit'te AS'nin yüksek oranda görülmesine rağmen, HL-B27 pozitif AS ile ilişkili AAU'nun spesifik patogenezi bilinmemektedir. HL-B27 pozitif AS ile ilişkili AAU kronik bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir. Sitokinlerin ve kemokinlerin inflamatuvar süreçlerin koordinasyonu ve sürdürülmesi için gerekli olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada AS ile ilişkili AAU'lu hastalarda IL-8 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve vitamin D düzeylerinin azaldığını göstermiştir (84).

Katarakt ve glokom da oluşabilir. Bunlar posterior sineşi, artmış göz içi basıncı ve kistoid maküla ödemi ile ilişkilidir (85).

2.1.5.9. Pulmoner tutulum

Uzun süreli hastalıktan sonra AS hastalarının az bir kısmında, kas-iskelet sistemi hastalığının neden olduğu kısıtlayıcı değişiklikler ve akciğerlerde interstisyel, nodüler ve parankimal anormallikler gibi değişiklikler nedeniyle bozulma meydana gelir (86).

Restriktif akciğer hastalığı büyük ölçüde azalmış göğüs duvarı ve omurga hareketliliğiyle ilişkilidir. Solunum fonksiyon testlerinin (SFT), AS'li hastalar ve eşleştirilmiş kontroller arasında karşılaştırıldığı bir çalışmada, AS'li hastaların %18'inde restriktif bir desen saptandı. Vital kapasite azaldı ve fonksiyonel rezidüel kapasite AS'de arttı (87). Tahminleri %1,3 ile %15 arasında değişen AS hastası yüzdesinde, düz radyografi ile apikal pulmoner

fibroz gibi diğer pulmoner değişikliklere dair kanıtlar vardır. Apikal fibroz genellikle asemptomatiktir ve uzun süreli hastalıkla ilişkilidir (87-89).

Fibrotik hastalık ve sigara içimi, AS'de nadir görülen bir komplikasyon olan spontan pnömotoraks için risk faktörleri olabilir (91).

Pulmoner anormalliklerin nedenleri bilinmemektedir. Bronkoalveolar lavaj genellikle kayda değer olmadığından alveolit için kanıt eksikliği vardır. Ancak bir raporda, transbronşiyal biyopsi ile 12 hastanın 5'inde değişken derecede interstisyel fibrozis ortaya koymuştur ve bu da apikal fibrozisin radyolojik görünümünün aslında daha genel bir süreci yansıtabileceğini göstermektedir (89).

2.1.5.10. Nörolojik tutulum

Birçok spinal hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar, omurgadaki çeşitli patolojilerden kaynaklanabilir ve genellikle omuriliğin ya da sinir köklerinin kompresyonu ile ilişkilidir. Omurgada inflamasyon, spinal stenoz, posterior longitudinal ligament ossifikasyonu, instabilite, kırıklar ve disk lezyonları gibi durumlar nörolojik belirtilere yol açabilir. Özellikle AS gibi hastalıklarda, omurga kırıkları sıklıkla görülür. AS'li hastalarda omurganın esnekliğinin kaybolması ve eklem sertliği nedeniyle, normalde küçük travmalar bile kırıklara neden olabilir. Bu kırıklar genellikle servikal bölgede meydana gelir ve bu durum kuadriplejiye yol açabilir. Araştırmalara göre, AS hastalarının yaklaşık %15'inde omurga kırığı gelişme riski vardır. En yaygın omurga kırığı yerleri, C5-C6 ve C6-C7 düzeylerinde görülmektedir. Erken dönemde kırıklar yer değiştirmeyebilir ve bu nedenle grafilerde gözden kaçabilir. Asemptomatik kırıklar MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanabilir (92).

Atlantoaksiyel subluksasyon yaklaşık %2 olarak gözlemlenmektedir. Bu durum, spinal kord üzerinde basıya ve oksipitalde ağrıya yol açabilir. Hastalık seyrinde "kauda equina sendromu" araknoidite bağlı ciddi ve önemli uzun dönem komplikasyon olarak oluşabilir. Sonucunda impotans, refleks kaybı, duyuşal ve motor fonksiyon kaybı, idrar-gaita inkontinansı ve alt ekstremitelerde güçsüzlük gibi semptomlara neden olabilir. Cerrahiden kaçınılmalı, semptomatik tedavi verilmelidir. AS ve multipl skleroz arasında artmış bir bağlantı olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (93).

2.1.5.11. Renal tutulum

Böbrek hastalığı AS'de nadir olsa da nonspesifik glomerülopati, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi ve renal amiloidoz görülebilir (93-95).

2008/2009'da AS tanısı konulan 681 hastadan oluşan bir kohortta, %8'inde proteinüri ve/veya hematüri dahil olmak üzere idrar analizinde anormal bulgular görüldü. Günde 1000 mg'ı aşan proteinürisi olan hastalara böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsiler nonspesifik glomerülopati (üç hasta), IgA nefropatisi (iki hasta) ve amiloidoz (bir hasta) gösterildi (94).

AS'li hastalarda DMARD (hastalık modifiye edici ilaç), Sülfasalazin (SSZ) ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı ile ilgili nefropati de görülebilir (93).

2.1.5.12. Gastrointestinal tutulum

Ankilozan Spondilit'li hastaların yaklaşık %50'sinde, genellikle belirti vermeyen ileum ve kolonda mukozal inflamasyon histolojik inceleme ile tespit edilebilir (96-98). Histolojik olarak inflamasyon gösteren AS'li hastaların sadece küçük bir kısmında klinik olarak belirgin İBH gelişir. Bu durum, CH veya ÜK şeklinde olabilir. AS hastalarının yaklaşık %6,4'ünde belirgin İBH tespit edilmektedir (100).

2.1.6. Fizik muayene

Fizik muayene erken teşhis için oldukça önemlidir. Kas ve iskelet sistemi ile sistemik belirtiler kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Kas iskelet sisteminde periferik eklemler ve omurga muayenesine bakılmalıdır. SİE'lerde palpasyon yaparak hassasiyet, ağrı ve inflamasyon varlığı değerlendirilmelidir. Omurgada hareket kısıtlılığı olup olmadığına bakılmalıdır. Kalça, omuz, diz ve diğer periferik eklemlerde hareket açıklığı ölçülmelidir. Eklemlerde kısıtlanma, ağrı ve şişlik olup olmadığına bakılmalıdır. Entezit, daktilit ve artrit değerlendirilmelidir. AS sistemik tutulum da yapabileceği için sistemik muayene de gözden kaçmamalıdır (101).

Ankilozan Spondilit hastalarında postür analizi, hastalığın ilerleyişini anlamak ve yönetmek için kritik bir unsurdur. Hastalık ilerledikçe torakal kifozda bir artış gözlemlenir. Bu, sırtın üst kısmının aşırı derecede yuvarlanmasıyla kendini gösterir ve hastanın genel duruşunu bozar. Aynı zamanda lomber lordozda bir azalma meydana gelir, bu da bel bölgesinin doğal eğriliğinin kaybolmasına yol açar ve belin düzleşmesine neden olur. Bu değişiklikler, hastaların ağırlık merkezinin öne kaymasına sebep olur. Bu adaptasyon, dizlerin

ve kalçaların doğal pozisyonundan saparak fleksiyona gelmelerine neden olur. Plantar fleksiyon ayak bileklerinde görülebilir. Artan torakal kifozun bir diğer etkisi, zamanla boy kısalmasıdır. Entezitlerin değerlendirilmesinde aşıl tendonu, büyük trokanterler, plantar fasya, kostokondral eklem, iskial tüberositler, iliak krest, spinöz çıkıntılar palpe edilmelidir (102).

Restriktif akciğer hastalığı, AS'nin erken evrelerinde de görülebilen kostovertebral eklem tutulumuyla ortaya çıkar. Bu durum, göğüs duvarının genişleme kapasitesini kısıtlayarak solunum fonksiyonlarını etkiler. Erkeklerde, göğüs duvarı genişlemesini değerlendirmek için 4. interkostal aralıktaki mesafe ölçülürken, kadınlarda bu ölçüm genellikle meme altı bölgesinden yapılır. Maksimum inspirasyon ve ekspirasyon sırasında ölçülen göğüs duvarı genişleme farkının 5 cm'den az olması ile teşhis koyulur (103).

Servikal tutulum daha ileri evrelerde görülen bir durumdur ve genellikle servikal omurganın ekstansiyon hareketinde kısıtlılık şeklinde kendini gösterir. Rotasyon kısıtlılığı da gelişebilir ve hastanın görüş açısını daraltabilir. Servikal tutulum için Oksiput-duvar (OD) mesafesi bakılır. Hastadan kalçalarını ve topuklarını bir duvara yaslayarak dik durması istenir. Servikal lateral fleksiyondayken, tragusakromioklavikular eklem arası ölçüme bakılır (104).

Göğüs ekspansiyonu (GE), kostovertebral, torakal vertebra ve kostosternal eklem tutulumu ile ilgilidir. Kalça tutulumu intermalleoler aralık ölçülerek bakılır (105).

Sakroiliak eklem değerlendirilmesinde en fazla faber (fleksiyon-abduksiyon-eksternal rotasyon) ve sakroiliak kompresyon testi uygulanır. Faber testi, sırt üstü yatan hastanın bir kalçasının sabitlenmesi ve diğer kalçanın fleksiyon, abduksiyon ve dış rotasyon hareketlerine zorlanmasıyla yapılır. SİE'nin duyarlılığını belirlemek için hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken, iliak kemiklerin ön üst çıkıntıları üzerine aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır. Ayrıca, hasta yan yatar pozisyonda iken iliak kemiklere uygulanan basınç da değerlendirilir. Sakrum üzerine basınç uygulandığında hasta yüzükoyun yatarken ağrı hissedebilir (106).

Lomber hareketleri değerlendirmek için çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılır. Bunlar arasında Schober testi, parmak-yer (PY) mesafesi, lateral fleksiyon ve modifiye Schober testi ölçümleri bulunur. Schober testini Paul Schober 1937 yılında ilk olarak tanımlamıştır (107). Her iki “posterior superior iliak krista” hizasında ortadaki çizgi belirlenir. 10 cm üzerine diğer çizgi çizilir, hasta öne doğru dizleri bükülmeden eğilebildiği kadar eğilir, fark 15 cm ve üzerinde olmalıdır (108).

Wright ve Macrae tarafından 1969 senesinde schober testi modifiye edilmiştir. Schober testine ilaveten lumbosakral bileşke alt 5 cm tarafına bir çizgi daha eklenmiş, böylece

en alt ve en üst çizgi arası 15 cm olmuştur. Yayınlandığında, modifiye Schober testi, küçük bir hasta grubunda L1-S1 radyografik ölçümleriyle karşılaştırıldı ve çok yüksek bir korelasyon bulundu. Ek çalışmalarda yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik bildirildi (107).

2.1.7. Laboratuvar testleri

Laboratuvar bulguları genellikle nonspesifiktir. Yaklaşık %50 ile %70 oranında yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve yükselmiş C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere yükselmiş akut faz yanıtı mevcut olabilir (109).

Normal bir ESH ve CRP, AS'yi dışlamaz. Nadiren çok aktif olan hastalarda normokrom normositer anemi görülür (3,110). Serum kemik-spesifik alkalen fosfataz seviyesi şiddetli AS'de yükselebilir (111). Bir çalışma, AS'li hastaların %13'ünde hafif yükselmiş serum alkalen fosfataz seviyelerinin bulunduğunu ve yüksek hastalık aktivitesi, SİE'lerde ve omurgada daha fazla yapısal hasar ve daha düşük BMD ile ilişkili olduğunu bulmuştur (112). Serum IgA seviyeleri de genellikle normal aralığın üzerine yükselir (113,114).

Sinovyal sıvı bulguları, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) baskın olduğu artmış beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ile birlikte, inflamatuvar artrit tipik bulgularıdır. HLA-B27 AS'li hastaların çoğunda mevcuttur, ancak her zaman mevcut değildir. Sekiz kohortun (yedi Avrupa ülkesi ve Türkiye'den) birleştirilmiş analizinde, HLA-B27 prevalansı %77 olarak saptanmıştır (100).

2.1.8. Görüntüleme bulguları

Sakroiliak eklemlerin radyografik bulguları, eklem boşluğunun hafif daralması ve sklerozdan erozyon değişikliğine kadar uzanır ve sonunda kemik ankilozuna yol açabilir. Radyografi ve MRG, SİE değerlendirilmesi için kullanılan başlıca tekniklerdir; anormallikleri tespit etmek için kullanılan ek yöntemler arasında BT ve sintigrafi bulunur. BT, özellikle düşük doz BT, radyografik bulguları belirsiz olan bazı hastalarda erozyonları gösterebilir. Sintigrafi anormal artmış tutulumu gösterebilir, ancak bu bulgular sakroiliit için spesifik değildir (115,116).

Ultrasonografi (US), doppler ile eklem çevresindeki yumuşak dokuları ve inflamasyonu değerlendirmek için kullanılır. Hızlı, ulaşımı kolay ve ucuzdur; ancak kemik değişiklikleri konusunda sınırlamaları vardır (117).

Ankilozan Spondilit şüphesi olan tüm hastalarda SİE görüntülemek için pelvisin ön-arka (AP) düz radyografisi olmalıdır. Düz film radyografisi sakroiliiti tespit etmek için

sıklıkla yeterlidir ve bu, geleneksel BT ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon maruziyeti ve pahalı görüntüleme çalışmalarına olan ihtiyacı azaltan maliyet etkin bir yaklaşım olması nedeniyle de savunulmaktadır. Radyasyon maruziyetine kontrendikasyonu olan hastalarda bunun yerine MRG çekilmelidir (118). MRG, sakroiliit tespitinde duyarlılığı en yüksek yöntemdir (119).

Düz radyografi ile belgelenen belirgin sakroiliitli hastalarda, tanı için MRG gibi ek görüntüleme gerekli değildir; ancak, düz radyografilerin sakroiliiti ortaya çıkarmadığı veya bulguların belirsiz olduğu ve AS'den klinik olarak şüphelenilen yüksek indeksli hastalarda, MRG'deki anormal bulgular AS tanısının önemli bir parçasıdır. Bunun nedeni, MRG'nin düz radyografilerin aksine, inflamatuvar değişiklikleri, yağlı değişiklikleri ve ince yapısal anormallikleri ortaya çıkarabilmesidir (120,121).

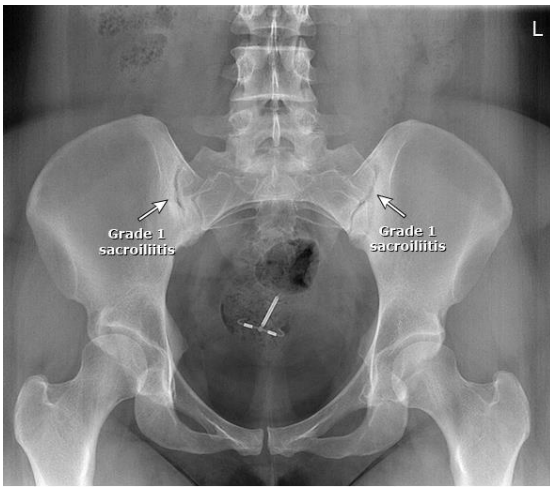
Sakroiliak eklem anormallikleri, tutulumun niteliğini ve ciddiyetini belirlemek için genellikle 0 (normal) ile 4 (toplam ankiloz) arasında derecelendirilir ve bu derecelendirme, görülen değişikliklerin sakroiliiti yansıttığına dair güven derecesini belirlemek için kullanılır. Klinik çalışmalara dahil edilmek üzere modifiye New York kriterlerinde kullanılan AS'yi tanımlayan değişiklik seviyesi, bilateral grade 2 veya unilateral grade 3 değişiklikleri kapsar (Tablo 2) (22,122).

Tablo 2. New York Sakroiliit Derecelendirmesi

Grade 0	Normal
Grade 1	Şüpheli değişiklikler
Grade 2	Minimal anormallik - küçük lokalize alanlarda erozyon ya da skleroz
Grade 3	Kesin anormallik - orta veya ileri derecede sakroiliit bir veya daha fazla olan: erozyon, skleroz kanıtı, genişleme, daralma ya da kısmi ankiloz
Grade 4	Total ankiloz



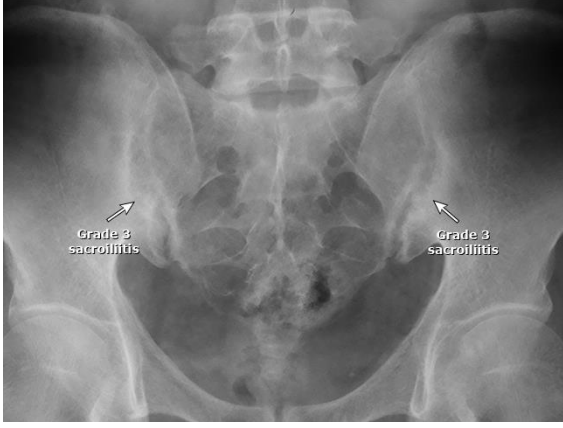
Şekil 2. Grade 0 sakroiliit (123)



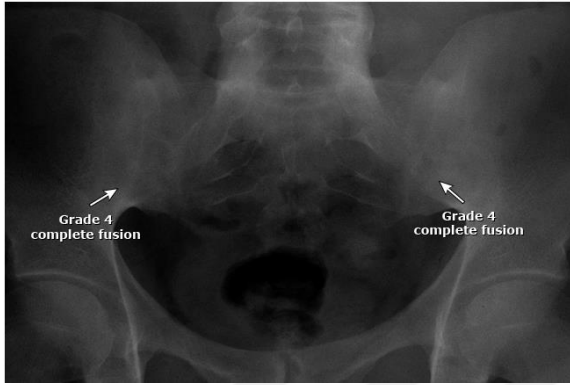
Şekil 3. Grade 1 sakroiliit (123)



Şekil 4. Grade 2 sakroiliit (123)



Şekil 5. Grade 3 sakroiliit (123)



Şekil 6. Grade 4 sakroiliit (123)

Boyun ve bel ağrısı şikayeti olan hastalarda, servikal ve lomber, lateral ve AP grafileri görülmelidir. Bu radyolojik görüntüler, spinal tutulumun yıkıcı işareti olan vertebralarda görülebilecek kareleşme gibi belirtileri tespit etmede yardımcı olabilir. Erken evre AS değerlendirmesi için, alt torakal vertebraları da kapsayan lateral lomber omurga grafileri çekilebilir. AS'nin ilerleyen aşamalarında görülen değişiklikler arasında anterior longitudinal ligamentin kalsifikasyonu, faset eklem ankilozu ve sindesmofit yer alabilir. Bambu omurga AS'nin geç dönem bulgusu olabilir (124).

2.1.9. Tanı

Ankilozan Spondilit klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının taranmasına dayanarak teşhis edilebilir; teşhis olasılığı, mevcut olan belirli bulgulara bağlı olarak değişir. Ek anormalliklerin varlığı olmadan tanıyı koymak için yeterli özgüllüğe sahip tek bir tarihsel özellik, fiziksel bulgu, laboratuvar testi veya görüntüleme çalışması yoktur. Bu nedenle, bu tür

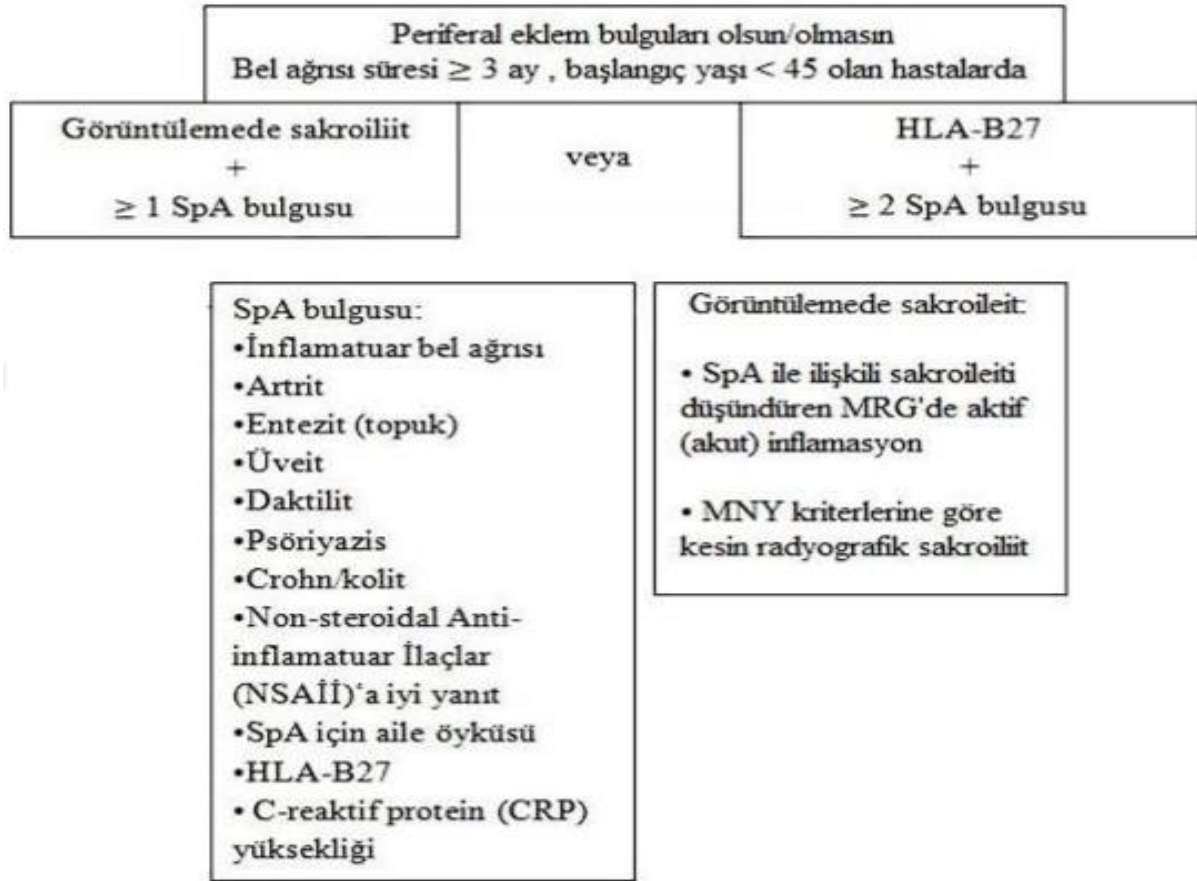
semptomları veya bulguları açıklayabilecek diğer tanıların dışlanmasıyla birlikte bir dizi özelliğin varlığı doğru bir tanıya ulaşmak için gereklidir (125).

1984'te Modifiye New York kriterleri çıkarılmıştır (Tablo 3). Sakroiliitin grade 2-4 bilateral ya da grade 3-4 unilateral bulunması ve klinik kriterlerden en az birinin bulunması ile kesin tanı konabilir. Bu kriterler duyarlı olmakla birlikte, erken, hafif ve sınıflandırılmayan formları tanımlamada etkisiz kalabilmektedir (22).

Tablo 3. AS, 1984 Modifiye New York Kriterleri (22)

KLİNİK
1- En az 3 ay süreli, hareketle düzelen, dinlenme konumunda artan bel ağrısı
2- Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal düzlemlerde kısıtlanması
3- Göğüs genişlemesinin yaş ve cinsiyetin normal değerlerine göre azalması
RADYOLOJİK KRİTER
1- İki yanlı evre ≥ 2 ya da
2- Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroiliit
Kesin AS: Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa
Olası AS: Üç klinik veya klinik olmaksızın radyolojik kriter varsa

Spondiloartritlerin radyografik olarak deformiteleri ortaya çıkmadan önce erken tedavi ve tanı sağlamak amacıyla 2009 senesinde ASAS kriterleri çıkarıldı (Şekil-7). Radyografide aşık sakroiliit saptanan hastalar AS veya r-axSpA olarak; MRG'de inflamasyon olup radyografide sakroiliit saptanmayan hastalar nr-axSpA olarak isimlendirilir. Bu nr-axSpA hastalarının 2 sene süresince takibinde %12'den fazlasının AS tanısı aldığı bir çalışmada gösterilmiştir (6,126,127).



Şekil 7. ASAS AxSpA Sınıflama Kriterleri (126,127)

2.1.10. Ayırıcı tanı

Ankilozan Spondilit ayırıcı tanısında, entezopati ve sakroiliite yol açabilecek diğer durumlar, dejeneratif veya mekanik sebepler, enfeksiyonlar, endokrin ve metabolik bozukluklar dikkate alınmalıdır. Sakroiliit ile seyredabilen; bruselloz, piyojenik enfeksiyonlar, seronegatif SpA'lar, Whipple hastalığı ve tüberküloz gibi enfeksiyöz sebepler dışlanmalıdır. Retinoik asit kullanımı, sarkoidoz, hiperparatiroidi, parapleji gibi durumlar da sakroiliit yapabilir (128).

Entesopatinin diğer hastalıklardan ayrımı yapılmalıdır. Akromegali, travmatik ve mekanik sebepler, Lyme hastalığı, X'e bağlı hipofosfatemi, diffüz idiopatik skeletal hiperostosis (DISH) gibi diğer entezopati ile seyredabilen hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (129).

2.1.11. Tedavi

Hastaların yönetiminin temel hedefleri arasında, fonksiyonun sürdürülmesi, ekstraspinale ve ekstraartiküler komorbiditelerin ve şikayetlerin en aza indirilmesi, omurga hastalığının komplikasyonlarının önlenmesi, etkili psikososyal devamlılık, semptomların hafifletilmesi yer alır. Tüm hastalara, egzersiz ve fizik tedavi, hasta eğitimi, sigarayı bırakma ve destek gruplarına katılmaya teşvik hususunda farmakolojik olmayan önlemler alınmalıdır (130).

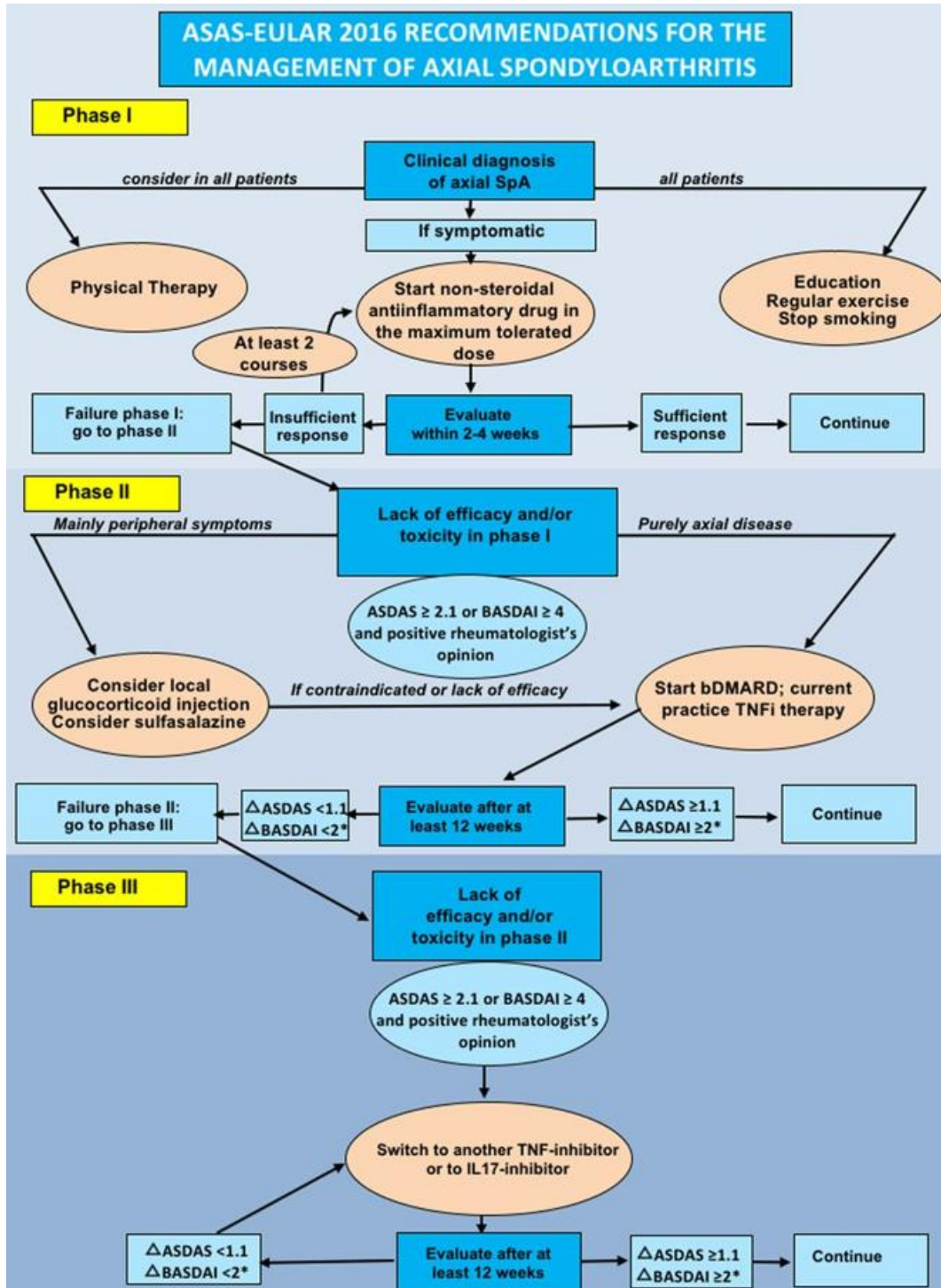
Aksiyel ve periferik eklem belirtilerinin farmakolojik tedavisi, doğrudan hastalık aktivitesinden kaynaklanabilen semptomları azaltmada ve işlevsel kısıtlamaları önlemede çok yardımcıdır. Farmakoterapi, NSAİİ'ler, NSAİİ olmayan analjezikler, DMARD'ları içerir. RA'nın aksine, oral (düşük doz) glukokortikoidlerin AS'de hiçbir rolü yoktur, ancak bazı hastalar için intraartiküler enjeksiyonlar yararlı olabilir (129-131).

Nonsteroid antiinflatuar ilaç'lar, semptomu olan hastaların çoğunluğunda ilk tedavi seçeneğidir. Bu ajanları kullanırken olası kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal riskleri unutulmamalıdır (133). Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarla yapılan gözlemsel bir çalışmada NSAİİ kullanımından önce, dört haftalık NSAİİ kullanımından sonra, ASAS Değerlendirmesi %40 (ASAS40) yanıtı %35 oranında deneyimlenmiş ve %16 oranında kısmi remisyon sonucu elde edilmiştir (134).

Aktif AS sebebiyle semptomları olan ve en az iki NSAİİ'e cevapsız hastalarda, tek başına NSAİİ'lere veya SSZ gibi csDMARD'a devam etmek yerine bir TNF inhibitörü uygun görülmektedir. Bunlar arasında İnfliksimab, Golimumab, Etanersept, Sertolizumab ve Adalimumab bulunmaktadır (135). Bu tedavilerin maliyetinin yüksek ve ödeyicilerin veya düzenleyicilerin bu maliyetleri karşılamalarındaki zorluk, semptomatik AS'de daha geniş bir şekilde kullanılabilirliğinin önündeki en büyük sorunlardır (136).

Tümör nekroz faktör inhibitörlerine yanısızlık veya direnç durumlarında; iksekizumab, sekukinumab içeren anti IL-17 antikörleri ve upadasitinib, tofasitinib içeren janus kinaz (JAK) inhibitörleri de tedavide kullanılabilir (135). Bu tedavilerden herhangi birine başlamadan önce, semptomların başka sebeplerini klinik olarak ekarte etmek de önemlidir. Bunlar arasında, SpA semptomları gösterebilen AS'li hastaların az bir kısmında görülen fibromiyalji de vardır (137–139).

Kalça ve omurga cerrahisi; ileri bakmayı kısıtlayan ciddi fleksiyon deformiteleri, atlantoaksiyel subluksasyonun nörolojik defisit oluşturması, kalçanın şiddetli etkilendiği ve hareketi ciddi derecede kısıtlaması gibi durumlarda fayda sağlayabilir (140).



Şekil 8. ASAS-EULAR'ın AxSpA yönetim önerilerine ilişkin algoritma (130).

2.1.12. Klinik değerlendirme ölçekleri

Terapilere verilen yanıt ve ilaçların yan etkileri hastalara göre değişiklik gösterebilir. Bundan dolayı hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekir. Takiplerin sıklığı, hastanın

tedaviye verdiği yanıt ve kullanılan ilaçların risk profiline göre ayarlanmalıdır. Başlangıçta NSAİİ'lerin etkinliğini değerlendirmek için hastalar genellikle her iki ile dört haftada bir izlenir. Tedavi stabil hale geldiğinde veya biyolojik bir ajan başlandığında, izleme sıklığı aylık veya üç ayda bir olabilir. Anti IL-17 veya TNF inhibitörleri gibi biyolojik ilaçlarla tedavi edilen hastaların yanıtları en az 12 hafta geçtikten sonra değerlendirilmelidir. Kontrol altına alınan hastalarda, takipler üç ile altı ayda bir olmalıdır.

Görüntüleme sadece tedavinin değiştirilebileceği hastalarda tekrarlanmalıdır. Tedaviye yanıtın doğrulanması amacıyla pelvisin veya omurganın MRG tekrarı önerilmemektedir. Aynı şekilde, sakrumun veya omurganın radyografilerini düzenli aralıklarla tekrarlamak da genellikle önerilmez (141).

Hastalık aktivitesini takip etmek için en sık kullanılan ölçek BASDAİ'dir (13). Fonksiyonel olarak değerlendirmek için sık kullanılan BASFI'dir (142). Aktivite ve tedavi yeterliliği için kullanılan bir diğer ölçek ASDAS'dır (143). BASMI, BASRI ve SASSS gibi skorlamalar da kullanılmaktadır.

2.1.12.1. Bath ankilozan spondilit hastalığı aktivite indeksi (BASDAİ)

Hastalık aktivitesini belirlemek için geliştirilmiş olan BASDAİ, altı farklı vizuel analog skala (VAS) sorusundan oluşur. Bu sorular periferik eklem şişliği/ağrısı, sabah katılığının süresi, sabah katılığı, yorgunluk/halsizlik düzeyi, duyarlılık ve omurga ve kalça ağrısından oluşur (142). Hızlıca uygulanabilen bu indeks, değişime duyarlılığı ve tekrar edilebilmesi ile güvenilirliği ve geçerliliği tescillenmiş olup çok sık kullanılmaktadır (144).

1994 senesinde Garrett ve arkadaşlarının geliştirdiği BASDAİ, tedaviyi takip ve aktivasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Şikayetler şiddete göre 0 ile 10 arasında derecelendirilir (10 çok şiddetli, 0 hiç yok). Sabah katılığının süresi çeyrek saatlik dilimlere ayrılmış olup, maksimum süre iki saattir. Cevaplar geçen hafta olan şikayetlere göre verilir. Toplam skor 5. ve 6. soruların cevaplarının ikiye bölünerek oluşan sonucun diğer 4 cevaplarla toplanıp aritmetik ortalamasının alınması ile bulunur. Sonucun 4'ten büyük olması aktif hastalığı gösterir (13,145).

Tedavi cevabının incelenmesinde BASDAİ skorunda yarı yarıya bir iyileşme veya on üzerinden iki birim düzelme gerekmektedir (Şekil 9) (146).

BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

Örnek **Yok** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Çok Şiddetli** **5**

1 Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Çok Şiddetli**

2 Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Çok Şiddetli**

3 Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Çok Şiddetli**

4 Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Çok Şiddetli**

5 Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Çok Şiddetli**

6 Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?
Yok Yarım Saat 1 Saat 1,5 Saat 2 Saat **Çok Daha Uzun**

A. Calin, J.-P. Nakache Rheumatology 1999;38:878-882

BASDAI SKORU = $\frac{1+2+3+4+\left(\frac{5+6}{2}\right)}{5}$ **Hastanın BASDAI Skoru (0-10):** _____

Şekil 9. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (13,146)

2.1.12.2. Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi

1994 senesinde Calin ve ark. tarafından fonksiyonel durumun değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen BASFİ, günlük yaşamda fonksiyon kapasitesini ölçen on sorudan oluşmaktadır. Hastaların yükseğe uzanma, taytını/çorabını giyebilme, destek olmadan sandalyeden veya yerden kalkma, belden öne doğru eğilme, desteksiz merdiven çıkma, desteksiz ayakta durma,

bedensel güç gerektiren faaliyetleri yapabilme, işteki/evdeki faaliyetleri yapma ve vücudunu çevirmeden kafayı yana döndürme gibi sorulardan oluşmaktadır. Hastaların aktiviteleri gerçekleştirirken yaşadıkları zorluk, 10 cm'lik bir VAS ile beraber değerlendirilir. Bu skorların aritmetik ortalamasıyla bir değer hesaplanır (0 kolay, 10 imkansız). Skorun yüksekliği aktif hastalık ile ilişkilidir. BASFİ'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2005 senesinde Yanık ve ekibi tarafından yapılmıştır (Şekil 10) (142,147).

Appendix :

BASFİ

Geçen hafta boyunca aşağıda belirtilen işleri yaparken ne derece zorlandığınızı çizgi üzerinde işaretleyiniz.

Çizgi işi yapmaktaki zorluk derecesini göstermektedir. Belirtilen işi kolaylıkla yapabiliyorsanız çizginin başını, hiç yapamıyorsanız çizginin sonunu işaretleyiniz. İş yaparkenki zorlanma derecesine göre çizgi üzerindeki uygun noktayı işaretleyiniz. Bir işi yaparken yardımcı cihaz kullanıyorsanız 'yardımla' yapıyorsunuz demektir.

1)Yardımsız çorap giymek

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

2) Belinizden öne eğilerek yerden kalemi yardımsız almak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

3)Yardımsız yüksek bir rafa uzanmak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

4) Kolluksuz bir sandalyeden tutunmadan kalkmak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

5) Sırtüstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

6) Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

7) Tutunmadan veya yardımcı cihaz (baston gibi) kullanmadan 12-15 basamak (1 kat) çıkmak (her basamağı tek adımla çıkmak)

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

8) Gövdenizi çevirmeden omuzunuzdan geriye bakmak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

9) Bedenen çalışmak (egzersiz, spor, ev işleri,bahçe işleri yapmak gibi.)

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

10) Evde veya işte günlük işlerin tamamını yapmak

kolaylıkla yapıyorum	yapamıyorum
----------------------	-------------

Şekil 10. Yanık ve ekibi tarafından hazırlanan BASFİ (147)

2.1.12.3. Ankilozan spondilit hastalığı aktivite skorlaması (ASDAS)

Hastalık aktivitesini ölçmek ve tedavi sürecini izlemek için kullanılır. BASDAİ'deki üç soruya ilaveten CRP veya ESH eklenmesi ile ASDAS-ESH veya ASDAS-CRP hesaplanır (143). Hesaplama manuel veya ASAS uygulaması üzerinden değerler girilerek yapılabilir. Sonuca göre aktivite düşük, inaktif, yüksek ve çok yüksek şeklinde gruplara ayrılır. Biyolojik tedaviye başlanabilmesi için ASDAS skorunun 2.1 ve üzerinde olması istenmektedir. ASDAS skorunda 1.1 veya daha fazla bir değişiklik, önemli bir gelişme olarak kabul edilirken; 2.0 veya daha fazla değişiklikler, büyük bir gelişme olarak değerlendirilir. Hastalığın alevlenmesi diyebilmemiz için ASDAS skorunda en az 0.9'luk bir artış yaşanmalıdır (Şekil 11) (148).

 **Hızlı ASDAS-CRP Hesaplama Formu**

< 1.3 < 2.1 > 3.5

DÜŞÜK HASTALIK AKTİVİTESİ ORTA HASTALIK AKTİVİTESİ YÜKSEK HASTALIK AKTİVİTESİ ÇOK YÜKSEK HASTALIK AKTİVİTESİ

Δ ≥ 1.1 Önemli klinik gelişme

Δ ≥ 2.0 Major klinik gelişme

İsim: _____ Tarih : ____/____/____

1) Yaşadığınız GİBİ boyun, sırt veya kalça ağrısının genel seviyesini nasıl tanımlarsınız?

Hiç Çok şiddetli

2) Sabah sertliğiniz uyandığınız andan itibaren ne kadar sürer?

0 1 2 veya daha

3) Spondilitiniz geçen hafta ortalama olarak ne kadar aktifti ?

Aktif Çok aktif

4) Boyun, sırt veya kalça dışındaki eklemlerdeki genel ağrı / şişlik seviyesini nasıl tanımlarsınız?

Hiç Çok şiddetli

5) C-reaktif protein (mg / L)?

Şekil 11. Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skorlaması (ASDAS) (148)

2.1.13. Prognoz

Ankilozan Spondilit, spontan alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder. Hastalığın genel prognozu genellikle iyidir. Omurga kısıtlılığı yaklaşık %50 hastada gelişirken, dizabilite %10-20'sinde gelişir. AS'nin yol açtığı ölüm oranı ise hastaların %5'inden daha azdır. Artan mortalite, hastalığın şiddetiyle korele olup ölüm sebepleri; kalp hastalığı, servikal kırık ve dislokasyon, renal amiloidozdur (149). Kötü prognoz kriterleri arasında ESH'nin 30 mm/saat ve üzerinde olması, NSAİİ cevapsızlığı, lomber kısıtlılık, 16 yaşından önce hastalığın başlaması, oligoartrit, kalça eklem tutulumu, daktilit, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliği bulunur (150).

2.2. Tam Kan Sayımı Parametreleri

Klinik uygulamalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla sıklıkla ESH ve CRP gibi biyobelirteçler kullanılır. Ancak, bu biyobelirteçlerin hastalık özgüllüğü ve duyarlılığı sınırlı olabilir. Özellikle AS hastalarının yaklaşık %40-50'sinde ESH ve/veya CRP değerleri yüksek bulunmasına rağmen hastalığın gerçek aktivitesini yansıtmayabilir. Bu durum, bu testlerin AS gibi bazı hastalıklarda sınırlı bir değer taşıdığını ve alternatif veya ek değerlendirme yöntemlerinin gerektiğini göstermektedir (151).

Sistemik inflamasyonun hematolojik belirteçleri olan trombosit-lenfosit oranı (PLR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve lenfosit-monosit oranı (LMR) nörolojik, kardiyovasküler durumlar, romatizmal hastalıklar veya kanser gibi hastalıklarda inflamasyonun fazlasıyla hassas belirteçleri olarak değerlendirilmektedir (151,152). Ayrıca AS'de inflamasyon belirteci olarak da çalışmaları mevcut, fakat bu çalışmalardaki sonuçların çelişkili olduğu bildirilmektedir (153-158).

Sistemin inflamasyon yanıt indeksi ve SII gibi hesaplanan indeksler inflamatuvar durumlarda ve romatizmal hastalıklarda inflamasyonun değerlendirilmesinde etkili ve hızlı sonuçlar sağlayan, hesaplaması kolay ve maliyet açısından uygun testler olarak kullanılmaktadır. İnflamasyonun sistemik olması bu indekslerdeki değişikliklerle doğrudan ilişkilidir (160,161). AS'li hastalarda bu konudaki veriler hala oldukça sınırlıdır (8,162).

2.2.1. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII)

Sistemik immün inflamasyon indeksi (NLR x trombositler), üç kan elemanı popülasyonunu (lenfositler, trombositler ve nötrofiller) göz önünde bulundurarak PLR ve NLR değerlerini tek bir çatı altında birleştirir. SII, başlangıçta HCC tanılı hastaların prognozunu değerlendirmek için geliştirilmiş ve daha sonra çeşitli kanser türlerinde inflamasyon temelli bir prognostik belirteç olarak genişletilmiştir (162-164).

Aynı zamanda SII, PsA ve sedef hastalığı, antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, otoimmün ve KVH (166), RA ve Behçet hastalığında (167) incelenmektedir. PsA ve sedef hastalarında (168) hastalığın prognozunu değerlendirmek için bir belirteç olarak kullanılırken, RA'lı bireylerde ise SII, hastalığın aktivite düzeyini izlemek amacıyla yeni bir belirteç olarak işlev görmektedir (169,170).

2.2.2. Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI)

Sistemin inflamasyon yanıt indeksi (NLR x monositler) üç kan elemanı hücrelerine (nötrofiller, lenfositler ve monositler) dayanmaktadır. İlk olarak Qi ve arkadaşları 2016 senesinde kemoterapi sonrası son evre pankreas kanseri hastalarının sağ kalımını belirlemek amacıyla geliştirmiş olup sistemik inflamasyonu gösterme konusunda etkili bir araç olarak göstermişlerdir (171,172). Daha sonra koronavirüs (COVID-19) hastalığında, KVH (171,173), RA (167) ve çeşitli kanser hastalarında prognostik bir gösterge olarak kullanılmıştır. Güncel bilgilere göre, SIRI'nın AS'li hastalarda çalışması yok denecek kadar azdır (174).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Araştırmamız prospektif ve retrospektif analitik gözlemsel çalışma olarak tasarlanmış olup, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Tek merkezli çalışmamız için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan “2024-10” karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onamı alındı. Çalışmada kullanılan yöntem ve gereçler Helsinki bildirgesi’ne uygun olarak yapılmıştır.

3.2. Olgular

3.2.1. Çalışmanın özellikleri

Çalışmaya KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğine başvurmuş ve Modifiye New York Kriterleri’ne göre AS tanılı, dahil edilme kriterlerini karşılayan 18-65 yaş arası, ek romatolojik/inflamatuvar hastalığı olmayan 160 hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışmamız için KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği’ne başvurmuş 18-65 yaş arasında, ek hastalığı olmayan, AS tanılı hastalar belirlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik ve demografik verileri, akut faz yanıtları: ESH, CRP, hemogramda nötrofil, platelet, lenfosit değerleri incelenip nötrofil ve platelet değerlerinin çarpımı lenfosit değerlerine bölünerek “sistemik immün inflamasyon indeksi”, nötrofil sayısı ile monosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile “sistemik inflamatuvar yanıt indeksi” hesaplandı. AS için geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skorlaması (ASDAS)-CRP düzeylerinin karşılaştırılması planlandı. BASDAİ $\geq$ 4, ASDAS-CRP $\geq$ 2,1 olan hastalar aktif kabul edildi. Elde edilecek verilerle hastalık aktivitesi ve akut faz yanıtları ile sistemik immün inflamasyon indeksi ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi değeri arasındaki ilişki araştırıldı.

3.2.2. Gönüllüleri dahil etme kriterleri

Hasta grubu:

1. KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümünde AS tanısı ile takipli olmak.
2. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak.
3. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olmaması.
4. Dosya verilerinin tam olması.
5. Çalışmaya katılım için onay veren hastalar.
6. AS dışında İBH, FMF, PsA gibi eklem tutulumu yapabilen ek romatolojik hastalığı olmayan hastalar.

Kontrol Grubu:

1. KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları bölümüne müracaat eden, romatizmal hastalık tanısı bulunmayan sağlıklı kişiler.
2. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak.
3. Müracaat eden bireylerde tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olmaması.

3.2.3. Gönüllüleri dışlama kriterleri

Hasta grubu:

1. KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümünde AS tanısı ile takipli olmamak.
2. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
3. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olması.
4. Dosya verilerinin tam olmaması.
5. Herhangi bir enfeksiyonu, hematolojik veya neoplastik bozukluğu, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kalp hastalığı veya otoimmün hastalığı olan hastalar

Kontrol Grubu:

1. KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümünde AS veya başka romatizmal hastalık ile takipli olmak.
2. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
3. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olması.
4. Dosya verilerinin tam olmaması.
5. Herhangi bir enfeksiyonu, hematolojik veya neoplastik bozukluğu, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kalp hastalığı veya otoimmün hastalığı olan hastalar

3.3. İstatiksel Analizler

Tüm istatiksel değerlendirmeler IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımları histogram grafikleri, ortalama ve standart sapma oranları ile analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks) incelendi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile, tanımlayıcı veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama±standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca ile minimum, maksimum değerler ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki değişken arasında independent samples t test, normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grup arasında mann whitney u test kullanıldı. Hastalık aktivite ölçümleri için kesim değerleri ROC (Receiver operating characteristic), youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak hesaplandı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız üç grup arasında Kruskal Wallis test yapıp sonrasında bonferroni düzeltmeli mann whitney u test yapılarak ikili gruplar değerlendirildi. Çok değişkenli analizde yukarıda bahsedilen testler sonucunda istatiksel olarak anlamlı çıkan hastalık aktivitesine etkisi olduğunu düşündüğümüz tüm değişkenlerin gruplara etkisi logistic regresyon analizi yapılarak tespit edildi. Normal dağılım gösteren parametreler arasında pearson, normal dağılım göstermeyen parametreler arasında spearman testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümünde AS tanısı ile takipli 160 hasta ve 100 sağlıklı birey kontrol grubu dahil edilmiştir.

Hasta grubun yaş ortalaması $43,4 \pm 10,6$, sağlıklı grubun yaş ortalaması $40,1 \pm 8,8$ idi ($p: 0,584$). Hasta grubunda erkek cinsiyet 101 (%63,1), kadın cinsiyet 59 (%36,9) olarak; sağlıklı grupta erkek cinsiyet 55 (%55), kadın cinsiyet 45 (%45) olarak görüldü ($p: 0,160$). Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark anlamlı değildi.

Hasta grubunun hastalık süresi $12,3 \pm 6,2$ yıl, BASDAİ ortalaması $4,18 \pm 2,15$, BASFİ ortalaması $3,25 \pm 2,43$, CRP ortancası 3(3-8), SII ortalaması $505,5 \pm 278,6$ ve SİRİ ortalaması $1,13 \pm 0,69$ olarak tespit edildi. Diğer veriler Tablo 4'te gösterilmiştir. Hasta grupta sigara kullanan hasta sayısının 33 (%20,6) olduğu görüldü.

Tablo 4. AS & kontrol grubun demografik verileri

Parametreler	AS (n:160)	Kontrol (n:100)	p değeri
Yaş, Yıl (Ort±SS) (Median, IQR)	43,4±10,6 43 (36-51)	40,1±8,8 39 (34-59)	0,584*
Cinsiyet E/K	101 (%63,1)/59 (%36,9)	55 (%55)/45 (%45)	0,160 ^ε
Hastalık süresi, Yıl (Ort±SS) (Median, IQR)	12,3± 6,2 12,5 (7,25-17)		
BASDAİ (Ort±SS) (Median, IQR)	4,18± 2,15 3,9 (2,7-5,8)		
BASFI (Ort±SS) (Median, IQR)	3,25± 2,43 2,8 (1,125-4,9)		
WBC (Ort±SS) (Median, IQR)	7498,44±2053,5 7270 (6012,5-8337,5)	6175,5±1299,1 6110 (5485-6770)	<0,001
Monosit sayısı (Ort±SS) (Median, IQR)	614,25±206,51 580 (492,5-715)	479,6±127,5 460 (390-577,5)	<0,001
Lenfosit sayısı (Ort±SS) (Median, IQR)	2527,5±736,8 2400 (1972,5-2900)	2068±571,2 2000 (1692,5-2400)	<0,001
Trombosit sayısı (Ort±SS) (Median, IQR)	274,8± 68,1 269 (218,5- 325)	267,5±579,9 261 (232-299,75)	0,479
Nötrofil sayısı (Ort±SS) (Median, IQR)	4356,6±1506,9 4200 (3200-5000)	3627,6±919,2 3500 (3085-4100)	<0,001
CRP (mg/dl) (Ort±SS) (Median, IQR)	7,4± 9,1 3 (3-8)		
ESH mm/Saat (Ort±SS) (Median, IQR)	13±11,9 9 (4-19)		
SII (Ort±SS) (Median, IQR)	505,5± 278,6 455,5 (330,2-634,8)	490,6± 186,9 472,7 (342,4-619,1)	0,606 ^μ 0,875*
SIRI (Ort±SS) (Median, IQR)	1,13± 0,69 0,98 (0,7-1,32)	0,88± 0,35 0,81 (0,6-1)	<0,001 ^μ 0,006*
ASDAS-ESH (Ort±SS) (Median, IQR)	2,52± 0,93 2,4 (1,72-3,27)		
ASDAS-CRP (Ort±SS) (Median, IQR)	2,7± 0,9 2,6 (2-3,3)		

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, WBC: Beyaz kan hücresi, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İnde, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, **Not:** *mann Whitney U test, ^μ independent t test, ^ε ki kare test yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel anlamlıdır .

HLA-B27 testi yapılan 111 hastanın 74'ü (%66,6) HLA-B27 pozitif saptandı. HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında; erkek cinsiyet (p:0,001) ve hastalık süresinin (p<0,001) gruplar arası farkının istatistiksel anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 5. HLA-B27 durumunun hastalık aktivitesi ve akut faz yanıtları üzerine etkisi

Parametreler	HLA-B27 pozitif (n:74)	HLA-B27 negatif (n:37)	P değeri
BASDAİ (Ort±SS)	3,66± 1,97	5,13±2,25	0,001^u
(Median, IQR)	3,8 (2,25-4,72)	5,5 (3,3-6,9)	0,002[*]
BASFİ (Ort±SS)	3,17± 2,53	3,33± 2,55	0,754 ^u
(Median, IQR)	2,4 (1-5,3)	2,5 (1,35-5)	0,682 [*]
CRP (Ort±SS)	8,42± 10,75	4,84± 3,75	0,012^u
(Median, IQR)	3 (3-9)	3 (3-5)	0,226 [*]
ESH (Ort±SS)	14,1± 13,4	12,7±9,75	0,513 ^u
(Median, IQR)	8,5 (4-21)	12 (4-18,5)	0,952 [*]
SII (Ort±SS)	539,8± 346,6	473,7± 192,1	0,199 ^u
(Median, IQR)	471,2 (367,7-653,2)	452 (320- 591,8)	0,511 [*]
SIRI (Ort±SS)	1,18± 0,78	0,93± 0,43	0,035^u
(Median, IQR)	0,92 (0,7- 1,36)	0,9 (0,55-1,2)	0,153 [*]
ASDAS-CRP (Ort±SS)	2,53± 0,86	2,9± 0,89	0,010^u
(Median, IQR)	2,35 (1,9-3,1)	3,1 (2,3-3,6)	0,009[*]
ASDAS-ESH (Ort±SD)	2,36± 0,91	2,85± 0,9	0,016^u
(Median, IQR)	2,2 (1,6-3,1)	2,7 (2,2-3,55)	0,012[*]

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, CRP:C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

Not: *mann Whitney u test, ^u independent t test yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır. Veriler normal dağılmadığı için mann Whitney u sonuçları geçerlidir.

HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar, BASDAİ, BASFİ, CRP, ESH, SII, SIRI ve ASDAS ile karşılaştırıldı. HLA-B27 pozitif hastalarda CRP (p:0,012) ve SIRI yüksekliği (p:0,035) ön plandayken, HLA-B27 negatif hastalarda BASDAİ (p:0,001), ASDAS-CRP (p:0,01) ve ASDAS-ESH (p:0,016) skorlarının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 6. HLA-B27 durumu ile klinik bulgular arasındaki ilişki

Değişkenler	HLA-B27+, (n:74)	HLA-B27-, (n:37)	p değeri
Oksiput-Duvar (OD) mesafesi (Ort±SS)	5±7,7	1,97±5,5	0,008*
Parmak-Yer (PY) mesafesi (Ort±SS)	13,4±13,6	12,2±13,9	0,513*
Schober testi (Ort±SS)	4,6±1,7	5,5±2,6	0,089*
Göğüs ekspansiyonu (Ort±SS)	5,1±2,2	5,5±2,4	0,316*
Kalça eklemi tutulumu, n (%)	28 (%37,8)	15 (%40,5)	0,783 [‡]
Servikal mobilite, n (%)	26 (%35)	8 (%21)	0,138 [‡]
Kifoz varlığı, n (%)	25 (%33,7)	6 (%16,2)	0,045[‡]

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, **Not:** * mann Whitney u test, [‡] ki kare test kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

HLA-B27 pozitifliğinin AS ile ilişkili klinik sonuçlara etkisi incelendiğinde; OD mesafesi ortalamasının yüksekliği ve kifoz varlığının, HLA-B27 pozitif hastalarda anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla: p:0,008, p:0,045).

Tablo 7. AS hastalarında kullanılan ilaç tedavileri

İlaçlar	AS, n:160
NSAİİ	30 (%18,8)
Sülfasalazin	4 (%2,5)
İnfliksımab	31 (%19,4)
Golimumab	19 (%11,9)
Sertolizumab	23 (%14,4)
Adalimumab	30 (%18,8)
Etanersept	16 (%10)
Tofasitinib	1 (%0,6)
Sekukinumab	2 (%1,2)
Upadasitinib	4 (%2,5)

Medikal tedaviler değerlendirildiğinde 30 (%18,8) hastanın tek başına NSAİİ, 4 (%2,5) hastanın Sülfasalazin ve 126 hastanın biyolojik ajan kullandığı tespit edildi.

Tablo 8. HLA durumuna göre biyolojik ajan kullanımı

	HLA-B27+, (n:74)	HLA-B27-, (n:37)	p değeri
Biyolojik ajan kullanımı	60 (%81,1)	20 (%54,1)	0,003

Not: ki kare test kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

HLA-B27 durumuna göre biyolojik ajan kullanımı incelendi. HLA-B27 pozitif 60 (%81,1) hasta, negatif 20 (%54,1) hasta biyolojik ajan kullanmakta idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,003$) (Tablo-8).

Tablo 9. Biyolojik ajan kullanımına göre hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Parametreler	Biyolojik ajan + (n:125)	Biyolojik ajan- (n:35)	p değeri
BASDAİ (Ort±SS) (Median, IQR)	3,79± 2 3,8 (2,35-4,9)	5,59±2,08 5,5 (3,8-7,6)	<0,001 ^u <0,001*
BASFİ (Ort±SS) (Median, IQR)	3,02± 2,3 2,5 (1,1-4,75)	4,07± 2,7 3,6 (1,2-7)	0,025 ^u 0,043*
CRP (Ort±SS) (Median, IQR)	7,88± 10,1 3 (3-8)	6± 3,9 5 (3-8)	0,285 ^u 0,287*
ESH (Ort±SS) (Median, IQR)	12,5± 12,4 8 (4-18)	14,9±9,8 15 (6-21)	0,293 ^u 0,048*
SII (Ort±SS) (Median, IQR)	473,6± 268,2 427,9 (309-573)	619,6± 288,9 619,4 (384-774)	0,006 ^u 0,001*
SIRI (Ort±SS) (Median, IQR)	1,1± 0,64 0,96 (0,6- 1,3)	1,23± 0,83 0,99 (0,73-1,3)	0,347 ^u 0,537*
ASDAS-CRP (Ort±SS) (Median, IQR)	2,56± 0,87 2,4 (1,9-3,2)	3,2± 0,83 3,2 (2,4-3,9)	<0,001 ^u <0,001*
ASDAS-ESH (Ort±SD) (Median, IQR)	2,34± 0,87 2,2 (1,6-3)	3,1± 0,86 3,1 (2,4-3,9)	<0,001 ^u <0,001*

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

Not: * mann Whitney u test, ^u independent t test yapılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır. Veriler normal dağılmadığı için mann Whitney u sonuçları geçerlidir.

Biyolojik ajan kullanımına göre hastalık aktivitesinin laboratuvar sonuçları incelendiğinde biyolojik ajan kullanan hastalarda BASDAİ ($p<0,001$), BASFİ($p:0,025$), SII ($p:0,006$), ASDAS-CRP ($p<0,001$) ve ASDAS-ESH ($p<0,001$) skorlarının düşük olduğu ancak SIRI için benzer sonucun olmadığı görüldü.

Tablo 10. Biyolojik ajan kullanımına göre hastalık aktivitesinin klinik sonuçları

Parametreler	Biyolojik ajan + (n:125)	Biyolojik ajan- (n:35)	p değeri
OD mesafesi (Ort±SS)	4,41±7,1	3,86±7	0,533*
PY mesafesi (Ort±SS)	15,8±15	10,4±12,2	0,047*
Schober testi (Ort±SS)	4,9±2,3	5,3±2,6	0,470*
Göğüs ekspansiyonu (Ort±SS)	5,1±2	5,3±2,6	0,950*
Kalça eklemi tutulumu, n (%)	36 (%28,8)	18 (%51,4)	0,012[¥]
Servikal mobilite, n (%)	45 (%36)	10 (%28,5)	0,413 [¥]
Kifoz varlığı, n (%)	43 (%34,4)	8 (%22,8)	0,195 [¥]

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, OD: Oksiput-duvar, PY: Parmak-yer, **Not:** *mann Whitney u test, [¥] ki kare test kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Biyolojik ajan kullanımına göre hastalık aktivitesinin klinik sonuçları incelendi. PY mesafesinin biyolojik ajan kullanan hastalarda daha fazla olduğu (p:0,047), kalça eklemi tutulumu olan hasta yüzdesinin biyolojik ajan kullanmayan grupta daha yüksek olduğu (p:0,012) ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi.

Tablo 11. Yaş ve hastalık süresinin biyolojik ajan kullanımına göre değerlendirilmesi

Parametreler	Biyolojik ajan + (n:125)	Biyolojik ajan- (n:35)	p değeri
Cinsiyet (E/K), n (%)	86/39 (%68/%32)	15/20 (%42,8/%57,2)	0,005[€]
Yaş, Yıl (Ort±SS) (Median, IQR)	43,6±11,2 42 (34-51,25)	42,3±12,2 44 (34-52)	0,575 ^µ 0,795*
Hastalık süresi, Yıl (Ort±SS) (Median, IQR)	13,1±6,5 13,5 (9-18)	8,5± 5,3 7 (5-13,5)	<0,001 ^µ <0,001*

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, **Not:** * mann Whitney u test, ^µ independent t test, [€] ki kare testi yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır. Veriler normal dağılmadığı için mann Whitney u sonuçları geçerlidir.

Biyolojik ajan kullanımının erkek cinsiyette (p:0,005) daha fazla olduğu ve biyolojik ajan kullanan hastaların hastalık süresinin daha fazla olduğu (p<0,001) görüldü.

Tablo 12. Aktif ve remisyonadaki hastaların biyolojik ajan kullanımı

	BASDAI≥4, n:72	BASDAI<4, n:88	p değeri
Biyolojik ajan kullanımı	49 (% 68)	77 (% 87,5)	0,003

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **Not:** ki kare test kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

BASDAİ $\geq$ 4 ve BASDAİ $<$ 4 olarak hastalar aktivasyon ve remisyon olarak iki gruba ayrıldı ve biyolojik ajan kullanımı incelendi. Remisyon grupta biyolojik ajan kullanımının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,003).

Tablo 13. Laboratuvar verileri ve aktivite indekslerinin korelasyonu

		SII	SIRI	CRP	ESH	BASDAİ	BASFİ	ASDAS-CRP
SIRI	r	0,681						
	p	<0,001						
CRP	r	0,485	0,412					
	p	<0,001	<0,001					
ESH	r	0,339	0,453	0,513				
	p	<0,001	0,038	<0,001				
BASDAİ	r	0,251	0,021	0,174	0,322			
	p	0,001	0,794	0,028	0,001			
BASFİ	r	0,168	0,039	0,171	0,335	0,649		
	p	0,034	0,623	0,031	<0,001	<0,001		
ASDAS-CRP	r	0,400	0,191	0,479	0,451	0,847	0,600	
	p	<0,001	0,015	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
ASDAS-ESH	r	0,336	0,086	0,365	0,666	0,835	0,659	0,892
	p	<0,001	0,281	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

Not: Normal dağılım gösteren parametreler arasında pearson, normal dağılım göstermeyen parametreler arasında spearman testi yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Laboratuvar verileri ve aktivite indeksleri ile korelasyon analizi yapıldı. SII, SIRI, CRP, ESH, BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH için aralarındaki korelasyona bakıldı. SIRI için SII (r:0,681, p<0,001) ile korelasyonu güçlü, CRP (r:0,412, p<0,001) ve ESH (r:0,453, p:0,038) ile korelasyonu orta ve ASDAS-CRP (r:0,191, p:0,015) ile korelasyonu zayıf düzeyde idi. Diğer parametrelerin hepsinin birbirleri ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı. ESH ile ASDAS-ESH (r:0,666, p<0,001), BASDAİ ile BASFİ (r:0,649, p<0,001), ASDAS-CRP (r:0,847, p<0,001), ASDAS-ESH (r:0,835, p<0,001), BASFİ ile ASDAS-CRP (r:0,600, p<0,001), ASDAS-ESH (r:0,659, p<0,001) ve ASDAS-CRP ile ASDAS-ESH (r:0,892, p<0,001) aralarında güçlü korelasyon mevcuttu.

Tablo 14. AS hasta & kontrol grubunda indekslerin karşılaştırması

Parametreler	AS tüm hastalar	Kontrol grubu	p değeri
SII			
(Ort±SS)	505,5± 288,6	490,6± 186,9	0,606 ^u
(Median, IQR)	455,5 (330,2-634,8)	472,7 (342,4-619,1)	0,875 [*]
SIRI			
(Ort±SS)	1,13± 0,69	0,88± 0,35	<0,001 ^u
(Median, IQR)	0,98 (0,7-1,3)	0,81 (0,6-1)	0,006 [*]

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi

Not: * mann Whitney u test, ^u independent t test yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır. Veriler normal dağılmadığı için mann Whitney u sonuçları geçerlidir.

AS hastalar ve sağlıklı kontrol grup arasında SII ve SIRI incelendi. Hem SII hem de SIRI'nın AS hastalarında daha yüksek ortalaması vardı. Sadece SIRI düzeyleri arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı (p<0,001).

Tablo 15. BASDAİ'ye göre hastalık aktivitesi & kontrol grubun indeks karşılaştırması

Parametreler	BASDAİ ≥4	BASDAİ<4	Kontrol grup	p değeri
SII				
(Ort±SS)	557,8±246,3	462,8±297,1	490,6±186,9	0,006
(Median, IQR)	518,2 (382,5-650,7)	406,1(283,5-573,7)	472,7 (342,4-619,1)	
SIRI				
(Ort±SS)	1,17± 0,71	1,1±0,67	0,88±0,35	0,015
(Median, IQR)	1,09 (0,7-1,32)	0,92 (0,7-1,35)	0,81 (0,6-1)	

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

Not: Kruskal Wallis (** post hoc test: bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney u test, p anlamlılık düzeyi p<0,017; SII için hastalık aktif vs hastalık remisyon p:0,002, hastalık aktif vs sağlıklı grup p:0,088, hastalık remisyon vs sağlıklı grup p:0,084, SIRI için hastalık aktif vs hastalık remisyon p: 0,379, hastalık aktif vs sağlıklı grup p:0,006, hastalık remisyon vs sağlıklı grup p:0,049)

Hastalar BASDAİ≥4 aktivasyon, BASDAİ<4 remisyon olarak iki gruba ayrılmış ve kontrol grup ile SII ve SIRI karşılaştırılmıştır. Bu üç grubun istatistiksel olarak farklılıkları SII (p:0,006) ve SIRI (p:0,015) için anlamlı bulundu. Bu farkın da esas olarak ikili kıyaslandığında SII için hastalık aktif grup ve hastalık açısından remisyonda olan grup arası farktan kaynaklandığı (p:0,002); SIRI için ise bu farkın hastalık aktif ve sağlıklı grup (p:0,006), hastalık açısından remisyon grubu ve kontrol grup (p:0,049) arasındaki farklardan kaynaklandığı görüldü.

Tablo 16. ASDAS-CRP'ye göre hastalık aktivitesi & kontrol grup indeks karşılaştırması

Parametreler	ASDAS-CRP $\geq$ 2,1	ASDAS-CRP<2,1	Kontrol grup	p değeri
SII (Ort $\pm$ SS) (Median, IQR)	547,1 $\pm$ 305,2 491,4 (373,1-647)	414,1 $\pm$ 179,7 397,5 (246,3-543,2)	490,6 $\pm$ 186,9 472,7 (342,4-619,1)	0,008
SIRI (Ort $\pm$ SS) (Median, IQR)	1,18 $\pm$ 0,71 1,07 (0,74- 1,32)	1,04 $\pm$ 0,64 0,84 (0,57-1,4)	0,88 $\pm$ 0,35 0,81 (0,6-1)	0,003

Ort $\pm$ SS; Ortalama $\pm$ Standart sapma, IQR: Inter Quantile Range, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

Not: Kruskal Wallis (** post hoc test: bonferroni düzeltmeli Mann Whitney u test, p anlamlılık düzeyi p<0,017; SII için hastalık aktif vs hastalık remisyon p:0,002, hastalık aktif vs sağlıklı grup p:0, 272, hastalık remisyon vs sağlıklı grup p:0,022, SIRI için hastalık aktif vs hastalık remisyon p: 0,080, hastalık aktif vs sağlıklı grup p:0,001, hastalık remisyon vs sağlıklı grup p:0,608)

Hastalar ASDAS-CRP $\geq$ 2,1 yüksek hastalık aktivitesi, ASDAS-CRP<2,1 düşük hastalık aktivitesi olarak ikiye ayrıldı ve kontrol grup ile SII ve SIRI düzeyleri karşılaştırıldı. Bu üç grup arasındaki fark SII (p:0,008) ve SIRI (p:0,003) için anlamlı bulundu. İkili gruplar halinde kıyaslandığında bu farklılığın SII için hastalık açısından yüksek aktivite ile düşük aktiviteye sahip hastalar arasındaki farktan (p:0,002) ve düşük aktiviteye sahip hastalar ile sağlıklı grup (p:0,022) arası farktan kaynaklandığı; SIRI için hastalık açısından yüksek aktiviteye sahip hastalar ve sağlıklı grup (p:0,001) arasındaki farklardan kaynaklandığı görüldü.

Tablo 17. Kalça eklemi tutulumu için Univariate Logistic Regression analizi

Parametreler	OR (%95 CI)	P
Erkek cinsiyet	0,61 (0,31-1,2)	0,158
BASDAİ $\geq$ 4,65 hastalar	5,09 (2,5-10,3)	<0.001
BASFİ $\geq$ 4,15 hastalar	6,36 (3-13,1)	<0.001
Biyolojik ajan kullanımı	0,38 (0,17-0,82)	0.014
Sigara kullanımı	0,56 (0,23-1,35)	0,199
HLA-B27 pozitifliği	0,65 (0,41-1,03)	0,067

Not: BASFİ için kesim noktaları ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak alınmıştır.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref:referans, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

Tablo 18. Kalça eklemi tutulumu için Multivariate Logistic Regression analizi

Parametreler	OR (%95 CI)	P
BASDAİ $\geq$ 4,65 hastalar	3,48 (1,36-8,95)	0.009
BASFİ $\geq$ 4,15 hastalar	5,49 (2,1-14,3)	<0.001

Not: BASFİ için kesim noktaları ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak alınmıştır.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref:referans, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

Kalça eklemi tutulumu için logistic regresyon analizi yapıldı. BASDAİ ve BASFİ için ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak BASDAİ için 4,65 ve BASFİ için 4,15 olacak şekilde bir kesim noktası belirlendi. Kalça eklemi tutulumu için cinsiyet, BASDAİ, BASFİ, biyolojik ajan kullanımı, sigara kullanımı ve HLA-B27 pozitifliği önce tek tek univariate analizle sonrasında da multivariate analizle değerlendirildi. Tek başına biyolojik ajan kullanımı 0,38 (0,17-0,82 p:0.014) kalça eklemi tutulumu için negatif yönde etkili iken bunun multivariate analizde anlamlı olmadığı görüldü. Bütün bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde BASDAİ'nin 4,65 üzerinde olmasının 3,48 (1,36-8,95 p:0.009) ve BASFİ'nin 4,15 üzerinde olmasının 5,49 (2,1-14,3: p<0.001) kalça eklemi tutulumu için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo 19. Servikal mobilite kısıtlılığı için Univariate Logistic Regression analizi

Parametreler	OR (%95 CI)	P
Erkek cinsiyet	1,03 (0,52-2,03)	0.92
BASFİ $\geq 2,8$ hastalar	2,85 (1,43-5,64)	0.003
Hastalık süresi $\geq 14,5$ (yıl)	3,69 (1,86-7,32)	<0.001
Yaş $\geq 42,5$ (yıl)	2 (1,02-3,90)	0.043
Biyolojik ajan kullanımı	1,40 (0,62-3,19)	0.415
Sigara kullanımı	0,54 (0,22-1,30)	0.173
HLA-B27 pozitifliği	1,96 (0,78-4,91)	0.149

Not: BASFİ için kesim noktaları ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak alınmıştır.
OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref:referans BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

Tablo 20. Servikal mobilite kısıtlılığı için Multivariate Logistic Regression analizi

Parametreler	OR (%95 CI)	P
BASFİ $\geq 2,8$ hastalar	3,58 (1,4-8,7)	0.005
Hastalık süresi $\geq 14,5$ (yıl)	2,78 (1,16-6,68)	0.022

Not: BASFİ için kesim noktaları ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak alınmıştır.
OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref:referans BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

Servikal mobilite kısıtlılığı için logistic regresyon analizi yapıldı. BASFİ ve hastalık süresi için ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak bir kesim noktası belirlendi. BASFİ için 2,8 değerinin, hastalık süresinin de 14,5 yıl ve üzeri olmasının anlamlı olduğu görüldü. Servikal mobilite kısıtlılığı için cinsiyet, BASFİ, hastalık süresi, yaş, biyolojik ajan kullanımı, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği önce univariate analizde tek tek sonrasında da tüm parametreler birlikte logistic regresyon analiziyle değerlendirildi. Tek başına yaşın 42,5 ve üzeri olması 2 (1,02-3,90 p:0.043) hareket kısıtlılığı için riski iki kat artırırken, bunun

multivariate analizde anlamlı olmadığı görüldü. Bütün bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde BASFİ'nin 2,8'in üzerinde olmasının 3,58 (1,4-8,7 p:0.005) ve hastalık süresinin 14,5 yılın üzerinde olmasının 2,78 (1,16-6,68 p:0.022) servikal mobilite kısıtlılığı için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo 21. Kifoz varlığı için Univariate Logistic Regression analizi

Parametreler	OR (%95 CI)	P
Erkek cinsiyet	1,85 (0,9-3,83)	0,093
BASFİ $\geq 2,8$ hastalar	2,33 (1,17-4,63)	0,016
Hastalık süresi $\geq 14,5$ yıl	6,32 (3,03-13,1)	<0.001
Yaş $\geq 42,5$ yıl	2,08 (1,04-4,14)	0.036
Biyolojik ajan kullanımı	1,77 (0,74-4,22)	0.199
Sigara kullanımı	0,48 (0,19-1,21)	0.122
HLA-B27 pozitifliği	2,63 (0,97-7,15)	0.057

Not: BASFİ için kesim noktaları ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak alınmıştır.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref:referans, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

Tablo 22. Kifoz varlığı için ultivariate Logistic Regression analizi

Parametreler	OR (%95 CI)	P
Erkek cinsiyet	3,74 (1,21-11,5)	0,021
BASFİ $\geq 2,8$ hastalar	3,65 (1,3-10,22)	0,013
Hastalık süresi $\geq 14,5$ yıl	4,25 (1,61-11,2)	0,003

Not: BASFİ için kesim noktaları ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak alınmıştır.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref:referans, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

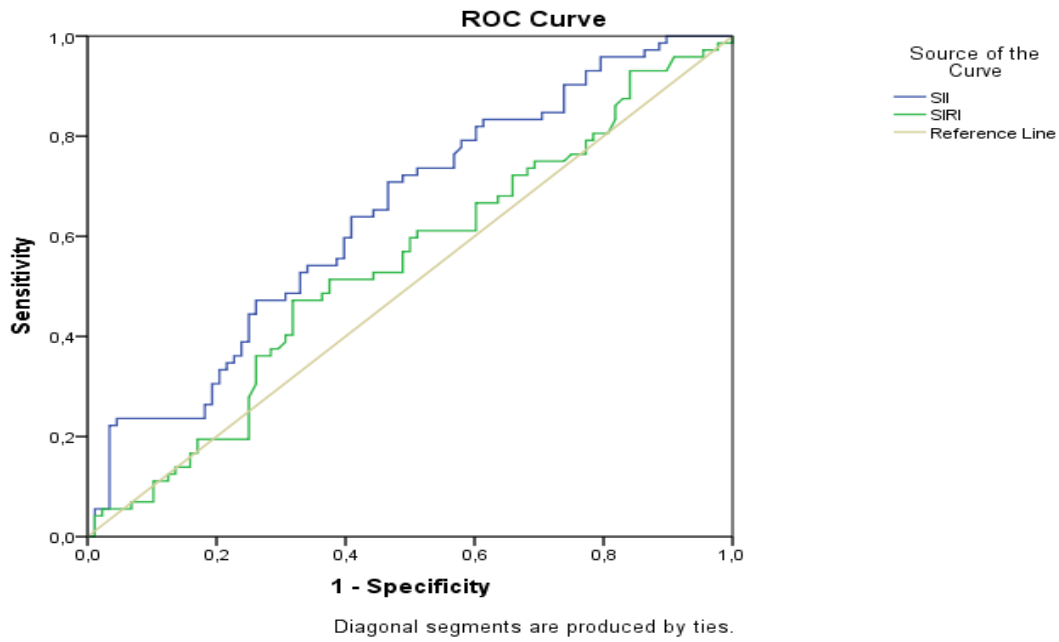
Kifoz varlığı için logistic regresyon analizi yapıldı. Cinsiyet, BASFİ ve hastalık süresi için ROC eğrisi, youden indeks ve likelihood ratio kullanılarak bir kesim noktası belirlendi. Kifoz varlığı için cinsiyet, BASFİ, hastalık süresi, yaş, biyolojik ajan kullanımı, sigara kullanımı ve HLA-B27 pozitifliği hem univariate hem de multivariate olarak değerlendirildi. Yaşın 42,5'ten büyük olmasının univariate analizde kifoz varlığı için riski 2,08 (1,04-4,14 p:0.036) kat arttırdığı görüldü. Bu sonucun multivariate analizde anlamlı olmadığı görüldü. Bütün bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin 3,74 (1,21-11,5:0.021), BASFİ'nin 2,8'in üzerinde olmasının 3,65 (1,3-10,22 p:0.013) ve hastalık süresinin 14,5 yılın üzerinde olmasının 4,25 (1,61-11,2 p:0.003) kifoz gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo 23. SII ile klinik bulguların ilişkisinin değerlendirilmesi

	Muayene bulguları	r; p değeri
SII	Servikal mobilite kısıtlılığı	0,083; p:0,296
SII	Kifoza olan hastalar	0,040; p:0,612
SII	Kalça eklemi tutulumu	0,186; p:0,019
SII	OD mesafesi	0,102; p:0,198
SII	PY mesafesi	0,205; p:0,009
SII	Schober	-0,106; p:0,181
SII	Göğüs ekspansiyonu	-0,107; p:0,179

Not: Normal dağılım gösteren parametreler arasında *pearson*, normal dağılım göstermeyen parametreler arasında *spearman* testi yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır. OD: Oksiput-duvar, PY: Parmak-yer, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

SII ile klinik bulgular arasındaki korelasyon incelendi. SII ile kalça eklemi tutulumu ($p:0,019$) ve PY mesafesi ($p:0,009$) arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 12. SII ve SIIr için ROC eğrileri

SIIr için cut-off hesaplanamaz.

SII için ROC, positive likelihood ratio ve youden index kullanılarak hesaplanan cut-off **449,75** bulunmuştur. Bu kesim noktasına göre sensitivite %63, spesifite %59'dur.

Tablo 24. SII 450 ayrımı ile klinik bulguların değerlendirilmesi

Parametreler	SII≥450 olan hastalar	SII<450 olan hastalar	p değeri
Servikal mobilite kısıtlılığı, n (%)	28 (%53,8)	24 (%46,2)	0,648 [€]
Kifoz varlığı, n (%)	27 (%52,9)	24 (%47,1)	0,770 [€]
Kalça eklemi tutulumu, n (%)	33 (%60)	22 (%40)	0,109 [€]
OD mesafesi (Ort±SS)	4,90±7,62	3,64±6,56	0,230*
PY mesafesi (Ort±SS)	17,9±15,5	11,1±12,7	0,004*
Schober (Ort±SS)	4,98±2,53	5,05±2,2	0,492*
Göğüs ekspansiyonu (Ort±SS)	5,06±2,16	5,35±2,3	0,449*

Ort ±SS; Ortalama ± Standart sapma, OD: Oksiput-duvar, PY: Parmak-yer, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi. **Not:** [€] Ki kare test * mann Whitney u test yapılmıştır. p <0,05 istatistiksel anlamlıdır.

SII için anlamlı bulunan cut-off değeri olan 450 ile hastalar iki gruba ayrıldı ve klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi. PY mesafesinin SII≥450 olan hasta grubunda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, esas olarak sakroiliak eklemleri, spinal proçes ve paraspinal yumuşak dokuları içeren aksiyel eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Periferik eklem tutulumu ve eklem dışı bulgular da görülebilir (8).

İnflamatuvar bel ağrısı ve sabah tutukluğu AS'nin yaygın semptomları olup, hastalığın aktif evresinde aktivitenin kısıtlanmasına ve ağrının şiddetlenmesine yol açar (175). Bu nedenle AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek, AS'nin patofizyolojisini daha iyi anlamak ve prognozu tahmin etmek için çok önemlidir. Şu anda, iki nonspesifik inflamatuvar biyobelirteç olan CRP ve ESH, romatizmal hastalıkların hastalık aktivitesini izlemek için sıklıkla kullanılır; ancak bunlar düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle tatmin edici değildir (176). Bu nedenle hastalık aktivitesini daha doğru yansıtan yeni göstergelerin belirlenmesi gerekmektedir.

Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar ve meta-analizler NLR, LMR ve PLR'nin AS'de inflamasyonun güçlü göstergeleri olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Ancak, bu ölçümler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar SpA'lı hastalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Aksine SII ve SİRİ üzerine yapılan çalışmalar RA ve diğer inflamatuvar durumlara odaklanmaktadır. AS'li hastalarda bu konudaki veriler hala oldukça sınırlıdır (177).

Çalışmamız AS tanılı hastaları, hastalık aktivite skorları olan BASDAİ, ASDAS-CRP'ye göre aktivasyon ve remisyon olarak iki gruba ayırıp sağlıklı grup ile kıyaslayarak, SII ve SİRİ ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Ayrıca hastalığın fonksiyonel göstergesi olan BASFİ ve hastalığın klinik sonuçlarının tedavi grupları ve HLA-B27 arasındaki ilişkiyi de araştırdık.

Çalışmaya 160 AS tanılı hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hasta grubunda erkek cinsiyet 101 (%63,1), kadın cinsiyet 59 (%36,9) olarak bulunmaktadır. Çalışmada hasta grupta erkek/kadın oranı 1,71'dir. AS, erkek/kadın oranının çoğu çalışmada 3,2:1 ile 6,1:1 arasında değiştiği görülen, erkeklerin baskın olduğu bir hastalık olarak kabul edilmiştir (178). Veriler doğrultusunda hasta grubunda erkeklerin fazla olması literatürle uyumlu bulunmaktadır.

Araştırmacılar, MHC loküsündeki HLA-B27'nin AS kalıtımının yaklaşık %20,1'ine katkıda bulunduğunu tahmin etmişlerdir (35). HLA-B27, GESPIC ve Herne kohortu

tarafından nr-axSpA veya AS'li hastaların %74-89'unda pozitif bulunmuştur (1,178) . Ayrıca önceki çalışmalar HLA-B27 ile klinik belirtiler arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Çalışmamızdaki 160 hastadan 111'inde HLA-B27 bakılmış olup 74 (%66,6) hastada pozitifdir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-B27 pozitif hastalarda erkek oranı (%75,1'e karşı %56,7, $p<0,001$) ve hastalık süresi ($p<0,001$) HLA-B27 negatif hastalara kıyasla daha yüksektir (180). Bizim çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar kıyaslandığında erkek cinsiyet ($p:0,001$) ve hastalık süresinin artması ($p<0,001$) HLA-B27 pozitifliği için anlamlıydı. Günel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği %70 olarak bulunmuştur (181).

Hastalığın şiddetine ilişkin olarak bildirilen sonuçlar tutarsızdır. Bazı çalışmalarda HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 negatif hastalarda benzer BASDAİ ve BASFİ skorları bildirilirken (180-182), diğer çalışmalarda HLA-B27 negatif hastalarda daha yüksek BASDAİ ve BASFİ skorları gösterildi (185). Çalışmamızda HLA-B27 negatif hastalarda BASDAİ ($p:0,001$), ASDAS-CRP ($p:0,01$) ve ASDAS-ESH ($p:0,016$) skorlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. HLA-B27 durumuna göre biyolojik ajan kullanımı incelendi ve pozitif hastaların 60'ı (%81,1), negatif hastaların 20'si (%54,1) biyolojik ajan kullanmakta olup HLA-B27 pozitif hastalarda biyolojik ajan kullanımının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,003$). Bu sonuçla HLA-B27 pozitif hastalarda biyolojik ajan kullanımının yüksek olması nedeniyle aktivasyon parametrelerinin daha düşük olduğu görüldü.

Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada, HLA-B27 pozitifliği ile omurga hareket kısıtlılığı, kalça eklemi tutulumu ve ekstraartiküler bulgular arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (186). Kore'de AS hastalarıyla yapılan bir çalışmada HLA-B27 pozitif grupta kalça tutulumu daha sık görülmüştür (182). Çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda AS ilişkili klinik sonuçlar incelendiğinde; OD mesafesi ($p:0,008$) ve kifoz varlığı ($p:0,045$) HLA-B27 pozitif hastalarda yüksek bulundu.

Kalça tutulumu olan hasta yüzdesinin, aktivite ve laboratuvar olarak BASDAİ ($p<0,001$), BASFİ ($p:0,025$), SII ($p:0,006$), ASDAS-CRP ($p<0,001$) ve ASDAS-ESH ($p<0,001$) skorlarının biyolojik ajan kullanmayan grupta daha yüksek bulunması, biyolojik ajan tedavisinin daha yaygın kullanımı AS yönetiminde önemli bir ilerlemeyi temsil eder, semptomları hafifletmede ve hasta sonuçlarını iyileştirmede önemli faydalar sunar. İnflamasyonu ve hastalık aktivitesini azaltıp hasta işlevselliği ve hasta yaşam kalitesini artırması biyolojik ajanların klinik önemini vurgular. Ülkemizde biyolojik ajan başlanması için ödeme koşulları gereği BASDAİ sınırı 5'tir.

Literatürde AS'de SII ve SIRI biyobelirteçlerinin hastalık aktivitesi ve inflamasyon değerlendirilmesinde yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. SII ilk olarak 2014 yılında Hu ve ark. tarafından tanımlanmış ve şu formülle " $SII = \text{Nötrofil} \times \text{Trombosit} / \text{Lenfosit}$ " hesaplanır. Araştırmacılar çeşitli meta-analizlerde farklı kanser tiplerinin belirli gruplarını incelemiş ve SII'nın genel olarak kanser hastaları arasında genel sağ kalım, ilerlemesiz sağ kalım ve immünoterapiye yanıt için yararlı bir belirteç olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur (187).

Tian ve ark. tarafından 2022'de yapılan bir meta-analizde 14 makale ve 2721 hastadan oluşan bir çalışmada, yüksek SII düzeylerinin (>750) bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen kanser hastalarında genel sağ kalım ve ilerleme içermeyen sağ kalımı zayıf gösterdiği bulunmuştur (188). Salazar-Valdivia ve ark. tarafından yapılan ve toplam 833 hasta içeren 6 çalışmayı içeren 2023 tarihli bir meta-analiz, yüksek SII düzeylerinin zayıf genel sağ kalım ve ilerleme içermeyen sağ kalımı gösterdiğini bildirmiştir (189).

Sistemik immün inflamasyon indeksi'nin KVH'da ki genel tanı performansı da kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu konunun hipotezinin ardındaki fikir, endotel disfonksiyonunda nötrofil sayısının artması ve trombositlerle birlikte nötrofillerin ateroskleroz oluşumunda aktif rolüdür (190,191). Ye ve ark. tarafından 13 çalışma ve 152.996 hastayı içeren 2022 tarihli bir meta-analiz, yüksek SII düzeylerinin iskemik inme, hemorajik inme ve miyokard infarktüsü gibi gelecekte KVH riskini artırdığını bildirmiştir (168).

Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, 2016 yılında Qi ve ark. tarafından tanımlanan kemoterapi alan pankreas kanseri hastalarında sağ kalımı tahmin etmek için geliştirilen ve " $SIRI = \text{Nötrofil} \times \text{Monosit} / \text{Lenfosit}$ " formülü ile hesaplanan bir inflamatuvar biyobelirteçtir (172). İskemik inme hastalarını belirlemede SIRI'nın tanısal performansını araştıran 2021 tarihli bir çalışma, öngörü performansı mükemmel olmasa bile SIRI'nın 90 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu bulmuştur (192).

2023 yılında yayınlanan ve 42.875 hastada (akut koroner sendromu olmayan hastalar) tüm nedenlere bağlı ölüm ve KV mortalite için SIRI'nın performansını inceleyen büyük bir kohort çalışması, yükselmiş SIRI'lı hastaların KV veya tüm nedenlere bağlı ölüm açısından önemli ölçüde risk altında olduğunu buldu (166).

Bıyık ve ark. 332 pankreatit'li hastayla yaptığı çalışmada, SIRI şiddetli akut pankreatit ve akut böbrek hasarını önemli ölçüde tahmin edebilmiştir (193).

Stepniak ve ark. 51 AS'li ve 49 PsA'lı hastayla yaptıkları çalışmada, SIRI değeri, BASDAİ >4 olan hastalarda BASDAİ ≤ 4 olan hastalara ve mevcut steroid tedavisi gören

hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve hem SII hem de SIRI değerleri, yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek ve inflamatuvar parametrelerle ilişkili bulunmuş (174). Bizim çalışmamızda steroid tedavisi gören hasta olmadığı için SII ve SIRI'nın hastalık aktivitesi ile ilişkisi daha net görülebilir.

Wu ve ark. 136 AS tanılı hasta ve 63 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada hastalar BASDAİ'ye göre aktif ve remisyon olarak gruplandırılıp, SII açısından karşılaştırılmış. SII, AS tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla ve aktif grupta remisyon grubundan daha yüksek bulunmuş. Ayrıca CRP, ESH, BASDAİ ile pozitif korelasyon göstermiş (8). Fakat bu çalışmada hastaların tedavisi belirtilmemiştir.

Sarıyıldız ve ark. 100 AS ve 50 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada SII ve SIRI'nın yüksekliği AS hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bulunmuştur. SII ile ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH arasında çok zayıf bir pozitif korelasyon dışında, SII ve SIRI ile hastalık aktivitesi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (177).

Çalışmamızda AS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu SII ve SIRI açısından karşılaştırdık. Hem SII hem de SIRI AS hastalarında daha yüksekti ve SIRI düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. SIRI için SII, CRP, ESH ve ASDAS-CRP; SII için SIRI, CRP, ESH, BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ve diğer parametrelerin hepsi birbirleri ile pozitif ilişkili bulundu.

Daha sonra hastaları BASDAİ'ye göre 4 değeri kesim noktası alınarak aktivasyon ve remisyon olarak ayırdık ve sağlıklı kontrol grup ile SII ve SIRI açısından karşılaştırdık. Bu üç grubun istatistiksel olarak farklılıkları SII ($p:0,006$) ve SIRI ($p:0,015$) için anlamlı bulundu. Bu farkın da esas olarak ikili kıyaslandığında SII için hastalık aktif ve remisyon grup ($p:0,002$); SIRI için ise hastalık aktif ve sağlıklı kontrol grup ($p:0,006$), remisyon ve sağlıklı kontrol grup ($p:0,049$) arasındaki farklardan kaynaklandığı görüldü.

Bu sonuç, SIRI'nın AS tanılı hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur ve literatür ile benzerlik gösteriyordu. SII açısından hastalık aktif ve remisyon grubu arasındaki farkın anlamlı olması remisyon grupta hastaların daha fazla biyolojik ajan ile tedavi altında olması nedenli olabilir. Daha önce TNF-alfa inhibitörlerinin kullanımının hücre sayılarında değişikliğe neden olabileceği bildirilmiştir (194). Bu sonuçlara göre SII, BASDAİ'ye göre hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.

Hastalar ASDAS-CRP' ye göre 2,1 değeri kestirim noktası alınarak yüksek aktivite ve düşük aktivite olarak ikiye ayrıldı ve sağlıklı kontrol grup ile SII, SIRI açısından karşılaştırıldı. Bu üç grup arasındaki fark SII (p:0,008) ve SIRI (p:0,003) için anlamlı bulundu. Bu farklılığın SII için yüksek aktivite ile düşük aktiviteye (p:0,002) ve düşük aktivite ile sağlıklı grup (p:0,022) arası farktan kaynaklandığı; SIRI için yüksek aktivite ve sağlıklı grup (p:0,001) arasındaki farklardan kaynaklandığı görüldü. Bu sonuçla SII, ASDAS-CRP'ye göre hastalık için aktivasyon ve remisyon ayrımını yapabilir, SIRI yüksek aktivite ile ilişkilidir ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hwang ve ark. AS'de spinal hareketlilik ile ilgili çalışmasında erkek cinsiyet, yüksek CRP ve hastalık süresi tüm spinal mobilite analizlerinde hareket kısıtlılığı ile anlamlı ilişkiler göstermiştir. Spinal mobilite ile sigara içme arasında bir etkileşim bulunmayıp, daha uzun hastalık süresi ve daha düşük BASDAİ skoru artmış kısıtlılık ile ilişkili bulunmuş (195).

Avern ve ark. yaptığı çalışmada sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında PY mesafesi, Schöber testi, OD mesafesi açısından sonuçlarda sigara içenlerde kısıtlılığın arttığı gözlenmiş (196).

Farouk ve ark. yaptığı çalışmada AS tanılı hastalarda sigara içme durumu, BASFİ, ASDAS ile pozitif korelasyon ve göğüs ekspansiyonu ile negatif korelasyon göstermiş (197).

Vosse ve ark. hiperkifozun risk faktörleri ile ilgili yaptığı çalışmada; ileri yaş, erkek cinsiyet ve hastalık süresinin uzun olması artmış OD mesafesi açısından anlamlı bulunmuş (198).

Qiu ve ark. AS tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada; hafif kifozlu ve şiddetli kifozlu gruplar arasında BASDAİ açısından anlamlı fark bulunmayıp (p=0,726), şiddetli kifozlu grubun BASFİ skoru hafif kifozlu gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş (199).

Hastaların tedavileri incelendiğinde %18,8'i tek başına NSAİİ, %2,5'i SSZ ve %88,7'si biyolojik ajan kullanmaktaydı. Erkek cinsiyet ve hastalık süresinin uzun olması biyolojik ajan kullanımı ile pozitif korelasyon gösterdi.

AS'nin birinci basamak tedavisi fizik tedavi yöntemleri ve NSAİİ'lerdir. Bittar M ve Ark. yaptığı çalışmada tek başına NSAİİ kullanımı ile hastalık semptomlarının tam kontrolü ancak %25 hastada mümkün olmuş, yaklaşık %75 hastada ise biyolojik ilaç kullanımı ihtiyacı olduğunu bildirmiştir (200). Bizim yaptığımız çalışmada ki hasta popülasyonuna ait tedaviler buna benzerlik gösterdi.

BASDAİ 4 değeri baz alınarak SII için ROC eğrisi ile cut-off değeri 449,75 olarak bulundu. Bu kesim noktasına göre sensitivitenin %63, spesifitenin %59 olduğu görüldü. Hastalığın klinik bulguları ile SII ilişkisi daha önce incelenmedi. Çalışmamızda SII ile klinik bulgular arasındaki ilişkiye bakıldı. Kalça eklemi tutulumu ve PY mesafesi ile SII arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Daha sonra hastalar cut-off değeri olan 450 için iki gruba ayrıldı. Bu iki grupla klinik bulgular kıyaslandı ve PY mesafesinin $SII \geq 450$ olan hastalardaki yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Çalışmamızda servikal mobilite kısıtlılığı için risk faktörleri olarak; cinsiyet, BASFİ, hastalık süresi, yaş, biyolojik ajan kullanımı, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği değerlendirildi. Tek başına yaşın 42,5'ten büyük olmasının riski iki kat artırdığı görüldü. BASFİ ve hastalık süresi için bir kesim noktası belirlendi. Bütün faktörler birlikte değerlendirildiğinde BASFİ için 2,8 değerinin, hastalık süresinin de 14,5 yıl üzeri olmasının bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulundu. Servikal mobilite kısıtlılığı için erkek cinsiyet ve sigara kullanımı açısından fark gözlenmedi.

Kalça eklemi tutulumu için risk faktörleri olarak; cinsiyet, BASDAİ, BASFİ, biyolojik ajan kullanımı, sigara kullanımı ve HLA-B27 pozitifliği değerlendirildi. Tek başına biyolojik ajan kullanımı negatif korelasyon gösterdi. BASDAİ ve BASFİ için bir kesim noktası belirlendi. Bütün faktörler birlikte değerlendirildiğinde BASDAİ'nin 4,65, BASFİ'nin 4,15 üzerinde olmasının bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Cinsiyet ve sigara kullanımı açısından fark anlamlı değildi.

Kifoz varlığı için risk faktörleri analizi yapıldı. Cinsiyet, BASFİ, hastalık süresi, yaş, biyolojik ajan kullanımı, sigara kullanımı ve HLA-B27 pozitifliği değerlendirildi. Tek başına yaşın 42,5'ten büyük olmasının kifoz riskini 2 kat artırdığı görüldü. Sigara kullanımının kifoz riski ile ilişkisi anlamlı değildi. BASFİ ve hastalık süresi için kesim noktası belirlendi. Bütün bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin, BASFİ'nin 2,8'in üzerinde olmasının ve hastalık süresinin 14,5 yılın üzerinde olmasının kifoz gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Bu sonuçlar literatürle uyumluydu.

Ankilozan Spondilit hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan BASDAİ ve ASDAS-CRP indeksleri, hastalığın aktivitesine dair önemli veriler sağlamakla birlikte, subjektif verilere dayanmaktadır. Bu ölçeklerde hastalar, belirli sorulara 0 ile 10 arasında bir puan verirler ve bu puanlar hastalığın şiddetini yansıtır. Ancak, hastaların kendi deneyimlerine dayalı bu değerlendirmeler, duygusal durum, algı veya dışsal faktörler nedeniyle yanıltıcı olabilir. Ayrıca, poliklinik ortamındaki yoğunluk ve zaman

kısıtlamaları, bu tür ölçeklerin uygulanmasında zorluklar yaratabilir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini daha objektif bir biçimde ölçen, biyolojik parametrelerle desteklenmiş ve daha az subjektif yorum gerektiren değerlendirme araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu kesitsel çalışmada, AS'de inflamatuvar yükü, hastalık aktivitesini ve fonksiyonel durumu göstermede ki rolünü araştırmak için çeşitli kan hücresi türevi indekslerin değerlendirmesini gerçekleştirdik. Son on yılda çalışmalar, indekslerin özellikle NLR, MLR ve PLR'de AS dahil romatizmal hastalıklarda etkili olduğunu bildirmiştir. Ancak, SII ve SIRI ile AS arasındaki ilişki şu ana kadar çok az çalışılmıştır. Bu çalışma, SII ve SIRI'nın AS tanılı hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve SII'nin aktivasyon ve remisyonda kullanılabileceğini, SIRI'nın AS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmak için referans olabileceğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmanın güçlü yanlarından biri, yeni indeksler olan SII ve SIRI'nın henüz AS'de kapsamlı bir analizinin yapılmamış olmasıdır. Ek olarak, kesitsel gözlemsel çalışma tasarımına göre, bu çalışmaya katılan bireylerden prospektif veri toplanması, uygun katılımcı seçimine izin vermiş ve böylece bu indeksleri etkileyebilecek olası eş zamanlı tıbbi durumlar dışlanmıştır. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların, hemogram parametrelerini etkileyebilecek olan steroid tedavisi almaması, SII ve SIRI'nın hastalık aktivitesi ile ilişkisini daha net göstermiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; görece olarak hasta sayısının azlığı ve tek merkezli olmasıdır. Ayrıca hastalık aktivite göstergelerinden biri olan MRG'da aktif sakroiliit bulgusu verileri ile analiz yapılmamıştır. Periferik tutulumlar ayrıca incelemeye alınmamıştır. CRP seviyelerini etkileyebilecek egzersiz düzenlerinin çalışmamıza dahil edilmemiş olması çalışmamızdaki kısıtlılıkları oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; SII ile AS hastalık aktif ve remisyon grubunda, SIRI ile AS hastalık ve sağlıklı kontrol grup arasında ayırım yapabilmekteyiz. SII ve SIRI hastalık takibinde sık kullanılan CRP ve ESH gibi inflamatuvar markırlar ve hastalık aktivite indeksleri ile korelidir. CRP ve ESH birçok faktörden etkilenmekte ve her zaman aktif hastalıkta yükselmemektedir. Bu nedenle yeni aktivite indekslerine ihtiyaç vardır. SII ve SIRI tam kan sayımı ile bakılabilen, ucuz ve hesaplaması kolay indekslerdir. Bu nedenle farklı toplumlarda ve daha geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. HLA-B27 pozitifliği erkek cinsiyette daha fazla görülmekteydi.
2. Hastalık aktivitesini gösteren BASDAİ, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH, HLA-B27 negatif hastalarda daha yüksekti. Bu sonuç, biyolojik ajan kullanımının HLA-B27 negatif hastalarda daha az olması nedeniyle açıklanabilir.
3. HLA-B27 pozitif hastalarda OD mesafesi ve kifoza varlığı daha yüksekti. Bu sonuç HLA-B27 pozitif hastalarda hastalık süresinin daha uzun olması ile açıklanabilir.
4. Biyolojik ajan kullanan hastalarda BASDAİ, BASFİ, SII, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH skorları daha düşüktü. Bu sonuç beklenen bir durumdur.
5. Biyolojik ajan kullanan hastalarda PY mesafesi ve kalça eklemi tutulan hasta sayısı daha yüksekti. Bu sonuç hastaların biyolojik ajan kullanım ve dirençli hastalık süresini bilmememiz nedeniyle açıklanabilir.
6. SII; SIRI, CRP, ESH, BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ile pozitif korelasyon gösterirken SIRI; SII, CRP, ESH ve ASDAS-CRP ile pozitif korelasyon gösterdi.
7. AS hastalarında kontrol grubuna göre SII ve SIRI daha yüksekti. SIRI'nın yüksekliği anlamlıydı. SII'nin anlamlı olmamasının nedeni hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.
8. BASDAİ ve ASDAS-CRP'ye göre hastalar aktivasyon ve remisyon olarak ayrıldı. SII ve SIRI aktif grupta daha yüksekti. SII için hastalık aktif ve remisyon grubu kıyaslandığında, aktif gruptaki yüksekliği anlamlıydı. Daha sonra aktivasyon ve remisyon grubu arasındaki biyolojik ajan kullanımı incelendi. Remisyon grubunda biyolojik ajan kullanımının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonucun remisyon grubunun biyolojik ajan ile tedavi altında olmasından kaynaklandığı düşünüldü.
9. Kalça eklemi tutulumu için tek başına biyolojik ajan kullanımı negatif yönde etkili iken, BASDAİ'nin 4,65 üzerinde ve BASFİ'nin 4,15 üzerinde olmasının bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.
10. Servikal mobilite kısıtlılığı için yaşın 42,5'ten büyük olması tek başına riski 2 kat artırırken, BASFİ'nin 2,8'in üzerinde ve hastalık süresinin 14,5 yılın üzerinde olmasının servikal mobilite kısıtlılığı için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

11. Kifoz varlığı için yaşı 42,5'ten büyük olmasının tek başına riski 2,08 kat arttırdığı, sigara kullanımının kifoz riskini etkilemediği görüldü. Erkek cinsiyet, BASFİ'nin 2,8'in üzerinde olması ve hastalık süresinin 14,5 yılın üzerinde olması kifoz gelişimi için bağımsız risk faktörüydü.

12. SII ile hastalığın klinik bulguları arasındaki ilişkiye bakıldı. Kalça eklemi tutulumu ve PY mesafesi ile ilişkisi anlamlı bulundu.

13. BASDAİ'ye göre hastalar aktivasyon ve remisyon olarak ayrıldı ve SII, SIRI için ROC eğrisi ile cut-off değeri hesaplandı. SII için bu değer 449,75 olarak bulundu. Bu kesim noktasına göre sensitivitenin %63, spesifitenin %59 olduğu görüldü. Daha sonra SII 450 değerine göre hastalar iki gruba ayrıldı ve klinik bulgular karşılaştırıldı. $SII \geq 450$ olan grupta PY mesafesinin yüksekliği anlamlı bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, vd. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* Mart 2009;60(3):717-27.
2. Yıldız F, Dinkçi S, Erken E. Mevalonate kinase gene polymorphisms in ankylosing spondylitis patients: A cross-sectional study. *Arch Rheumatol.* Haziran 2023;38(2):238-48.
3. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* Aralık 2002;61 Suppl 3(Suppl 3):iii8-18.
4. Parma A, Cometi L, Leone MC, Lepri G, Talarico R, Guiducci S. One year in review 2016: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):3-17.
5. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 01 Temmuz 2017;390(10089):73-84.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, vd. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
7. Deng J, Xu S, Gao X, Xu S, Shuai Z, Pan F. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 01 Ekim 2021;27(7):292-7.
8. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* Eylül 2021;35(9):e23964.
9. Lin J, Chen L, Chen Q, Zhuang Z, Bao X, Qian J, vd. Prognostic value of preoperative systemic inflammation response index in patients with oral squamous cell carcinoma: Propensity score-based analysis. *Head Neck.* Kasım 2020;42(11):3263-74.
10. Sun L, Hu W, Liu M, Chen Y, Jin B, Xu H, vd. High Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Indicates Poor Outcome in Gallbladder Cancer Patients with Surgical

- Resection: A Single Institution Experience in China. *Cancer Res Treat.* Ekim 2020;52(4):1199-210.
11. Topkan E, Mertsoylu H, Kucuk A, Besen AA, Sezer A, Sezen D, vd. Low Systemic Inflammation Response Index Predicts Good Prognosis in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:5701949.
 12. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, vd. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* Temmuz 2022;41(7):1989-2000.
 13. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* Aralık 1994;21(12):2286-91.
 14. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, vd. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* Mart 2020;79(3):324-31.
 15. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology (Oxford).* 01 Ekim 2020;59(Suppl4):iv18-24.
 16. Marzo-Ortega H. Axial spondyloarthritis: coming of age. *Rheumatology (Oxford).* 01 Ekim 2020;59(Suppl4):iv1-5.
 17. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term “non-radiographic axial spondyloarthritis” is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* Mayıs 2016;75(5):791-4.
 18. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, vd. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* Ağustos 2007;46(8):1309-15.
 19. Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S43-49.

20. Khan MA, Yong SB, Wei JCC. Ankylosing spondylitis: History, epidemiology, and HLA-B27. *Int J Rheum Dis.* Mart 2023;26(3):413-4.
21. Kellgren JH. Population Studies of the Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis.* Ocak 1969;28(1):63.
22. 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.* Nisan 1984;27(4):361-8.
23. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* Mart 2018;30(2):137-43.
24. Bittar M, Yong WC, Magrey M, Khan MA. Worldwide Differences in Clinical Phenotype of Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 29 Eylül 2021;23(10):76.
25. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, vd. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* Şubat 2008;35(2):305-9.
26. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Eylül 2016;68(9):1320-31.
27. Khan MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep.* Şubat 2017;19(2):9.
28. Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* Eylül 2006;25(5):660-6.
29. 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.* Haziran 2012;71(6):809-16.

30. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. Mayıs 2007;66(5):633-8.
31. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L, Diamond S, Martin TM, vd. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol*. Ekim 2019;71(10):1642-50.
32. Navid F, Holt V, Colbert RA. The enigmatic role of HLA-B*27 in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol*. Nisan 2021;43(2):235-43.
33. Oldstone MB. Molecular mimicry as a mechanism for the cause and a probe uncovering etiologic agent(s) of autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1989;145:127-35.
34. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 11 Kasım 2019;21(10):58.
35. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, vd. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. Temmuz 2013;45(7):730-8.
36. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. Haziran 2017;13(6):359-67.
37. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, vd. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 05 Ağustos 2019;7:22.
38. Cypers H, Van Praet L, Varkas G, Elewaut D. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. Temmuz 2014;26(4):371-6.
39. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:51.

40. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat.* Şubat 2018;29(1):13-8.
41. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, vd. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* Şubat 2019;71(2):258-70.
42. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* Ocak 2016;28(1):89-96.
43. Kempster SL, Kaser A. $\alpha 4\beta 7$ integrin: beyond T cell trafficking. *Gut.* Eylül 2014;63(9):1377-9.
44. Cambré I, Gaublumme D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muynck A, vd. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun.* 05 Kasım 2018;9(1):4613.
45. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, vd. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* Nisan 2020;16(4):193-207.
46. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* Eylül 2017;19(9):55.
47. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* Ocak 2009;60(1):93-102.
48. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* Haziran 2018;10(5-6):129-39.

49. Bridgwood C, Watad A, Cuthbert RJ, McGonagle D. Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol*. Eylül 2018;30(5):526-32.
50. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 30 Mayıs 2018;20(7):41.
51. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, vd. 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*. Haziran 2009;68(6):784-8.
52. Gerdan V, Akar S, Solmaz D, Pehlivan Y, Onat AM, Kisacik B, vd. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. Ekim 2012;39(10):1996-9.
53. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, vd. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 21 Kasım 2017;13(12):731-41.
54. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Haziran 2006;20(3):473-86.
55. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, vd. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. Ocak 2021;7(1):e001450.
56. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, vd. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Şubat 2003;62(2):127-32.
57. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis*. Mayıs 2005;64(5):659-63.
58. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 21 Nisan 2007;369(9570):1379-90.

59. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Ağustos 2007;21(4):699-712.
60. Jiménez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol.* Aralık 1993;20(12):2069-72.
61. Goodman CE, Lange RK, Waxman J, Weiss TE. Ankylosing spondylitis in women. *Arch Phys Med Rehabil.* Nisan 1980;61(4):167-70.
62. Marks SH, Barnett M, Calin A. Ankylosing spondylitis in women and men: a case-control study. *J Rheumatol.* Ağustos 1983;10(4):624-8.
63. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology (Oxford).* 01 Ekim 2020;59(Suppl4):iv38-46.
64. Yan F, Wu L, Lang J, Huang Z. Bone density and fracture risk factors in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* Ocak 2024;35(1):25-40.
65. van der Weijden M a. C, Claushuis T a. M, Nazari T, Lems WF, Dijkmans B a. C, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* Kasım 2012;31(11):1529-35.
66. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):242.
67. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* Şubat 2011;22(2):421-33.
68. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, vd. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* Kasım 1999;42(11):2319-24.
69. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, Destombes F, Bernard J, Mazières B, vd. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* Mart 2001;28(3):547-9.

70. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, vd. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2016;75(6):1016-23.
71. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* Ekim 1999;26(10):2205-9.
72. Almasi S, Farahani B, Samiei N, Rezaei Y, Mahmoodi H, Qorbani M. Echocardiographic and Electrocardiographic Findings in Patients with Ankylosing Spondylitis without Cardiovascular Risk Factors. *J Tehran Heart Cent.* Nisan 2020;15(2):43-9.
73. Gartshteyn Y, Bhavé N, Joseph MS, Askanase A, Bernstein EJ. Inflammatory and thrombotic valvulopathies in autoimmune disease. *Heart.* 27 Mart 2023;109(8):583-8.
74. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res.* Haziran 2016;8(6):427-30.
75. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, vd. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* Nisan 2018;77(4):541-8.
76. Baniaamam M, Heslinga SC, Konings TC, Handoko ML, Kamp O, van Halm VP, vd. Aortic root diameter is associated with HLA-B27: identifying the patient with ankylosing spondylitis at risk for aortic valve regurgitation. *Rheumatol Int.* Nisan 2022;42(4):683-8.
77. Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *Am J Med.* Kasım 2015;128(11):1244-1250.e1.

78. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, vd. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. Ocak 2017;76(1):17-28.
79. de Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, vd. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res*. Kasım 2011;30(6):452-70.
80. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. Kasım 1998;24(4):771-84, ix.
81. Saari KM, Häkli J, Solja J, Kaakinen A, Seppänen S, Kallio S, vd. HLA-B27 frequency and MLC reactions in acute anterior uveitis. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1981;216(1):23-9.
82. Beckingsale AB, Davies J, Gibson JM, Rosenthal AR. Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain, and HLA-B27. *Br J Ophthalmol*. Ekim 1984;68(10):741-5.
83. Yaşar Bilge NŞ, Kalyoncu U, Atagündüz P, Dalkılıç E, Pehlivan Y, Küçükşahin O, vd. Uveitis-related Factors in Patients With Spondyloarthritis: TREASURE Real-Life Results. *Am J Ophthalmol*. Ağustos 2021;228:58-64.
84. Mitulescu T, Stavaru C, Voinea L, Banica L, Matache C, Predeteanu D. The role of Vitamin D in immuno-inflammatory responses in Ankylosing Spondylitis patients with and without Acute Anterior Uveitis. *J Med Life*. 2016;9(1):26-33.
85. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate [İnternet]. [a.yer 05 Eylül 2024]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/uveitis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ankilozan%20spondilit%20komplikasyonlar%C4%B1&topicRef=7785&source=see_link
86. Kim DY, Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH, Kim Y. Progressive Pulmonary Fibrocystic Changes of Both Upper Lungs in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. Ekim 2015;78(4):459-62.

87. Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D, Mowe M, Dagfinrud H. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis Res Ther*. 25 Ocak 2012;14(1):R19.
88. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. Mayıs 1989;18(4):277-81.
89. Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, Zouari R, Ayed M, Gharbi T, vd. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. Haziran 1992;19(6):913-6.
90. Quismorio FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med*. Eylül 2006;12(5):342-5.
91. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, vd. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. Aralık 2005;44(12):1538-41.
92. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. Ekim 1994;21(10):1877-82.
93. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, Perri B, Johnson JP, Weisman MH. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):E6.
94. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, vd. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int*. Temmuz 2013;33(7):1689-92.
95. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):524-30.
96. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Mart 2014;66(3):440-5.

97. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* Ocak 1994;37(1):23-31.
98. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol.* Kasım 2003;30(11):2306-7.
99. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, vd. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* Mart 2013;72(3):414-7.
100. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [a.yer 05 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586785/>
101. Cidem M, Karacan I, Uludag M. Normal range of spinal mobility for healthy young adult Turkish men. *Rheumatol Int.* Ağustos 2012;32(8):2265-9.
102. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care.* Haziran 2018;45(2):271-87.
103. Digest of data on the rheumatic diseases. 4. Morbidity and mortality, and hospital services for rheumatism sufferers. *Ann Rheum Dis.* Kasım 1972;31(6):522-9.
104. Robinson HS, Brox JJ, Robinson R, Bjelland E, Solem S, Telje T. The reliability of selected motion- and pain provocation tests for the sacroiliac joint. *Manual Therapy.* 01 Şubat 2007;12(1):72-9.
105. Davis JC, Gladman DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT filter. *J Rheumatol.* Nisan 2007;34(4):666-70.
106. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* Eylül 2006;78:12-23.
107. Lotan R, Klatzkin L, Lan I, Sakhnini M, Hershkovich O. Lumbar Range of Motion Using the Wolfson Modified Schober Test. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 10 Temmuz 2024;8(7):e24.00041.

108. Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis*. Kasım 1969;28(6):584-9.
109. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol*. Temmuz 2014;26(4):377-83.
110. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes - PubMed [İnternet]. [a.yer 06 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22324947/>
111. Maksymowych WP. What do biomarkers tell us about the pathogenesis of ankylosing spondylitis? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):101.
112. Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis - PubMed [İnternet]. [a.yer 06 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895696/>
113. Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. Kasım 1985;44(11):766-71.
114. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Ekim 1983;42(5):524-8.
115. Omar A, Sari I, Bedaiwi M, Salonen D, Haroon N, Inman RD. Analysis of dedicated sacroiliac views to improve reliability of conventional pelvic radiographs. *Rheumatology (Oxford)*. 01 Ekim 2017;56(10):1740-5.
116. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, Reveille JD, Davis JC, Weisman MH, vd. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology*. Ocak 2011;258(1):192-8.
117. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol*. Haziran 1998;27(6):311-20.

118. Weber U, Jurik AG, Lambert RGW, Maksymowych WP. Imaging in Spondyloarthritis: Controversies in Recognition of Early Disease. *Curr Rheumatol Rep*. Eylül 2016;18(9):58.
119. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, vd. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. Eylül 1996;39(9):1524-8.
120. Protopopov M, Proft F, Wichuk S, Machado PM, Lambert RG, Weber U, vd. Comparing MRI and conventional radiography for the detection of structural changes indicative of axial spondyloarthritis in the ASAS cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 03 Nisan 2023;62(4):1631-5.
121. Diekhoff T, Hermann KGA, Greese J, Schwenke C, Poddubnyy D, Hamm B, vd. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis*. Eylül 2017;76(9):1502-8.
122. van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, van der Heijde D, Reijnders M, Saraux A, vd. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. Eylül 2014;66(9):2403-11.
123. Clinical manifestations of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults - UpToDate [İnternet]. [a.yer 09 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations>.
124. van der Heijde D, Landewé R. Imaging in spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. Temmuz 2005;17(4):413-7.
125. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L, vd. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis Rheumatol*. Ekim 2014;66(10):2649-56.

126. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, vd. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Mayıs 2014;66(5):741-8.
127. Jin J yu, Han S ling, Li K peng, Zhu J, Zhang J lin, Liao Y hua, vd. [Epidemiological investigation of back pain and spondyloarthritis in Shougang resident communities]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. Ekim 2010;49(10):832-5.
128. Evaluation of low back pain in adults - UpToDate [İnternet]. [a.yer 09 Eylül 2024]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-low-back-pain-in-adults?search=ankilozan+spondilit+radyografi&topicRef=7786&source=see_link
129. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 30 Haziran 2016;374(26):2563-74.
130. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, vd. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Haziran 2017;76(6):978-91.
131. 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 - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401991/>
132. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, vd. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. Ocak 2018;77(1):3-17.
133. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, vd. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Haziran 2011;70(6):905-8.
134. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, vd. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current

- recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. Ocak 2017;56(1):95-102.
135. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270658/>
136. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074008/>
137. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. Temmuz 2017;29(4):304-10.
138. Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, Martin KR, Haywood KL, Siebert S, vd. Co-Occurrence and Characteristics of Patients With Axial Spondyloarthritis Who Meet Criteria for Fibromyalgia: Results From a UK National Register. *Arthritis Rheumatol*. Kasım 2017;69(11):2144-50.
139. Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int*. Ekim 2020;40(10):1581-91.
140. Putnis SE, Wartemberg GK, Khan WS, Agarwal S. A Literature Review of Total Hip Arthroplasty in Patients with Ankylosing Spondylitis: Perioperative Considerations and Outcome. *Open Orthop J*. 2015;9:483-8.
141. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, vd. 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*. Ekim 2019;71(10):1599-613.
142. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, vd. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. Aralık 1994;21(12):2281-5.

143. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, vd. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Aralık 2009;68(12):1811-8.
144. 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 (Oxford)*. Eylül 1999;38(9):878-82.
145. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int*. Mayıs 2005;25(4):280-4.
146. Zhang XJ, Cui XM, Chen RY, Sun HT, Zhou JJ, Jiang LD. [The analysis of clinical characteristics and disease activity in ankylosing spondylitis patients with hyperuircemia]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 03 Nisan 2018;98(13):982-6.
147. Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol*. Şubat 2005;24(1):41-7.
148. Molto A, Gossec L, Meghnathi B, Landewé RBM, van der Heijde D, Atagunduz P, vd. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis*. Ocak 2018;77(1):124-7.
149. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Mart 1993;52(3):174-6.
150. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. Ekim 1994;21(10):1883-7.
151. Seng JJB, Kwan YH, Low LL, Thumboo J, Fong WSW. Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomarkers*. 2018;23(4):335-8.

152. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, vd. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. Temmuz 2015;29(4):294-8.
153. Al-Osami MH, Awadh NI, Khalid KB, Awadh AI. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with Ankylosing spondylitis: a case-control study. *Adv Rheumatol*. 29 Ocak 2020;60(1):13.
154. Zhuang J, Huang Y, Liang G. Clinical significance of the monocyte:lymphocyte ratio for ankylosing spondylitis patients with thoracolumbar kyphotic deformities. *J Int Med Res*. Ocak 2020;48(1):300060519893167.
155. Wang J, Su J, Yuan Y, Jin X, Shen B, Lu G. The role of lymphocyte-monocyte ratio on axial spondyloarthritis diagnosis and sacroiliitis staging. *BMC Musculoskelet Disord*. 16 Ocak 2021;22(1):86.
156. Moon DH, Kim A, Song BW, Kim YK, Kim GT, Ahn EY, vd. High Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Serve as a Biomarker for Tumor Necrosis Factor-Alpha Blockers and Their Discontinuation in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 01 Mart 2023;16(3):379.
157. Huang Y, Deng W, Zheng S, Feng F, Huang Z, Huang Q, vd. Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol*. Nisan 2018;57:43-6.
158. Walzik D, Joisten N, Zacher J, Zimmer P. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Eur J Appl Physiol*. Temmuz 2021;121(7):1803-14.
159. Targońska-Stępnia B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 26 Ağustos 2020;9(9):2760.

160. Korkmaz MD, Menekşeoğlu AK, Yakşı E. Are inflammatory parameters an independent predictor of hip osteoarthritis severity? A prospective cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022;68(10):1423-7.
161. Şener K, Çakır A, Kılavuz H, Altuğ E, Güven R. Diagnostic value of systemic immune inflammation index in acute appendicitis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023;69(2):291-6.
162. Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA, Moustafa NM, El-Sehsah EM, Youssef MK. Can Complete Blood Count Picture Tell Us More About the Activity of Rheumatological Diseases? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2022;15:11795441221089182.
163. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, vd. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 01 Aralık 2014;20(23):6212-22.
164. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(18):3295-302.
165. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, Mauff K, Haen R, Roos D, vd. The Systemic-immune-inflammation Index Independently Predicts Survival and Recurrence in Resectable Pancreatic Cancer and its Prognostic Value Depends on Bilirubin Levels: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. Temmuz 2019;270(1):139-46.
166. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med*. 31 Ocak 2023;12(3):1128.
167. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J*. 2021;47(4):553-7.
168. Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M, vd. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:933913.

169. Liu B, Wang J, Li YY, Li KP, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Res Ther.* 04 Mart 2023;25(1):34.
170. Kelesoglu Dincer AB, Sezer S. Systemic Immune Inflammation Index as a Reliable Disease Activity Marker in Psoriatic Arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak.* Haziran 2022;32(6):773-8.
171. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response.* 15 Aralık 2021;19(4):15593258211064744.
172. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, vd. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 15 Temmuz 2016;122(14):2158-67.
173. Jiang S, Wang S, Wang Q, Deng C, Feng Y, Ma F, vd. Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Independently Predicts Survival in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients Treated with First-Generation EGFR-TKIs. *Cancer Manag Res.* 2021;13:1315-22.
174. Targońska-Stępnia B, Grzechnik K. The Usefulness of Cellular Immune Inflammation Markers and Ultrasound Evaluation in the Assessment of Disease Activity in Patients with Spondyloarthritis. *J Clin Med.* 23 Ağustos 2023;12(17):5463.
175. Domínguez CJD, Ugalde PF, Vilchez DR, Carretero-Dios H, Estévez EC. Positive and negative affective states and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* Mart 2015;35(3):519-24.
176. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, vd. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* Ağustos 2011;70(8):1369-74.
177. Sariyildiz A, Benlidayi IC, Turk I, Acemoglu SSZ, Unal I. Evaluation of the relationship between blood cell markers and inflammation, disease activity, and general health status in ankylosing spondylitis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 69(10):e20230722.

178. Ye W, Zhuang J, Yu Y, Li H, Leng X, Qian J, vd. Gender and chronic kidney disease in ankylosing spondylitis: a single-center retrospectively study. *BMC Nephrol.* 09 Aralık 2019;20:457.
179. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, vd. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* Eylül 2012;64(9):1415-22.
180. Zhang S, Wang Y, Peng L, Su J, Zeng X, Li M, vd. Comparison of Clinical Features in HLA-B27 Positive and Negative Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From a Cohort of 4,131 Patients. *Frontiers in Medicine.* 23 Aralık 2020;7:609562.
181. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, vd. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine.* Mayıs 2008;75(3):299-302.
182. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine.* Mayıs 2010;77(3):235-40.
183. Kim TJ, Na KS, Lee HJ, Lee B, Kim TH. HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4):574-9.
184. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MCNM, Pointon JJ, Kauppi M, vd. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2006;65(6):775-80.
185. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, vd. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther.* 03 Ekim 2018;20(1):221.
186. Ho HH, Chen JY. Ankylosing spondylitis: Chinese perspective, clinical phenotypes, and associated extra-articular systemic features. *Curr Rheumatol Rep.* Ağustos 2013;15(8):344.
187. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic

- immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med.* 08 Ocak 2024;24(1):8-19.
188. Tian BW, Yang YF, Yang CC, Yan LJ, Ding ZN, Liu H, vd. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* Aralık 2022;14(18):1481-96.
189. Salazar-Valdivia FE, Valdez-Cornejo VA, Ulloque-Badaracco JR, Hernandez-Bustamante EA, Alarcón-Braga EA, Mosquera-Rojas MD, vd. Systemic Immune-Inflammation Index and Mortality in Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 22 Şubat 2023;13(5):843.
190. Mulholland M, Jakobsson G, Lei Y, Sundius L, Ljungcrantz I, Rattik S, vd. IL-2R $\beta\gamma$ signalling in lymphocytes promotes systemic inflammation and reduces plasma cholesterol in atherosclerotic mice. *Atherosclerosis.* Haziran 2021;326:1-10.
191. Kyaw T, Peter K, Li Y, Tipping P, Toh BH, Bobik A. Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br J Pharmacol.* Kasım 2017;174(22):3956-72.
192. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1997-2007.
193. Biyik M, Biyik Z, Asil M, Keskin M. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis? *J Invest Surg.* Ağustos 2022;35(8):1613-20.
194. Boiten HJ, Amini S, Wolfhagen FHJ, Westerweel PE. Adalimumab-induced platelet antibodies resulting in severe thrombocytopenia. *Br J Clin Pharmacol.* Eylül 2021;87(9):3619-21.
195. Hwang MC, Lee M, Gensler LS, Ward MM, Brown MA, Leach TJ, vd. Repeated Spinal Mobility Measures and Their Association With Radiographic Damage in Ankylosing Spondylitis. *ACR Open Rheumatol.* Haziran 2021;3(6):413-21.

196. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(3):138-42.
197. Farouk HM, Abdel-Rahman MA, Hassan RM. Relationship between smoking, clinical, inflammatory, and radiographic parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.* 02 Ağustos 2021;48(1):26.
198. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, vd. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2006;65(6):770-4.
199. Huang JC, Qian BP, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Zhu ZZ, vd. Quality of life and correlation with clinical and radiographic variables in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective case series study. *BMC Musculoskelet Disord.* 15 Ağustos 2017;18(1):352.
200. Bittar M, Deodhar A. Axial Spondyloarthritis: A Review. *JAMA.* 04 Aralık 2024;

8. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İBA için ASAS kriterleri	10
Tablo 2. New York Sakroiliit Derecelendirmesi	18
Tablo 3. AS, 1984 Modifiye New York Kriterleri	21
Tablo 4. AS & kontrol grubun demografik verileri	35
Tablo 5. HLA-B27 durumunun hastalık aktivitesi ve akut faz yanıtları üzerine etkisi	36
Tablo 6. HLA-B27 durumu ile klinik bulgular arasındaki ilişki.....	37
Tablo 7. AS hastalarında kullanılan ilaç tedavileri	37
Tablo 8. HLA durumuna göre biyolojik ajan kullanımı.....	38
Tablo 9. Biyolojik ajan kullanımına göre hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	38
Tablo 10. Biyolojik ajan kullanımına göre hastalık aktivitesinin klinik sonuçları	39
Tablo 11. Yaş ve hastalık süresinin biyolojik ajan kullanımına göre değerlendirilmesi.....	39
Tablo 12. Aktif ve remisyondaki hastaların biyolojik ajan kullanımı	39
Tablo 13. Laboratuvar verileri ve aktivite indekslerinin korelasyonu	40
Tablo 14. AS hasta & kontrol grubunda indekslerin karşılaştırması	41
Tablo 15. BASDAİ'ye göre hastalık aktivitesi & kontrol grubun indeks karşılaştırması	41
Tablo 16. ASDAS-CRP'ye göre hastalık aktivitesi & kontrol grup indeks karşılaştırması	42
Tablo 17. Kalça eklemi tutulumu için Univariate Logistic Regression analizi	42
Tablo 18. Kalça eklemi tutulumu için Multivariate Logistic Regression analizi	42
Tablo 19. Servikal mobilite kısıtlılığı için Univariate Logistic Regression analizi.....	43
Tablo 20. Servikal mobilite kısıtlılığı için Multivariate Logistic Regression analizi.....	43
Tablo 21. Kifoz varlığı için Univariate Logistic Regression analizi	44
Tablo 22. Kifoz varlığı için ultivariate Logistic Regression analizi	44
Tablo 23. SII ile klinik bulguların ilişkisinin değerlendirilmesi	45
Tablo 24. SII 450 ayrımı ile klinik bulguların değerlendirilmesi	46

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1. AS'de HLA-B27'nin rolü	7
Şekil 2. Grade 0 sakroiliit	19
Şekil 3. Grade 1 sakroiliit	19
Şekil 4. Grade 2 sakroiliit	19
Şekil 5. Grade 3 sakroiliit	20
Şekil 6. Grade 4 sakroiliit	20
Şekil 7. ASAS AxSpA Sınıflama Kriterleri	22
Şekil 8. ASAS-EULAR'ın AxSpA yönetim önerilerine ilişkin algoritma	24
Şekil 9. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi	26
Şekil 10. Yanık ve ekibi tarafından hazırlanan BASFİ	27
Şekil 11. Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skorlaması (ASDAS)	28
Şekil 12. SII ve SIRI için ROC eğrileri	45