



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA FETUİN-
A, İNTERLÖKİN-18, ENDOTELİN-1 VE SICAM-1
DÜZEYİ VE ANTİ-TNF- α TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Neytullah TURAN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali AYDENİZ

OCAK 2020

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

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA FETUİN-
A, İNTERLÖKİN-18, ENDOTELİN-1 VE SICAM-1
DÜZEYİ VE ANTİ-TNF- α TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Neytullah TURAN
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ali AYDENİZ**

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF. UT. 19. 18 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

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

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA FETUJN-A, İNTERLÖKİN-18, ENDOTELİN-1 VE
SICAM-1 DÜZEYİ VE ANTI-TNF- α TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ

DR.NEYTULLAH TURAN

23.01.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Prof. Dr. Savaş GÜRSOY
Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Ali AYDENİZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Ali AYDENİZ
2. Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN(Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi)
3. Prof. Dr. Savaş GÜRSOY

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bu tezin her aşamasında büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan değerli hocam Doç. Dr. Ali AYDENİZ'e gösterdiği sabır ve ilgi için teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve vizyonu ile örnek aldığım Prof. Dr. Ali GÜR'e, eğitimimin her aşamasında tecrübesiyle bana yardımcı ve yol gösterici olan Prof. Dr. Savaş GÜRSOY'a, her zaman beni destekleyen ve üzerimdeki unutamayacağım emeği için Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Klinik rotasyonlarda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Nöroloji, Radyoloji, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının değerli hocaları ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında bize yardım eden Prof. Dr.Mehmet TARAKÇIOĞLU'na ve araştırma görevlisi Hasan ULUSAL'a teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hep yanımda hissettiğim eşime, anneme, babama ve geniş aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neytullah TURAN

Gaziantep 2020

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
GRAFİK LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.3.1. Genetik.....	5
2.1.3.2. Enfeksiyonlar.....	6
2.1.3.3. Sigara.....	7
2.1.3.4. Sitokinler.....	7
2.1.4. Patogenez.....	7
2.1.5. Klinik Bulgular.....	8
2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları.....	9
2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular.....	11

2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.7. Fizik İnceleme Bulguları.....	14
2.1.8. Radyolojik Bulgular.....	15
2.1.9. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	19
2.1.10. Tedavi.....	22
2.1.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	22
2.1.10.2. Farmakolojik Tedaviler.....	23
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi.....	27
3.2. Değerlendirme Kriterleri.....	28
3.2.1 Ağrı Değerlendirilmesi.....	28
3.2.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	28
3.2.3. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi.....	28
3.2.4. Hastaların Metrolojik Değerlendirilmesi.....	29
3.2.5. Hastaların Radyolojik Değerlendirilmesi.....	29
3.2.6. Hastaların Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi.....	29
3.2.7 Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	29
3.2.8. İstatistiksel Yöntem ve Analiz.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45

III. ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA FETUİN-A, İNTERLÖKİN-18, ENDOTELİN-1 VE SICAM-1 DÜZEYİ VE ANTİ-TNF- α TEDAVİLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Neytullah TURAN

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ali AYDENİZ

Ocak 2020

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında Fetuin-a (Fet-A), İnterlökin-18 (IL-18), Endotelin-1 (ET-1) ve Çözünebilir intersellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1) düzeylerinin sağlıklı kontrollerle farklı olup olmadığını araştırmak; yine Anti-Tümör Nekroz Faktör- α (Anti-TNF- α) tedavi alan ve almayan AS hastalarındaki Fet-A, İL-18, ET-1 ve sICAM-1 düzeylerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı/Romatoloji polikliniğine başvuran 100 AS hastası ve 49 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların klinik ve sosyodemografik verileri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda Enzyme-linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile Fet-A, İL-18, ET-1 ve sICAM-1 düzeyleri araştırıldı. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI), Görsel Analog Ölçeği (VAS), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) skorları uygulandı.

Bulgular: Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Anti-TNF- α tedavi almayan hasta grubunda, Anti-TNF- α alan ve kontrol grubuna göre ET-1, IL-18 ve s-ICAM-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Biyolojik tedavi almayan grubun Fet-A düzeyi, tedavi alan gruba göre anlamlı yüksekti. Hasta gruplarının klinik değerlendirme ve laboratuvar ölçümleri karşılaştırıldığında TNF- α blokajı yapılmayan grubun VAS, CRP, BASDAİ, BASFI, ASQoL, HAQ düzeyleri Anti-TNF- α tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Her iki grubun BASMI ve BASRI ölçümlerinde biyolojik tedavi almayan grubun ölçümleri daha yüksek olsa da

istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. HLA-B27 pozitif ve negatif olan grupların klinik ve kan parametre özelliklerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Anti-TNF- α tedavi almayan hasta grubunda, tedavi alan ve kontrol grubuna göre ET-1, IL-18 ve sICAM-1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması bu sitokinlerin hem tanı koymada hem de hastalık izleminde kullanılabileceğini düşündürmektedir. HLA-B27 pozitif ve negatif olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Cinsiyete göre gruplandırılan hastalarda da anlamlı farklılık gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Fetuin-a, İnterlökin-18, Endotelin-1, Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1

IV. ABSTRACT

FETUIN-A, INTERLEUKIN-18, ENDOTHELIN-1 AND SICAM-1 LEVELS AND THEIR RELATIONSHIP WITH ANTI-TNF- α TREATMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Dr.Neytullah TURAN

Dissertation, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Dissertation Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali AYDENİZ

January 2020

Objective: is to compare Fetuin-A (Fet-A), Interleukin-18 (IL-18), Endothelin-1 (ET-1) and soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) levels in Ankylosing Spondylitis (AS) patients and healthy controls; and also is to compare Fet-A, ET-1, IL-18, sICAM-1 levels of Anti-Tumor Necrosis Factor- α (anti-TNF- α) treated and non-treated patient groups.

Method: The study included 100 AS and 49 healthy control group who applied to Gaziantep University Department of Physical Medicine and Rehabilitation/Rheumatology outpatient clinic. Clinical and sociodemographic data of the patients were recorded. Fetuin-A, IL-18, ET-1 and sICAM-1 levels of the patient and control groups were investigated by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index (BASRI), Visual Analogue Scale (VAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores were applied.

Results: There were no significant differences between patient and control groups in terms of age, sex and disease duration. The levels of ET-1, IL-18 and sICAM-1 were significantly higher in patients who did not treated with anti-TNF compared to control and anti-TNF treating patients. Fetuin-A levels of the group that did not take biological treatment were significantly higher than the taking biological treatment group.

In the evaluation between the clinical evaluation and laboratory measurements of the patient groups; VAS, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESH), C-Reactive Protein (CRP), BASDAI, BASFI, ASQoL, HAQ levels of the group that did not treated TNF- α blockade were statistically found to be significantly higher than the treated Anti-TNF- α group. In the BASMI and BASRI measurements of the groups, though the measurements of the one that did not take biological treatment group were higher, there was no statistically significant difference between the two groups. There was no significant difference between the two groups in the comparison of clinical and blood parameters characteristics of HLA-B27 positive and negative groups.

Conclusion: The fact that ET-1, IL-18 and sICAM-1 levels were significantly higher in patients who did not treated Anti-TNF- α compared to controls and those treating biological treatment suggests that these cytokines can be used both in diagnosis and in the follow-up of the disease. There was no significant difference between HLA-B27 positive and negative patients. No significant difference was observed in patients grouped by gender.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, Fetuin-A, Interleukin-18, Endothelin-1, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1

V. KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
ANKH	: İnorganik Pirofosfat Transport Regulator
Anti-CCP	: Anti-Siklik Sitrülin Peptit
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assesment of Spondyloarthritis İnternational Society
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeksi
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
DMARD	: Disease-Modifying Antirheumatic Drug
ELİSA	: Enzyme-linked İmmunosorbent Assay
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET-1	: Endotelin-1
EULAR	: European League Against Rheumatism
Fet-A	: Fetuin-A

HLA	: Human Lökosit Antijeni
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IFN- γ	: İnterferon- γ
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
M-SASSS	: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Doğal Öldürücü
Nr-axSpA	: Non-Radyografik Aksiyel Spondiloartropati
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SICAM-1	: Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1
SOAİİ	: Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaç
SpA	: Spondiloartropati
TGF- β	: Doku Büyüme Faktörü Beta
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VAS	: Görsel Analog Ölçeği

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. MHC dışı AS ile ilgili genler ve mekanizmaları	6
Tablo 2. Farklı grupların önerdiği İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri	9
Tablo 3. Modifiye New York Kriterlerine göre sakroileit evrelemesi	16
Tablo 4. Modifiye New York Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 5. Aksiyal Spondiloartropati için ASAS Sınıflandırma Kriterleri(2009).....	20
Tablo 6. Periferik spondilartropati için ASAS Sınıflandırma Kriterleri(2009).....	21
Tablo 7. Hasta grupları ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması	32
Tablo 8. Hasta gruplarının hastalık süresi ve tanı konma sürelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 9. Anti-TNF- α alan, Anti-TNF- α almayan ve kontrol grubu hastalarda Fet-A, sICAM-1, ET-1, IL-18 değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 10. Anti-TNF- α alan ve Anti-TNF- α almayan gruplar arasında VAS, ESH, CRP, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, BASRİ, ASQoL, VE HAQ değerleri karşılaştırması	36
Tablo 11. Cinsiyete göre Fet-A, sICAM-1, ET-1, IL-18 değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 12. HLA-27 pozitif ve negatif olan grupların klinik ve kan parametre (Fet-A, ET-1, IL-18, sICAM-1) özelliklerinin karşılaştırılması	37

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1. ACR 2019 Tedavi Önerileri	25
--	----



VIII. GRAFİK LİSTESİ



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS), bel ağrısı ve tutukluğun ön planda olduğu sistemik bir hastalıktır. Radyolojik olarak spinal inflamasyon ve sakroileit ile kendini gösterir. Ankilozan Spondilit sıklıkla sakroiliyak eklem tutulumu ve periferik eklem tutulumu gösterebilir ve seronegatif spondiloartropatilerin prototipi olarak kabul edilir. Ankilozan Spondilit aksiyel iskelet, periferik eklem tutulumu dışında diğer sistemleri de tutabilen bir hastalıktır (1,2).

Ankilozan Spondilit hastalarında yaşam kalitesinde bozulma ve fonksiyonel bağımsızlığın kısıtlanması sıklıktır. Ayrıca ilerleyici yapısal hasar nedeniyle yeti yitimi ve iş gücü kaybı sık görülmektedir. Hastalığın sık görülmesi ve erken tanı ve tedavinin yeti yitimini önleyebilmesi nedeniyle çalışmamızı AS ile ilgili planladık (3). Ankilozan Spondilit'te Human Lökosit Antijeni-B27 (HLA-B27) pozitifliği tanıda yardımcı olmakla birlikte hastalığa özgün bir biyobelirteç yoktur. Ayrıca tedavi etkinliğini izlemek prognoz tahmini yapmak için yeni biyobelirteçlere gereksinim vardır.

Alfa2-Heremans-Schmid glikoproteini olarak da adlandırılan Fetuin-A (Fet-A), hepatositlerce üretilen bir glikoproteindir. Kemik mineralizasyonunda kalsiyum ve fosfat için transport proteini olarak görev alır. Fetuin-A kemik dışı dokularda kalsifikasyonu inhibe eder (4,5). Fetuin-A'nın inflamatuvar olaylarda işlevi tam olarak anlaşılamamışsa da önceleri negatif akut faz reaktanı olduğu düşünülmekte iken, günümüzde inflamasyonun evresine göre pozitif veya negatif akut faz reaktanı olarak görev yapabildiği savlanmıştır (6).

Yapısal olarak İnterlökin-1 beta'ya (IL-1 β) benzer olan İnterlökin-18 (IL-18), sitokinlerin IL-1 süper ailesinin bir üyesidir. Birçok lenfoid ve lenfoid olmayan hücre tarafından üretilen bu sitokin, inflamatuvar süreçlerde önemli etkilere sahiptir. İnterlökin-18'in ana işlevi, T yardımcı (Th) hücrelerinden İnterferon- γ (IFN- γ) salgılanmasının uyarılması yoluyla gerçekleşir. IL-12 ile sinerjistik olarak bu sitokin, Th1 farklılaşmasına katkıda bulunur ve bu nedenle hücre içi bakteri, virüs ve mantarlara karşı konak savunma mekanizmalarında etkindir. İnterlökin-18'in Th2 farklılaşmasındaki rolünü ve sonuçta B hücrelerinden immünglobulin E (IgE) üretimini gösteren son kanıtlar, IL-18' in Th1 ve Th2 inflamatuvar yanıtları üzerindeki etkilerinin önemini göstermiştir (7,8). İnterlökin-12 ile kombinasyon halinde olan IL-18, IFN- γ üretmek için Sitotoksik T Lenfositlerini (CTL) ve ayrıca Doğal Öldürücü (NK) hücrelerini aktive eder. İnterlökin-18 bu aktivasyonlar sayesinde tümör

bağışıklığında yardımcı bir sitokin olarak rol alır. İnterlökin-18'in kanser, otoimmünite, allerjik hastalıklar, metabolik sendrom ve ateroskleroz gibi inflamatuvar aracılı durumlarda rol alması IL-18 ve ilgili moleküllerinin prognostik, tanısal ve terapötik özelliklerinin incelenmesini gerektirmiştir (7,9,10).

Endotelin-1 (ET-1) 21 aminoasit içeren ve damar endotelinden sentezlenen peptid yapıda bir biyobelirteçtir. Endotelinlerin sentezi en fazla endotel hücrelerinde gerçekleşmektedir. Bunun dışında kalp, böbrek ve santral sinir sisteminde bulunan hücrelerde de sentezlenmektedir (11). Endotelin-1, güçlü vazokonstriktör bir madde olup; vazokonstriksiyon, proliferasyon ve hipertrofi gibi damarda yaptığı etkilerinin dışında inflamasyona da neden olabilmektedir. Endotelin-1'in süperoksit radikal üretimini ve sitokin salınımını artırarak proinflamatuvar mekanizmaları uyardığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre ET-1'in; Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerinin etkinleşmesi ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin uyarılması gibi olaylarda rol aldığı gösterilmiştir (11,12).

Cluster of Differentiation 54 (CD54) antijeni olarak da bilinen Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1) hücreler arası adezyon, inflamatuvar hücre kemotaksisi ve hücrelerin birbirini tanımasında önemli rol alır. SICAM-1; monositlerin, makrofajların, lenfositlerin, aktive edilmiş endotel hücrelerinin, granülositlerin ve dendritik hücrelerin zarlarında düşük yoğunlukta devamlı olarak bulunur. Üretimi, inflamatuvar sitokinlerle düzenlenir ve IL-1, TNF- α ile uyarılabilir. SICAM-1 immünglobülin süper ailesinin bir parçasıdır ve inflamasyonda, immün yanıtta ve hücre içi sinyal iletim yollarında kritik öneme sahiptir (13,14).

Bu çalışmamızda öncelikli amacımız Fet-A, ET-1, sICAM-1, İL-18 düzeylerinin AS tanısında, tedavi izleminde ve prognoz tayininde kullanılabilecek birer biyobelirteç olup olamayacağını araştırmayı amaçladık. İkincil amacımız Anti-TNF- α tedavinin bu biyobelirteçlerin düzeyi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit (AS)

Spondiloartropatiler (SpA); artrit ve eklem dışı [üveit, entezit, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)] tutulumun olduğu ve bu bulguların birbiriyle ilişkili olduğu bir hastalık grubudur. Spondiloartropatilerde en sık semptom inflamatuvar bel ağrısıdır. Daha az sıklıkta periferik artrit gelişir. Bu grup hastalıklar, ailesel birlikteliği, Romatoid Faktör (RF) yokluğu ve HLA-B27 ile olan ilişkisiyle karakterize edilmektedir (16).

Ankilozan Spondilit klinik, radyolojik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri ile seronegatif spondilartropatiler grubunda yer alır. Ankilozan Spondilit SpA grubu hastalıkların prototipidir. Spondiloartropatiler; AS, Psöriyatik artrit, Reaktif artrit, Enteropatik artrit, Jüvenil SpA ve Sınıflandırılmayan SpA olarak sınıflandırılmaktadır (17).

Spondiloartropatilerin ortak özellikleri: RF negatifliği, subkutan nodül yokluğu, sakroileit/spondilit varlığı, inflamatuvar karakterde periferik artrit, eklem dışı bulgular [entezopati, oküler inflamasyon (konjunktivit, anterior üveit vb.), ürogenital veya gastrointestinal enfeksiyonlar, deri değişiklikleri (psoriatik deri, tırnak değişiklikleri, eritema nodozum), ağız, intestinal ve ürogenital ülserasyonlar, tromboflebit, pyoderma gangrenozum], HLA-B27 ile ilişkili ailesel yatkınlıktır (15,17).

Ankilozan Spondilit genellikle erken erişkinlik ve geç adolesan dönemde başlar. En sık 2. ve 3. dekatta semptomlar başlar. Erkek/kadın oranı 2-2.5/1 olarak düşünülmektedir. İnflamatuvar bel ağrısı hastaların %75'inde ilk bulgudur. Ekstaartiküler tutulum sık olup en sık üveit görülmektedir. Aksiyel tutulum hastalığın karakteristik bulgusu olup sakroileit %90 oranında saptanır. Hastalık başlangıcında unilateral olabilse de sıklıkla bilateral simetrik tutulum saptanır (18,19).

Progresif seyir gösteren AS yeni kemik oluşumu ile özellikle omurgada ankiloza neden olabilir. Hastalık erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli tutulum gösterir. Bununla birlikte hastalığın tutulumu bireysel farklılık gösterir ve remisyon ve alevlenmeler gösterebilir (15,18,19).

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ankilozan Spondilit aksiyel ve periferik eklem tutulumu ile seyir gösterir. Ankilozan Spondilit kronik, sistemik, ilerleyici romatizmal bir hastalıktır. Spondiloartropati grubunun prototipi ve en sık görülenidir. Yunanca “ankylos” eğilmiş ve “spondylos” spinal omurga anlamına gelir ve AS bu sözcüklerden türetilmiştir.

Ankilozan Spondilit’in ilk klinik tanımının 1691’de Connor tarafından yapıldığı kabul edilmektedir. 1691’de Connor tarafından mezarlıkta bir iskeletteki değişikliklere göre ilk AS tanımlaması yapılmıştır. 1841’de Brodie eşlik eden göz inflamasyonu olan bir hastayı tanımlamıştır. Ayrıca 1893’te Von Bechterew, 1897’de Strumpell ve 1898’de Marie tarafından AS’li olgular tanımlanmıştır. Moll ve Wright, Romatoid Artrit’ in (RA) bazı RF negatif formları arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (18). Daha sonra ailesel yatkınlık ve genetik ilişki ile birlikte klinik, radyolojik ve serolojik özelliği de paylaşılan bir romatizmal hastalık grubu olarak “seronegatif spondiloartritler” kavramını ortaya atmışlardır. 1961’ de Roma, 1966’ da New York AS Tanı Kriterleri, 1984 Modifiye New York Kriterleri geliştirilmiştir. Assesment of Spondyloarthritis İnternational Society (ASAS) 2009 yılında kronik bel ağrısı olan genç ve orta yaştaki erişkinlerde (45 yaş altı) inflamatuvar bel ağrısı için yeni kriterler geliştirmiştir (15,20).

ASAS güncel sınıflamada Aksiyel SpA’yı da radyografik ve non-radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) olarak ayırmaktadır. Nr-axSpA, sakroileitin direkt radyografilerde görülmediği, ancak Manyetik Rezonans Görüntüleme’de (MRG) sakroileiti olan hastaları ifade eder (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan Spondilit prevalansı başta HLA-B27 olmak üzere birçok genetik ve çevresel faktörlere göre farklılık göstermektedir (16,17). Dünya geneli AS prevalansı %0,1 ile %1,4 arasındadır. Erkek/kadın oranı 2 olarak değerlendirilmiştir. (20). Türkiye’de hastalığın prevalansı %0.12 ile 0.49 arasındadır (21). Beyaz Amerikalılarda, Afrikalı Amerikalılara ve Latin Amerikalılara göre daha yüksek prevalans saptanmıştır (22,23). Özellikle Kuzey Avrupa olmak üzere Avrupa’da prevalans Asya ve Latin Amerika’ya kıyasla yüksek bulunmuştur (23,24). Kadınlarda semptomlar daha silik olduğu için tanıda gecikme kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Calin ve ark. tanı gecikmesinin erkeklerde 5-7 yıl kadınlarda 9-14 yıl arasında olduğunu saptamışlardır (25,26).

2.1.3. Etiyoloji

Ankilozan Spondilit'in etiolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojide genetik faktörler, çevresel etmenler, immün sistem bozuklukları, enfeksiyöz ajanların etkileri tartışılmaktadır (3,27). HLA-B27 sıklığı ile coğrafi dağılım ilişkisi incelendiğinde hastalığın genetik faktör yatkınlığı olan kişilerde çevresel etmenlerin etkisiyle geliştiğini düşündürmektedir (3,28).

2.1.3.1. Genetik

Hastalığın HLA-B27 pozitifliği sık olan toplumlarda daha fazla görülmesi ve AS hastalarının genetik yakınlarında hastalığın görülme sıklığının normal topluma göre fazla olması hastalığın güçlü genetik geçişi olduğunu göstermiştir (29).

Genetik faktör olarak ana risk faktörü HLA-B27 olarak düşünülmektedir. HLA-B27, edinsel immün yanıtın bir parçası olarak, temel fonksiyonu hücre kökenli peptidleri CD8+ CTL'ye sunmak olan Major Histocompatibility Complex (MHC) sınıf 1 molekülüdür. Buna ek olarak MHC sınıf 1 moleküller, NK hücreler üzerindeki immün düzenleyici reseptörlerle bağlantıya girerek doğal yanıtın düzenlenmesinde kritik bir rol oynarlar (30).

HLA-B27 bilinen 100'den fazla subtipi ve 130'dan fazla aleli olan bir MHC sınıf 1 moleküldür. Tüm subtipler AS ile ilişkili değildir (30). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde AS ile en çok ilişkilendirilen alt tipler HLA-B*2702, HLA-B*2704 ve HLA-B*2705'dir (31). HLA-B27 aleli ve AS arasındaki güçlü ilişkinin keşfi ve ikizlerde hastalık tekrarı çalışmaları AS'de güçlü bir genetik bileşen lehinedir ve kalıtım derecesi % 90 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte HLA-B27 pozitif bireylerde AS prevalansının %5 olması etiolojide Non-HLA genler ve çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir (32). Ankilozan Spondilit ile ilişkili olduğu düşünülen genler ve olası mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (32-34).

Tablo1: MHC dışı AS ile ilgili genler ve mekanizmaları

GEN	AÇILIM	MEKANİZMA
ERAP-1	Endoplazmik reticulum aminopeptidase-1	Mhc sunumu öncesi peptid düzenlenmesi
ERAP-2	Endoplazmik reticulum aminopeptidase-2	Mhc sunumu öncesi peptid düzenlenmesi
TNFSF15	TNF Superfamily Member 15	Th-17 aktivasyonu
İL23R	İL-23 receptor	Th17 farklılaşması
RUNX3	Runt-related transcription factor	CTL ve NK farklılaşması ve aktivasyonu
KIF21B	Kinesin family member 21B	Mikrotubul aktivasyonu, hücre içi sinyal iletimi
TRADD	TNFRSF1A Associated Via Death Domain	TNF sinyal düzenlenmesi
IL1R2	İL-1 receptor-2	Bilinmiyor
CARD9	Caspase Recruitment Domain Family Member 9	Th17 farklılaşması
LTβR	Lymphotoxin-β receptor	İL-22, İL-23 salınımını artırma, NK aktivasyonu
TNFR1	Tumor necrosis factor receptor-1	TNF sinyal düzenlenmesi, Th-17 aktivasyonu
ANTXR2	Anthrax toxine receptor	Bilinmiyor

Ankilozan Spondilit hastalarının HLA-B27 pozitif akrabaları, genel popülasyondaki HLA-B27 pozitif bireylerden 16 kat daha fazla hastalık riski taşımaktadır. İkiz çalışmaları da AS'ye yatkınlığa HLA-B27 dışı genetik bir katkının lehinedir, çünkü monozygotik ikizlerde, dizigotik ikizlere kıyasla görülen yüksek uyum oranı HLA-B27 pozitif ikiz çiftlerde devam eder. Ailelerde gözlenen rekürrens paternine dayanarak oligojenik bir iletim modeli savunulmuştur (35,36).

2.1.3.2. Enfeksiyonlar

Ankilozan Spondilit etyolojisinde başta enterik patojenler olmak üzere birçok mikroorganizmanın rol alabileceği düşünülmektedir. Hastaların %60'ında bağırsak inflamasyonunun olması enterik bir patojenin tetikleyici olabileceğini düşündürmektedir (37). Chlamidya Teraomatis'in Rea ve diğer suşlarının SpA grubu tüm hastalıklarda sıklığı

artmıştır. Ayrıca AS hastalarında Klebsiella Pnömoni'nin hastalığın başlayışı ve ilerlemesinde rol oynayabileceği öngörülmüştür (38). Hastalarda Klebsiella Pnömoni'nin dipeptidaz proteinine karşı gelişen İgA ve İgG antikorlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış ve Klebsiella Pnömoni'nin etyolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür (39).

2.1.3.3. Sigara

Sigaranın AS hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan çoğu çalışmada sigaranın hastalık aktivasyonunda artışa neden olduğu ve erken başlangıçlı inflamatuvar bel ağrısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (40).

Sigara AS hastalarında yüksek hastalık aktivitesi, yaşam kalitesinde azalma ve radyolojik progresyon ile ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanan AS hastalarında akciğer kapasitesinde azalma, omurga hareket kısıtlılığında artış, üveit atak sayısında artma saptanmıştır (40,41).

2.1.3.4. Sitokinler

Etyolojide ve immünopatogeneizde proinflamatuvar sitokinlerin anormal salınımı suçlanmıştır. Tümör Nekroz Faktör- α 'nın AS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha fazla sentezlendiği gözlenmiştir ve Anti-TNF- α tedavilerin hastalığın hem klinik hem de laboratuvar parametreleri üzerine etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Ankilozan Spondilit hastalarında serumda IL-2, IL-6 ve IL-10 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır (42,43). Ayrıca hastalarda IL-12/23 yolağı aktivasyonu vardır. Hastalarda Th1/Th2 aktivasyon oranı artmasına ek olarak Th17 aktivasyonuna bağlı IL-17 düzeylerinde yükselme saptanmıştır (44).

2.1.4. Patogenez

Ankilozan Spondilit'in tanı ve tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen hastalığa özgün genetik faktörler ve çevresel tetikleyici etkenlerle ilgili birçok bilinmeyen nokta vardır. Hastalık oluşumuna yatkınlık oluşturan ve hastalığı başlatan bir dizi moleküler olayın daha iyi anlaşılması daha özgül tedavilere de olanak sağlayacaktır. Daha özgül tedaviler ile sistemik immün düzenleyici tedavilerin belirgin yan etkilerinden korunulması mümkündür. Ankilozan Spondilit patofizyolojisinde genetik ve moleküler mekanizmalar ile hastalıkla ilişkili tetikleyici faktörler ön plandadır (27).

Spondiloartropatilerde, özellikle AS'de güçlü genetik etkinin üçte biri HLA-B27 ile açıklanır. Ancak MHC'nin içindeki ve dışındaki genlerle ilişkili kısım büyük oranda tanımlanmamıştır. HLA-B27'nin yanında HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genlerinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat bunlar daha az öneme sahiptir (33,34,45). Ankilozan Spondilit sürecinde kas iskelet sisteminde; sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliyak), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler), entezis noktaları (bağ ve tendonların kemiğe yapışma bölgeleri), eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılar etkilenir (46). Ankilozan Spondilit'te vertebral gövdelerin kareleşmesini açıklayan kemik remodelingi, histolojik olarak, vertebral gövdelerin korteks ile spongios yapılarında yıkım ve eş zamanlı yeniden yapımla giden, akut ve kronik spondilit temeline dayanır. Kare vertebral gövdelerin oluşumu tekrarlayıcı ve yıkıcı osteit ve tamirin bir birleşimidir (46,47).

Sakroiliyak eklem tutulumunda subkondral kemikte düzensizlik, ardından yüzeyel erozyonlar ve fokal skleroz oluşur. Zamanla fibrozis, kalsifikasyon, kemikler arası köprüleşme, ossifikasyon ve ankiloz gelişir (47). Hastalık başlangıcında tek taraflı olabilese de tipik olarak sakroileit bilateral ve simetriktr. Erken sakroileitte, kemik iliği ödemi, granülasyon dokusu ve sinovit karşımıza çıkar. İnflamasyon alanında CD4+ T hücreleri, NK hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar bulunmaktadır (48). Tümör Nekroz Faktör- α aşırı ekspresyonu ve Doku büyüme faktörü-beta (TGF- β) ekspresyonu görülür. Aksiyel iskelette; apofiziyel, diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler ve paravertebral ligamanlar etkilenir (49,50).

2.1.5. Klinik Bulgular

Ankilozan Spondilit'te en önemli yakınma bel ağrısıdır. Aksiyel iskelet, entezal ve periferik eklem tutulumu çoğunlukla vardır. Eklem dışı tutulum olabilir. En sık görülen ekstraartiküler tutulum gözdür (51,60). Ankilozan Spondilit'in klinik bulguları kas iskelet sistemi bulguları ve diğer organ tutulumuna bağlı bulgular olarak sınıflandırılabilir.

2.1.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

İnflamatuvar Bel Ağrısı

İlk semptom sıklıkla kronik bel ağrısı ve tutukluktur, hastaların %75'i bel ağrısı ile başvurur (9,10). Başlangıç sinsi ve yavaştır. Hastalar genellikle semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler. Ağrı künt karakterdedir. İlk yakınma bir veya iki kalçada ve gluteal bölgede olabilir. Posterior uyluğa yayılabilir ve siyatalji veya kalça eklemi patolojisi ile karışabilir. İnflamatuvar bel ağrısının karakteristik özelliği ağrı ve tutukluğun sabah belirgin olması ve istirahat ile artması, egzersiz ile azalmasıdır (52). İnflamatuvar bel ağrısı tanısı koymak için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Calin ve ekibinin kriterleri, Berlin kriterleri, Rudwaleit ve ekibinin kriterleri ve son olarak ASAS kriterleri geliştirilmiştir. Belirtilen kriterler arasında ASAS kriterlerinin performansı diğer kriterlere göre üstün olarak saptanmıştır (100).

Tablo 2. Farklı grupların önerdiği İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

Calin ve ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 4 tanesinin karşılanması gereklidir)	1.Başlama yaşı<40 yaş 2.Bel ağrısının süresi>3 ay 3.Sinsi başlama 4.Sabah sertliği 5.Egzersizle düzelme
Rudwaleit ve ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 2 tanesinin karşılanması gereklidir)	1.Sabah sertliği>30 dk 2.Egzersizle düzelme, dinlenmekle düzelmeme 3.Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma 4.Geziçi gluteal ağrı
ASAS ekibinin önerdiği kriterler (Bu kriterlerden 4 tanesinin karşılanması gereklidir)	1.Başlama yaşı<40 yaş 2.Sinsi başlama 3.Egzersizle düzelme 4.Dinlenmekle düzelmeme 5.Gece ağrısı (gece kalkmakla düzelme)

Entezit

Entezit AS'nin en önemli bulgularından biri olup ligament ve tendonların entezis denilen kemiğe yapışma bölgelerindeki inflamasyondur. Kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller ve topuklarda inflamasyon ve ağrıya neden olur (53).

Entezis bölgesinde strese verilen abartılı yanıt gibi başlatıcı faktör sonrası PGE2, IL-17, IL-23 ve TNF- α salınımı olur. Bu sitokinler entezis bölgesine nötrofil ve makrofaj göçünü uyarır. Entezit oluşumunda nötrofil ve makrofajların entezis bölgesine göçü çok önemlidir. Nötrofil ve makrofajların aktivasyonu ile reaktif oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokinler salınır. Kronik inflamasyon nedeniyle entezis bölgesinde mezengial hücre aktivasyonu olur. Mezengial hücreler osteoblasta dönüşerek sindezmozit oluşumuna neden olur. Juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulumdan önce entezit ve oligoartrit gelişebilir (54,55).

Periferik Eklem Tutulumu

Periferik eklem tutumu AS'nin klinik özellikleri arasında sık görülen özelliklerdendir. Genellikle alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti şeklinde izlenmektedir. Periferik eklem tutulumu erken dönemde ortaya çıkarsa hastalığın daha agresif olacağının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hem periferik eklem tutulumu hem de kök eklem tutulumu HLA-B27 ile ilişkilidir (56,57). Omuz ve kalça eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde vardır. Proksimal eklemlerde distal eklemlerden daha sık tutulma olmaktadır. Kalçalarda ilerleyici fleksiyon deformitesi ve sonunda eklem yıkımı görülebilir. Kalça tutulumu erişkinlerde çok daha agresif hastalığın bir göstergesi sayılmaktadır. Kalça eklem tutulumu olan AS hastalarında, hastalık juvenil başlangıçlı formda ise daha sık kalça artroplasti operasyonu gerekliliği doğmaktadır. Omuz eklemlerinde de eklem aralığında daralma, osteoporoz, eroziv değişiklikler ve ankiloz görülebilmektedir (57,58).

Osteoporoz

Uzun süreli hastalığı olan AS hastalarının yaklaşık yarısında osteoporoz ve osteopeni bildirilmiştir. Hastalıkta osteoporozun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Azalmış fiziksel aktivite, sistemik sitokinlerin etkisi ve tedavi ile ilişkili faktörler osteoporoz gelişiminde etkili

olmaktadır. Ankilozan Spondilit'e bağlı osteoporozda histolojik incelemelerde osteoklast/osteoblast dengesizliği görölmektedir. Hastalıkta gelişen sindezmozitler dual-enerji X ışını absorbsiyometrede yanlış pozitif sonuçlar verebilir, bu nedenle AS hastalarında osteoporoz tayininde kantitatif BT ölçümü önerilmektedir (59).

2.1.5.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Bulgular

Göz Tutulumu

En sık görölen ekstraartiküler belirti göz tutulumudur. Akut anterior üveit veya iritis hastaların %25'inde hastalık seyri sırasında oluşur. Ankilozan Spondilit ilişkili üveitlerin %50'si akut granümatöz olmayan ön üveit şeklindedir (60). Sıklıkla bir anda tek göz etkilenir ve ataklar arasında uzun süre vardır. Tipik bulgular ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon baskılanamazsa ön kamarada birikim olur, pupiller ve lens disfonksiyonu ile görmede bulanıklık olur. Maküler ödem olabilir, ancak kalıcı körlük nadirdir. Erken tedavi ile sekelsiz iyileşme sıktır. Akut anterior üveit HLA-B27 ile ilişkilidir (61).

Kardiyak Tutulum

Ankilozan Spondilitli hastalarda nadiren asendan aortit, aort ve mitral kapak yetmezliği, atrioventriküler blok veya dal blokları, kardiyomiyopati ve perikardit gözlenebilir. Kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabilir. Hastalık yaşı arttıkça kardiyak tutulum oranı artar. Aort yetmezliği 15 yıllık hastalığı olanlarda %3,5, 30 yıllık hastalığı olanlarda %10 oranında ve kalp ileti bozuklukları 15 yıllık hastalığı olanlarda %2,7, 30 yıllık hastalığı olanlarda %8,5 oranında saptanmıştır. (62).

Pulmoner Tutulum

Akciğer tutulumu nadirdir. Ankilozan Spondilit'in başlangıcından yaklaşık 2 dekat sonra gelişen, akciğerin üst loblarının yavaş ve ilerleyici fibrozu ile karakterizedir. Apikal fibrozis tek taraflı ya da bilateral olabilir ve erkeklerde daha sıktır. Apikal fibrozis prevalansı %1,3 olarak düşünölmüştür. Öksürük, dispne ve bazen de hemoptizi ile belirti verebilir (63). Apikal

fibrozis haricinde amfizem, bronşiektazi, plevral kalınlaşma, obstrüktif uyku apne sendromu ve spontan pnömotoraks da gözlenebilir (64).

Gastrointestinal Tutulum

Ankilozan Spondilit’li hastaların yaklaşık %50’sinde hem makroskopik hem de mikroskopik ileal ve çekal inflamasyona rastlanmaktadır. Hastalarda tespit edilen bu bağırsak inflamasyonu immünolojik olarak Crohn hastalığında görülene benzemektedir. Bu kronik inflamatuvar lezyonu olan hastaların aynı zamanda daha eroziv periferik eklem tutulumu ve kalça tutulumu olduğu da tespit edilmiştir. Ankilozan Spondilit hastalarının %5-10’unda İBH eşlik edebilmektedir (65).

Nörolojik Tutulum

Ankilozan Spondilit’te nörolojik tutulum sık görülmemekle birlikte ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir. Hastalarda görülen nörolojik tutulumlar kauda equina sendromu, spinal kırıklar sonrası görülebilen spinal kord yaralanmaları, atlantoaksiyel subluksasyona bağlı spinal kord etkilenimleri, periferik nöropatilerdir. Hastalarda multipl skleroz sıklığının arttığını belirten yayınlar olmasına rağmen bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda bu birliktelik saptanmamıştır (66).

Böbrek Tutulumu

Ankilozan Spondilit hastalarında görülen renal tutulumlar sekonder AA tipi amiloidoz, SOAİİ ilişkili nefropati, glomerülonefrit ve ürolitiazistir. En sık renal tutulum hastaların %4-9’unda görülen renal amiloidozdur. Amiloidozun periferik eklem tutulumu, spinal mobilite azlığı, hastalık süresinin uzun olması, ESH yüksekliği ve hipergamaglobulinemi ile ilişkisi gösterilmiştir. En sık görülen glomerülonefrit IgA nefropatisidir. Hastalarda SOAİİ nefropatisi genelde daha yaşlı hastalarda ve yoğun ilaç kullanımı sonrası gelişmekte ve ilacın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlü olmaktadır (66-68). Ankilozan Spondilit hastalarında renal taş prevalansının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca AS’nin dahil olduğu SpA’ların da nefrolitiazis için ayrı, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Spinal hareket kısıtlılığı, hastalığın etyolojisinde de rol alan inflamatuvar sitokinler, uzun süreli SOAİİ

kullanımı, yeni kemik oluşumları ve kalsiyum metabolizma değişiklikleri etyolojide rol oynadığı düşünülen faktörlerdendir. Bazı çalışmalarda hastalarda görülen renal taşların çoğunun kalsiyum temelli olduğu gösterilse de, hastalardaki İnorganik Pirofosfat Transport Regulator (ANKH) geninde saptanan mutasyonların hipopirofosfatüriye yol açarak renal taş patolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (66,68).

Yorgunluk ve Psikososyal Belirtiler

Yorgunluk AS'li hastalarda yaygın bir problemdir ve hastalık şiddeti ile ilişkili görünmektedir. Uyku bozuklukları kadın hastaların %81'inde, erkek hastaların da %50'sinde rapor edilmiştir. Uyku bozukluğu, gece ağrısı ile yakın ilişkilidir. Kadınlarda daha fazla olmak üzere, hastaların yaklaşık %30'unda depresif semptomlar bildirilmiştir. Ağrı, depresyonun en önemli belirleyicisi olarak bulunmuştur ancak erkekler için önemi daha azdır (51,69). Ankilozan Spondilit hastalarında hastanede yapılan grup egzersiz programlarının veya ev egzersiz programlarının ağrıyı, depresyonu, yorgunluk hissini azalttığı ve eklem mobilitesini, fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir (70).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Ankilozan Spondilit'te laboratuvar bulguları daha çok tanıyı desteklemede ve hastalık aktivitesini değerlendirmede yardımcıdır. Ankilozan Spondilit hastalarının %50-70'inde ESH ve CRP düzeyleri klinik aktivite ile paralellik gösterir. High Sensitive CRP'nin hastalık aktivasyonunu göstermede CRP'ye göre daha duyarlılığı olduğu öngörülmüştür (71,72). Periferik eklem tutulumu olanlarda, yalnız omurga tutulumu olanlara göre yüksek ESH ve CRP ile daha sık karşılaşılır (72). Ankilozan Spondilit'te CRP düzeyi hastalık aktivitesi ilişkisi ESH'dan daha duyarlı olarak saptanmıştır (73). Ancak akut faz yanıtlarının hastalık aktivitesini değerlendirme değeri RA'ya göre daha sınırlıdır (74,122,123). Hastalığın aktivitesi ile uyumlu olarak, trombosit sayısı hafif veya orta derecede yükselebilir, kronik hastalık anemisi gelişebilir. Bazı hastalarda kemik kaynaklı serum alkalin fosfataz yükselebilir. Serum IgA düzeyleri, kompleman düzeyleri ve immün kompleksler hafif veya orta derecede yükselebilir (72,75). HLA B-27 hastaların büyük bir bölümünde pozitif saptanırken, negatif olması hastalığı ekarte ettirmez.

2.1.7. Fizik İnceleme Bulguları

Ankilozan Spondilit hastalarında erken tanı ve hasta izlemi için fizik muayene bulguları çok önemlidir. Tanı koydurucu muayene bulgusu olmamasına karşın bazı bulgular tanıyı destekleyebilir. İlk patolojik fizik muayene bulgusu genellikle sakroiliyak eklemden görülen hassasiyet ve ağrıdır. Sakroiliyak eklem değerlendirilmesinde sakroileite bağlı ağrı provake edilmeye çalışılır. Sakroiliyak eklem muayenesinde en çok kullanılan testler Fabere, Gaenslen ve Sakroiliyak kompresyon testleridir. Sakroileit varlığına rağmen bu testler negatif olabilir ve sakroileit için spesifik değildirler (76).

Omurga muayenesinde lomber omurganın fleksiyon, hiperekstansiyon ve lateral fleksiyon hareketlerinde kısıtlanma vardır. Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde en iyi yöntem Schober ve Modifiye Schober testleridir. Schober ve Modifiye Schober testlerinde 5 santimetre altındaki artışlar spinal mobilitenin kısıtlılığı açısından anlamlıdır. Lomber fleksiyon mobilitesini ölçmek için ‘el parmak zemin mesafesi’ ölçülebilir ancak kalça eklem hareketi ile kompanse edilebildiği unutulmamalıdır. Servikal omurga tutulumu özellikle ekstansiyon kısıtlılığına neden olur. Servikal omurga tutulumu ‘tragus duvar’ ve ‘oksiput duvar’ mesafeleri ölçülümü ile değerlendirilir. Kostokondral eklem tutulumu sonucu göğüs ekspansiyonunda azalma saptanabilir. Göğüs ekspansiyonu, 4. interkostal aralık seviyesinden yapılan göğüs çevresi ölçümüyle saptanır, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmekle birlikte derin inspiryum ve zorlu ekspiryum ölçümleri arasındaki farkın 5 cm altında olması anlamlıdır. (77,78).

Ankilozan Spondilit hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (79). Bu ölçek yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet ölçümden oluşmaktadır. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), hastaların işlevsel durumu değerlendirme için geliştirilmiş bir skaladır ve AS hastalarında fonksiyonel kapasiteyi en iyi gösteren ölçeklerden biri olarak kabul edilmektedir (80).

Ankilozan Spondilit hastalarında entesopati değerlendirmesi Maastricht AS Entesit Skoru ile değerlendirilebilir. Bu ölçekte, 1 ve 7. kostokondral eklem, posterior ve anterior iliak spinalar, iliak krest, her iki aşıl entezis bölgesi, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir (81).

Ankilozan Spondilit hastalarında radyolojik değerlendirme genellikle Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru ve modifiye biçimi olan Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (M-SASSS) ile değerlendirilmektedir. Yukarıda bahsedilen bu üç ölçek arasında duyarlılıklarının karşılaştırıldığı çalışmalarda en uygun yöntemin M-SASSS olduğu saptanmıştır (82,83). Ancak sakroiliyak eklem, omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI ölçeği klinik pratikte diğer iki yöntemden daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ankilozan Spondilit hastalarında hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri genellikle, Nottingham Sağlık Profili ölçeği, Kısa Form 36 ölçeği, Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL) ile değerlendirilmektedir (79). Ayrıca hastalığın genel durumunu değerlendiren Bath Ankilozan Spondilit Global Skoru ölçeği de kullanılmaktadır (84).

2.1.8. Radyolojik Bulgular

Radyolojik bulgular AS'nin tanı ve izleminde çok önemli bir yere sahiptir. Tipik radyolojik bulgular omurga yapılarında ve sakroiliyak eklemlerde görülür. Sakroileit en sık ve en erken görülen radyolojik bulgudur. Sıklıkla bilateraldir ve eklem sinoviyal zar ile kaplı olan alt 1/3 kısmından başlar.

Birinci basamak görüntüleme yaklaşımı konvansiyonel radyografidir, ama ilk radyografik bulgular genellikle hastalık başladıktan seneler sonra görülebilir. En erken değişiklikler sakroiliyak eklemden kıkırdığın daha ince olduğu iliyak tarafın erozyonu ve sklerozudur (85). Erozyonlar ilerledikçe, önce eklem aralığında genişleme olur daha sonra fibröz doku ve kemik ankilozu meydana gelerek eklemden kapanma olur. Anulus fibrozusun dış kenarı boyunca oluşan ossifikasyon, vertebralar arasında ince kemik köprüleri oluşturur. Bu kemik köprülerine sindezmozit adı verilir. Ön-arka torakolomber grafide, vertebralar boyunca, simetrik sindezmozit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm 'bambu kamışı' olarak değerlendirilir. Vertebral kemiklerin köşelerindeki skleroz artışı parlak beyaz köşe görünümü ile 'Romanus lezyonu' olarak tanımlanır. Apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamentlerinin ve interspinöz ligamentlerin kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görüntü ise 'üçlü ray belirtisi' olarak adlandırılır (86,87). Sakroileitin Modifiye New York Kriterlerine göre evrelemesi tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Modifiye New York Kriterlerine göre sakroileit evrelemesi

Evre	Radyolojik Bulgu
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Hafif minimal anormallikler (eklem aralığında değişiklik olmadan küçük lokalize alanlarda erozyon ve skleroz)
3	Belirgin anormallikler (erozyon, skleroz, eklem aralığında genişleme/daralma, parsiyel ankiloz bulgularından bir ya da daha fazlasının eşlik ettiği orta veya ileri derecede sakroileit)
4	Ciddi anormallikler (total ankiloz)

Konvansiyonel Radyografi:

Sakroiliyak eklemın gerçek sinovyal kısmı, eklemın antero-inferior bölümündedir. Bu alan en iyi Modifiye Ferguson tekniği ile görüntülenir. Sıklıkla ilk görülen değişiklik, sakroiliyak eklemın kıkırdağın daha ince olduğu iliak kanatlarının erozyonudur. Sakroiliyak tutulmda önce eklemde genişleme olur. Eroziv değişikliklerin ardından eklem aralığında daralma olur. En sonunda kemik ankilozu gelişir (88). Sakroiliyak eklem ankilozu sonrası eklem etki eden normal mekanik stresin kaybı nedeniyle evre kemik dokuda osteoporoz görülür. Sakroiliyak eklemler görüntüleneceği zaman, sıklıkla pelvisin diğer bölgeleri de etkilendiği için genellikle pelvisin antero-posterior görüntüsünü elde etmek yararlı olur (89). Tüm SpA’larda entezis bölgeleri de tutulur; iskial tüberositazlara, iliak krete ve femoral trokanterlere ligament bağlanma yerlerinin ossifikasyonu pelvise saçaklı bir görünüm verir. Ankilozan Spondilit’te sakroiliyak eklemdeki değişiklikler bilateral ve simetrik olur ve kemik ankilozu erken dönemde gelişebilir (89,90).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) kullanılmasıyla AS tanısında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Direkt radyografi erken dönem değişiklikleri görüntülemeye yetersizdir. Sakroiliyak eklemdaki erken dönem değişiklikler olan kapsülit, sinovit, kemik iliği ödemi ve inflamasyonunu MRG saptayabilir. Preradyografik dönemde MRG' nin SpA çalışmalarında duyarlılığı %54-95 arasında ve özgüllüğü %83-100 arasında saptanmıştır (91,92). Osteit, sindezmozit ve diskovertebral lezyonlar dahil omurgadaki kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde ve erken tespitinde kullanılmaktadır.

T-1 ağırlıklı görüntülerde, yağ dokusu parlaktır, sıvı gri ve kemik dokusu da koyudur. Sklerotik kemik, fibrozis, tümör, kist ve inflamasyon gibi anormallikler tarafından yağ dokusunun yer değiştirmesi ile yağ sinyalinin kaybı gözlemlenebilir. T-2 ağırlıklı görüntülerde, yağ dokusu daha az parlak, sıvı çok parlak ve kemik dokusu siyahtır. Short Tau Inversion Recovery sekansı yağ sinyalini baskılar, böylece kemik iliği koyu görünür. Sıvı parlak kalır ve ödem, kist, tümör ve inflamatuvar infiltrasyonun görünmesine izin verir. İntravenöz gadolinyum verilmesi ile kontrast madde, vaskülarite ve kapiller geçirgenliğin fazla olduğu yerlerde toplanır ve inflamasyonun belirlenmesine izin verir. Aktif sakroileitte görülen kemik iliği ödemi T-2 sekansında ve gadolinyum sonrası T-1 sekansında görülür. Hastalığın kronik bulguları olan erozyonlar, skleroz gibi bulgular T-1 sekansında görülebilir (93).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi AS'de özellikle kemik patolojilerin saptanmasında sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Erozyon, kemik ankilozu, erken dönem romanus lezyonları, spinal fraktürler gibi patolojilerde oldukça faydalıdır ancak yüksek radyasyon maruziyeti kullanımını kısıtlar (94). Ayrıca sakroiliyak eklem enjeksiyonu yapılırken bilgisayarlı tomografi rehberliğinde yapılabilir (95).

Ultrasonografi

Ultrasonografi AS’de son yıllarda kullanımı gittikçe artan bir görüntüleme yöntemidir. Ucuz, non-invaziv olması, dinamik görüntü vermesi, radyasyon maruziyetinin olmaması nedeniyle kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Ankilozan Spondilit’te enteziti saptamada ve periferik eklem değerlendirmesinde oldukça faydalıdır ve kullanımı oldukça yaygınlaşmaktadır (96).



2.1.9. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

Ankilozan Spondilit sıklıkla inflamatuvar bel ağrısı ile başlayan, kas- iskelet sistemi ve diğer sistemleri etkileyebilen inflamatuvar bir hastalıktır. Tanı konulurken hastanın klinik ve radyolojik bulguları değerlendirilerek tanı konur. Sınıflandırma için 1961'de Roma AS Kriterleri, 1966'da New York Kriterleri yayınlanmış ve uzun süre kullanılmıştır. 1984 yılında modifiye edilen New York Kriterleri uzun süre yaygın olarak kullanılmaktaydı (97). Özellikle AS için radyografik sakroileit gereksinimi, erken hastalıkları olan hastalara uygulandığında, klinik semptomları olan ancak radyografik sakroileiti olmayan hastalar AS olarak kabul edilmeyeceğinden, kriterler için düşük duyarlılığa yol açmaktadır (98,100). Roma şartlarının gelişimi sırasında bu durum zaten göz önünde bulundurulmuştur, çünkü radyografik sakroileit yokluğunda, 5 klinik kriterden 4'ünün varlığının muhtemel AS'nin bir sınıflandırmasını yapmak için yeterli olduğu kabul edildi (28). Modifiye New York Kriterleri ayrıca, eğer 3 klinik kriterin tümü varsa, böyle bir sınıflandırmaya izin verir. Ancak, spinal mobilitenin kısıtlanması ve göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması, hastalığın erken seyri sırasında AS hastalarının çok büyük bir bölümünde yoktur. Bu nedenle, hastanın bir doktora ilk sunumunda hem radyografik sakroileit hem de bozulmuş omurga hareketliliğinin olmaması, birçok hastada AS'nin kesin tanısında uzun süre gecikmeye (5-10 yıl) neden olur (99,100). Modifiye New York Kriterleri tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Modifiye New York Tanı Kriterleri

Klinik kriterler: 1. Üç aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı 2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması 3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun normal değerlerin altında olması
Radyolojik kriterler: 1. Bilateral Evre 2-4 sakroileit 2. Unilateral Evre 3-4 sakroileit
Kesin AS: Üç klinik kriterlerden herhangi biri ile birlikte olan unilateral evre3-4 veya bilateral evre2-4 sakroileit

Önceki tanı kriterlerinin özellikle erken evrede tanı koymada yetersiz kalması nedeniyle ASAS tarafından 2009 yılında yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. ASAS sınıflandırma kriterleri Aksiyel SpA ve Periferik SpA için ayrı değerlendirmeler içermektedir ve nr-axSpA için kriterler belirlenmiştir. ASAS kriterleri için Aksiyel SpA'da % 82,9 duyarlılık ve %84,4 özgüllük saptanmıştır. Periferik SpA' da %77,8 duyarlılık ve %82,2 özgüllük saptanmıştır (100).

ASAS Aksiyel ve Periferik SpA Tanı Kriterleri tablo 5 ve 6' da gösterilmiştir

Tablo 5. Aksiyal Spondiloartropati İçin ASAS Sınıflandırma Kriterleri(2009):

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

Görüntülemelerde sakroileit + 1 ya da daha fazla SpA bulgusu	veya	HLA-B27 pozitifliği + 2 ya da daha fazla SpA bulgusu
--	------	--

SpA bulgusu:

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 1. İnflamatuvar bel ağrısı | 7. Crohn/kolit |
| 2. Artrit | 8. SOAİİ 'lere iyi yanıt |
| 3. Entezit (topuk) | 9. SpA için aile öyküsü |
| 4. Üveit | 10. HLA-B27 |
| 5. Daktilit | 11. CRP yüksekliği |
| 6. Psöriyazis | |

Görüntülemelerde sakroileit:

- MRG' de SpA ile ilişkili aktif (akut) inflamasyon
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit

Tablo 6. Periferik Spondiloartropati İçin ASAS Sınıflandırma Kriterleri(2009)

Artrit veya Entezit veya Daktilit	
Ek olarak şunlardan biri	Ek olarak şunlardan ikisi
• Psöriazis • İnflamatuvar barsak hastalığı • Geçirilmiş enfeksiyon • HLA-B27 • Üveit • Görüntülemelerde sakroileit(radyografi veya MRG)	• Artrit(devam eden) • Entezit(halen var olan herhangi bir entezit) • Daktilit(halen olan) • SpA için pozitif aile öyküsü • Geçmişte inflamatuvar bel ağrısı

2.1.10. Tedavi

Ankilozan spondilit tedavisinin temel amaçları inflamasyonu ve semptomları kontrol altına almak, yapısal hasar gelişimini önlemektir. Hastalıkla ilgili komorbiditeleri engellemek ve tedaviye bağlı istenmeyen etkilerden kaçınmak da tedavi hedefleri arasındadır. Ayrıca hastanın sağlıkla ilgili yaşam kalitesini, işlevselliğini ve sosyal katılımını normalize etmek tedavi amaçları arasında yer alır. Ankilozan Spondilitli hastaların tedavisi, hastalığın belirtilerine, semptomlarına, komorbiditelerine ve psikososyal faktörleri içeren hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Ankilozan Spondilit tedavisi en iyi bakımı hedeflemeli ve hasta ile doktor arasındaki ortak karara dayanmalıdır. Ankilozan Spondilit tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Tedavi planlanırken farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler kombine edilmelidir (15,105).

2.1.10.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Eğitim, AS için hastalık yönetiminin önemli bir yönüdür. Hastalara günlük yaşam aktiviteleri, hastalığın gidişi ve komplikasyonlar konularında bilgi verilmelidir. Düzenli egzersiz yapmaları ve sigarayı bırakmaları konusunda cesaretlendirilmelidir. Ankilozan Spondilit'te, ev egzersizlerinin etkili olduğu ve bu nedenle hastalara önerildiği bilinmektedir (102,104,105). Fizyoterapi ev egzersizlerinden daha az uygulanabilir ancak bazı hastalarda gerekli olabilir. Sonuç olarak, tedaviyi düzenleyen doktorun her zaman belirli bir hasta için fizik tedavinin yararlı olup olmadığını düşünmeleri önerilir. Sigarayı bırakmak muhtemelen her birey için olumlu sağlık etkilerine sahipken, aksiyel SpA hastaları için özellikle önemlidir, çünkü sigara içme ile; hastalık aktivitesi, MRG'de inflamasyon ve sindezmozit oluşumu arasında yerleşik bir ilişki vardır (102,103,105).

Ankilozan Spondilit'te ev egzersizleri, aerobik egzersizler, akuatik egzersizler, spinal mobilitayı arttırmaya yönelik egzersizler, dayanıklılık ve güçlendirme egzersizleri önerilir. Aksiyel iskelette fleksiyon deformitesi gelişebileceği için ekstansiyon ve rotasyona yönelik egzersizler ve spinal ekstansör kas grubu güçlendirme egzersizleri yapılmalıdır. Göğüs ekspansiyonu kısıtlılığını engellemek için solunum egzersizleri önerilmelidir. Aerobik egzersizlerin akciğer fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Akuatik egzersizler eklem hareket açıklığının sağlanmasında oldukça yararlıdır (19,105). Egzersizin yaşam kalitesinde artma, hastalık aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dayanıklılık ve

güçlendirme egzersizleri kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Düzenli yapılan egzersizle osteoporoz sıklığında, düşme ve kırık sayısında azalma saptanmıştır (104,105). Balneoterapinin AS'de yaşam kalitesi, spinal mobilité, ağrı ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkileri vardır. (106). Egzersiz programı erken dönemde başlanmalı ve yaşam boyu devam edilmelidir. Grup halinde veya tek başına yapılan egzersizlerin ağrı ve tutukluğu azalttığı, spinal mobilitéyi arttırdığı ve hastalık aktivasyonunu gösteren parametreler üzerine olumlu etki gösterdiği kanıtlanmıştır (104,105).

Yüzeyel sıcak-soğuk uygulamaları, masaj, derin ısıtıcı uygulamaları, elektroterapi gibi fizik tedavi uygulamaları ağrının azalmasında, mobilitenin artmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (107,108).

2.1.10.2. Farmakolojik Tedaviler

Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar AS hastalarında farmakolojik tedavinin temelini oluşturur. İlaç etkinliği kişisel farklılıklar içerse de farklı SOAİİ'nin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. American College of Rheumatology (ACR) 2019 önerilerinde sürekli SOAİİ kullanımının, gerektiğinde SOAİİ kullanımına göre daha etkin olduğu belirtilmiştir. Düzenli SOAİİ kullanımıyla radyografilerde spinal füzyon oranlarının daha düşük olacağına dair kanıtlar vardır. SOAİİ'yi sürekli kullanma kararı semptomların ciddiyetine, hasta tercihlerine ve özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve böbrek komorbiditelerine bağlı olarak değişebilir. Hastalarında ilk SOAİİ'nin 4 hafta kullanılmasından sonra etkisizlik varsa ikinci SOAİİ'nin yine en az 4 hafta denenmesi gerekmektedir. Hastalar ilaç yan etkisi açısından bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir (15,105).

Parasetamol ve opioid benzeri ilaçlar gibi analjezikler, önerilen tedaviler başarısız olduktan sonra, veya kontrendikasyon, tolere edilememe gibi bir durum söz konusu ise ağrı için düşünülebilir (105).

Kortikosteroidler

Ankilozan Spondilit'te kortikosteroid kullanımı kısıtlıdır. Uzun süreli tedavi önerilmemektedir. European League Against Rheumatism (EULAR) önerilerinde yeni veriler, kısa süreli yüksek doz glukokortikoidlerin (50 mg/gün), aksiyel hastalığı olan hastalarda belirti ve semptomlar üzerinde sınırlı bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Ayrıca periferik artrit, entezit, sakroileit gibi durumlarda lokal enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilir (109).

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

Sülfasalazinin AS'de periferik tutulumu ön planda olan hastalarda kullanımı önerilmektedir ancak aksiyel tutulum üzerinde etkisiz bulunmuştur. Metotreksat ve Leflunomid'in periferik artrit üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen aksiyel tutulumda etkisiz bulunmuşlardır. EULAR önerilerinde Sülfasalazin, Metotreksat ve Leflunomid' in aksiyel semptomlar için etkili olmadığına dair kanıtlar olsa da, belirli bir hasta için toksisite, kontrendikasyonlar veya maliyet nedenlerinden dolayı başka bir farmakolojik tedavi seçeneğinin kalmadığı durumlar olabilir. Bu durumlarda, hastalığı modifiye edici ilaçları sınırlı bir süre boyunca denemek önerilmiştir (110,111).

Biyolojik Tedaviler

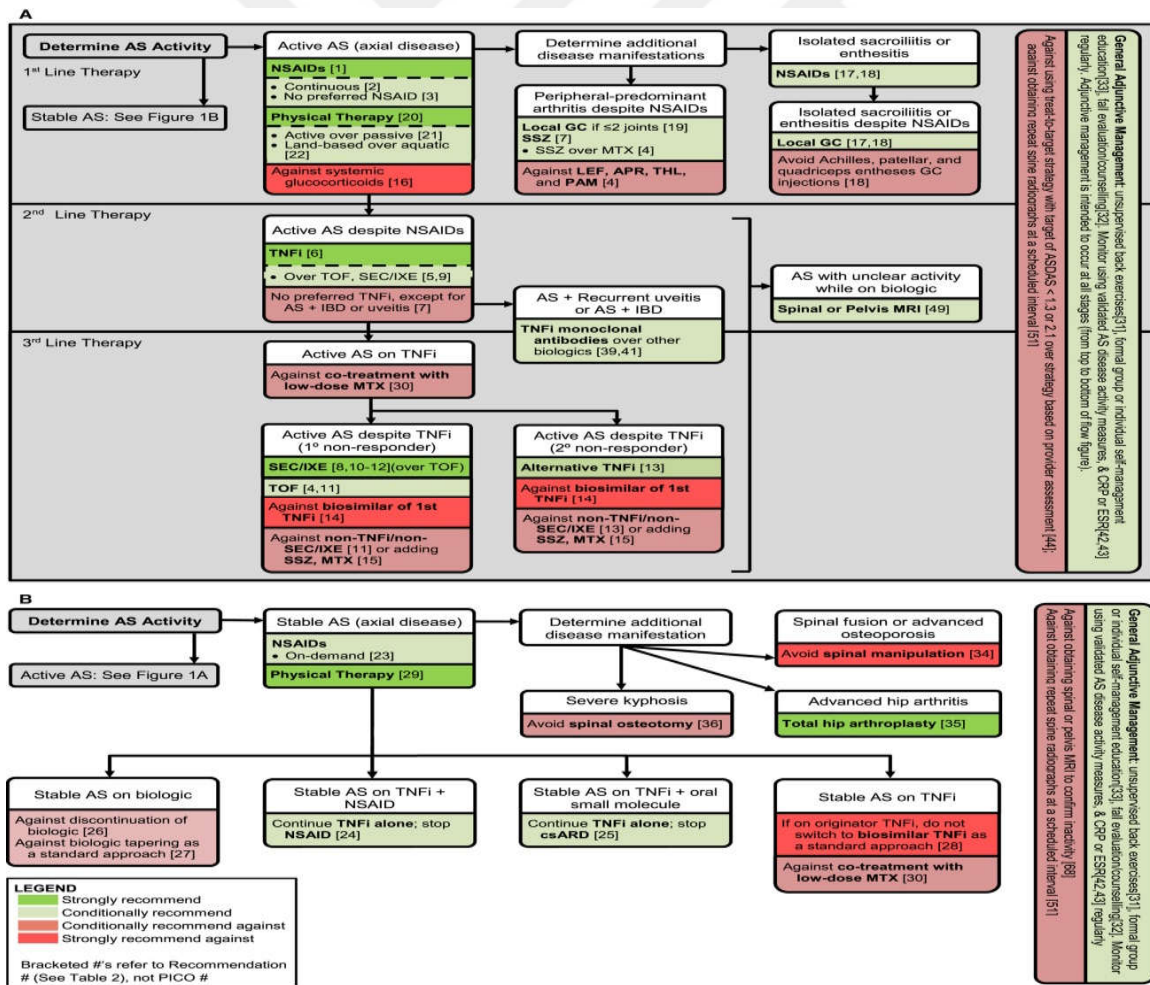
Ankilozan Spondilit tedavisinde en çok kullanılan biyolojik tedaviler Anti-TNF- α inhibitörleri olan İnfliksımab, Etanercept, Adalimumab, Sertolizumab, Golimumab ve IL-17A inhibitörü olan Sekukinumabdır.

Anti-TNF- α tedavilerin birbirine üstünlüğü yoktur, ancak klinik pratikte hastanın klinik durumuna göre herhangi biri tercih edilebilir. Etanercept'in tüberküloz riski diğer Anti-TNF- α tedavilere göre düşük bulunmuştur. Tüberküloz enfeksiyonu riski yüksek olan hastada Etanercept tercih edilebilir. Etanercept inflamatuvar barsak hastalığında etkisiz olduğu için inflamatuvar barsak hastalığında tercih edilmez. Hastanın tedaviyi doğru almaması şüphesi varsa tek intravenöz form olan İnfliksımab tercih edilebilir (112).

İnterlökin-17A'yı doğrudan inhibe eden tam bir insan monoklonal antikoru olan Sekukinumab ve İxekizumab, AS tedavisinde önemli ve sürekli etkinlik göstermiştir (113,114).

Biyolojik tedaviler hastalığın her evresinde etkinlikleri kanıtlanmış tedavilerdir. Erken başlanan Anti-TNF- α tedavisi inflamasyonu güçlü bir şekilde gerileterek yapısal hasar oluşumunu engelleyebilir (112). Bir Anti-TNF- α tedavisine yanıtızsızlık durumunda ikincil bir Anti-TNF- α ya da Sekukinumab başlanabilir. EULAR önerilerinde ikisi arasında üstünlük belirtilmemiştir. 2019 ACR önerilerinde Sekukinumab'ın tercih edilmesi önerilmiştir (105, 114, 115). ACR 2019 tedavi önerileri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: ACR 2019 Tedavi Önerileri



Biyolojik tedavi alan hastalar yan etkiler açısından düzenli takip edilmelidir. Biyolojik tedaviler tüberkolüz ve fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere birçok ciddi enfeksiyona yatkınlık yaratabilmektedir (116). En sık yan etki enjeksiyon yerinde gelişen reaksiyonlardır. Daha nadir olarak multipl skleroz benzeri demiyelizan reaksiyonlar, lupus benzeri reaksiyonlar, palmopüstüler psöriazis, konjestif kalp yetmezliği bulgularında kötüleşme görülmektedir (117,118).

İzole vakalarda glomerulü nefrit, vaskülit, üveit gibi paradoksal reaksiyonlar gelişebilir. Malignite ile ilgili literatürde çelişkili veriler vardır. Lenfoma ile ilgili riskin artabileceği belirtilmişse de uzun süreli inflamatuvar hastalığa bağlı da olabileceği ve risk artışının sadece Anti-TNF- α tedavinin etkisine bağlı olmadığı açığa kavuşmuştur. Buna karşılık melanom dışı cilt kanserlerinde riskin arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (117,119,120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/109 No'lu karar ve 20.06.2018 tarihli onayı ile yapılmış kesitsel bir araştırma olup, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince TF. UT. 19. 18 proje numarası ile desteklenmiştir. Hastalara çalışma ve içeriği ile ilgili detaylı bilgilendirme yapılmış ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon/Romatoloji polikliniğine Haziran 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran AS tanılı 100 hasta ile 49 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Ankilozan Spondilit hastaları Modifiye New York Kriterlerine göre seçildi. Herhangi bir inflamatuvar veya kronik hastalığı olmayan gönüllüler kontrol grubu olarak belirlendi.

Hastalar yaş, cinsiyet, hastalıkla ilgili şikayetlerinin başlangıç tarihi, tanı konma tarihi, kullanılan ilaçlar, ilaç kullanma süreleri ve ekstraartiküler tutulum yönünden sorgulandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak
- 2 Modifiye New York Kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almış olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri olanlar
2. AS dışında inflamatuvar veya sistemik metabolik hastalığı olanlar
3. Gebeler
4. Aktif malignite öyküsü
5. Okuma yazma bilmemek
6. Çalışmaya katılım onayı vermemek

3.2. Değerlendirme Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik verileri, hastalıkla ilgili yakınmaları ve bulguları kaydedildi. Tüm hastaların genel fizik muayenesi ve hastalığa özgün fizik muayeneleri yapıldı.

3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi

Hasta gruplarında ağrı düzeyi 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış VAS ile değerlendirildi. Hastaların tanı anından itibaren kullandığı SOAİİ ilaçlar, sülfasalazin, Anti-TNF- α tedaviler ve kullanım süreleri kaydedildi.

3.2.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastanın hastalık aktivitesi BASDAİ ölçeği ile ölçüldü. BASDAİ; yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere hastalığın 5 major semptomuyla ilişkili olan 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Hastalar geçen haftaki semptomlarının şiddetini 10 cm uzunluğundaki bir horizontal VAS üzerine işaret koyarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru alınır ve diğer soruların değerleri ile toplanır. BASDAİ skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir.

3.2.3. Hastaların Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi

Hastanın fonksiyonel kapasitesi BASFİ ölçeği ile ölçüldü. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 10 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını VAS üzerinde işaretler. On sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır.

3.2.4. Hastaların Metrolojik Değerlendirilmesi

Hastaların metrolojik değerlendirilmesinde BASMİ ölçeği kullanıldı.

3.2.5. Hastaların Radyolojik Değerlendirilmesi

Hastaların Radyolojik değerlendirilmesi BASRİ ölçeği ile yapıldı. Hastaların servikal bölge, lomber bölge, sakroiliyak eklem ve kalça eklemindeki radyolojik değişiklikler 0-4 puan üzerinden skorlanıp BASRİ-total şeklinde kaydedildi (83).

3.2.6. Hastaların Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ASQoL ve HAQ ölçekleri kullanıldı (79).

3.2.7. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalar ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah saat 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. CRP ve ESH aynı gün çalışıldı.

Endotelin-1, İnterlökin-18, Fetuin-A, sICAM-1 Ölçümü

Hasta ve gönüllülerden alınan kan örnekleri jelli serum tüplerine alındı. Alınan numuneler 4000 rpmde 10 dakika santrifüj edildi, sonra serum kısmı alınarak etiketlenmiş ependorflara yerleştirildi ve -80 derecede kullanılacağı zamana kadar saklandı. Numuneler çalışılmadan önce çıkartılıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde Fet-A, İL-18, ET-1 ve sICAM-1 (YLBiont, Çin) düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Fetuin-A Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (2400; 1200; 600; 300 ve 150 mg/L) kuyucuklara 50 µL eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 40 µL numune ve 10 µL Fet-A antikoru eklendi. Kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. 37°C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp 50 µL Chromogen A ve B eklendi. 10 dakika 37 derecede karanlıkta bekletildi. İnkübasyon bittikten sonra ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450nm’de okundu. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplandı.

İnterlökin-18 Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (64; 32; 16; 8 ve 4 ng/L) kuyucuklara 50 µL eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 40 µL numune ve 10 µL İL-18 antikoru eklendi. Kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. 37 derecede 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp 50 µL Chromogen A ve B eklendi. 10 dakika 37 derecede karanlıkta bekletildi. İnkübasyon bittikten sonra ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm’de okundu. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplandı.

Endotelin-1 Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (320; 160; 80; 40 ve 20 ng/L) kuyucuklara 50 µL eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 40 µL numune ve 10 µL ET-1 A antikoru eklendi. Kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. 37 derecede 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp 50 µL Chromogen A ve B eklendi. 10 dakika 37 derecede karanlıkta bekletildi. İnkübasyon bittikten sonra ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm’de okundu. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplandı.

SICAM-1 Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (3200; 1600; 800; 400 ve 200 ng/L) kuyucuklara 50 µL eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 40 µL numune ve 10 µL sICAM-1 antikoruna eklendi. Kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. 37 derecede 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp 50 µL Chromogen A ve B eklendi. 10 dakika 37 derecede karanlıkta bekletildi. İnkübasyon bittikten sonra ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm’de okundu. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplandı.

3.2.8. İstatistiksel Yöntem ve Analiz:

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Normal dağılan sayısal değişkenlerin üç grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri, normal dağılmayan değişkenlerin üç bağımsız grupta karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyonu paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Enflamasyon biyobelirteçleri bakımından Anti-TNF- α alan ve almayan gruplar arasında orta düzeyde etki büyüklüğünde (Cohen $d=0,6$) istatistiksel anlamlı fark beklentisiyle her grupta gerekli minimum hasta sayısı 45 olarak belirlenmiştir ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$). Çalışma sonrasında dört farklı biyobelirteç için posthoc güç analizi yapıldığında sırasıyla güç değerleri sICAM-1 için 0,96, Fet-A için 0,93, IL-18 için 0,79 ve ET-1 için ise 0,89 olarak hesaplanmıştır. Analizlerde G*Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Anti-TNF- α tedavi alan 50 hasta, Anti-TNF- α tedavi almayan 50 hasta ve 49 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve tanı süresi dağılımı bakımından 3 grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için $p>0,05$).

Tablo 7: Hasta grupları ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti-TNF- α alan (n=50)	Anti-TNF- α almayan (n=50)	Kontrol (n=49)	P değeri
Kadın (%)	17(34,0)	23(46,0)	19(38,8)	0,466
Erkek (%)	33(66,0)	27(54,0)	30(61,2)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	40,78 $\pm$ 6,13	41,86 $\pm$ 5,98	40,37 $\pm$ 6,66	0,473
Tanı süresi (yıl)	9,58 $\pm$ 3,31	8,94 $\pm$ 3,45	-	0,220

SS: standart sapma

Çalışmanın Power Analizi ve Alfa Değeri Sonucu

İnflamatuvar biyobelirteçler bakımından Anti-TNF- α alan ve almayan gruplar arasında orta düzeyde etki büyüklüğünde (Cohen $d=0,6$) istatistiksel anlamlı fark beklentisiyle her grupta gerekli minimum hasta sayısı 45 olarak belirlenmiştir ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$). Çalışma sonrasında dört farklı biyobelirteç için poshoc güç analizi yapıldığında sırasıyla güç değerleri SICAM-1 için 0,96, Fet-A için 0,93, IL-18 için 0,79 ve ET-1 için ise 0,89 olarak hesaplanmıştır. Analizlerde G*Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılmıştır.

sICAM-1

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Input: Effect size d = 0.7439083
 α err prob = 0.05
Output: Noncentrality parameter δ = 3.7195415
Power ($1-\beta$ err prob) = 0.9575454

Fet-A

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Input: Effect size d = 0.6970489
 α err prob = 0.05
Output: Noncentrality parameter δ = 3.4852445
 Power (1- β err prob) = 0.9320096

IL-18

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Input: Effect size d = 0.5595530
 α err prob = 0.05
Output: Noncentrality parameter δ = 2.7977650
 Power (1- β err prob) = 0.7911131

ET-1

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Input: Effect size d = 0.6398989
 α err prob = 0.05
Output: Noncentrality parameter δ = 3.1994945
 Power (1- β err prob) = 0.8864809

Ortalama Şikayet Süresi ve Tanı Konulma Süresi Arası Fark (değerler yıl olarak verilmiştir)

Tablo 8: Hasta gruplarının hastalık süresi ve tanı konma sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti-TNF alan (n=50)	Anti-TNF almayan (n=50)	P değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Hastalık süresi (yıl)	13,38 $\pm$ 4,87	12 $\pm$ 4,52	0,146
Tanı alma süresi (yıl)	3,8 $\pm$ 2,25	3,06 $\pm$ 1,66	0,133

P<0,05

Hastalık ve tanı alma süreleri bakımından biyolojik tedavi alan ve almayanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,146, P=0,133).

Tablo 9: Anti-TNF- α tedavi alan , almayan ve kontrol grubu hastalarda Fet-A, sICAM-1, ET-1, İL-18 değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti-TNF- α alan (n=50)	Anti-TNF- α almayan (n=50)	Kontrol (n=49)	P değeri
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	
sICAM-1 (ng/L)	417,25 [307,57 -522,54]	740,08 [495,9-1065,3]	496,2 [446,22 -653,07]	0,001
Fet A (mg/L)	341,27 [280,87 -434,39]	542,98 [356,9 -822,6]	480,56 [421,02 -745,2]	0,001
İL18 (ng/L)	8,93 [6,89 -11,14]	12,44 [9,86-27,05]	7,28 [6,27 -8,71]	0,001
ET-1 (ng/L)	53,44 [44,34 -63,25]	59,91 [51,56-113,6]	54,53 [47,18 -60,6]	0,006

P<0,05 düzeyinde anlamlı; Kruskal Wallis testi.

Not: Kruskal Wallis testine göre anlamlı bulunan değişkenler için hangi alt gruplarda fark olduğunun test edilmesinde Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Dunn Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

sICAM-1 (ng/L)

Gruplar	P
TNF alan-kontrol	0,004
TNF alan-TNF almayan	0,001
kontrol-TNF almayan	0,002

P<0,05 düzeyinde anlamlı

Biyolojik tedavi almayan grubun sICAM-1 ölçümleri kontrol ve tedavi alan gruba göre(p=0,002; p=0,001), kontrol grubunun sICAM-1 ölçümleri biyolojik tedavi alan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,004).

Fet A (mg/L)

Gruplar	P
TNF alan-TNF almayan	0,001
TNF alan-kontrol	0,001
TNF almayan-kontrol	0,778

P<0,05 düzeyinde anlamlı

TNF alan grubun Fetuin-a ölçümleri anti-TNF almayan ve kontrol grubuna göre(p=0,001; p=0,001) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

IL-18 (ng/L)

Gruplar	P
kontrol-TNF alan	0,064
kontrol-TNF almayan	0,001
TNF alan-TNF almayan	0,001

P<0,05 düzeyinde anlamlı

Anti-TNF almayan grubun IL-18 ölçümleri anti-TNF ve kontrol grubuna göre(p=0,001; p=0.001) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

ET-1 (ng/L)

Gruplar	P
TNF alan-kontrol	0,493
TNF alan-TNF almayan	0,002
kontrol-TNF almayan	0,019

P<0,05 düzeyinde anlamlı

Biyolojik tedavi almayan grubun ET-1 ölçümleri biyolojik tedavi alan ve kontrol grubuna göre(p=0,002; p=0,019) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 10: Anti-TNF- α tedavi alan ve almayan gruplar arasında VAS, ESH ,CRP, BASDAİ, BASFİ, BASMİ, BASRİ, ASQoL, ve HAQ değerleri karşılaştırması

	Anti-TNF- α alan (n=50)	Anti-TNF- α almayan (n=50)	
Değişkenler	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	P değeri
VAS	3 [3 -4]	7 [6 -7]	0,001
ESH	14 [13 -17]	28 [23 -32]	0,001
CRP	4 [3 -6]	9,5 [8 -13]	0,001
BASDAİ	3,35 [3 -3,7]	5,85 [5,4 -6,5]	0,001
BASFİ	3,65 [3,2 -4,1]	6,15 [5,3 -6,5]	0,001
BASMİ	2,5 [2 -3]	3 [2 -4]	0,060
BASRİ	4 [4 -5]	5 [4 -6]	0,061
ASQOL	8 [7 -9]	12 [11 -13]	0,001
HAQ	16 [13 -18]	28 [25 -29]	0,001

P<0,05 düzeyinde anlamlı

Hasta gruplarının klinik değerlendirme ve laboratuvar ölçümleri arasında yapılan değerlendirmede Anti-TNF- α almayan grubun VAS, ESH, CRP, BASDAİ, BASFİ, ASQoL, HAQ düzeyleri biyolojik DMARD alan gruba göre (tüm değerler için p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Her iki grubun BASMİ ve BASRİ ölçümlerinde biyolojik tedavi almayan grubun ölçümleri daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 11: Cinsiyete göre Fet-A, sICAM-1, ET-1, İL-18 değerlerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=59)	Erkek(n=90)	
Değişkenler	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	P değeri
ICAM (ng/L)	498,59 [433,89 -693,2]	505,29 [422,74 -818,01]	0,881
Fet A (mg/L)	419,64 [310,6 -583,89]	452,85 [356,83 -709,45]	0,100
IL18 (ng/L)	10,01 [7,17 -13,03]	8,41 [6,74 -13,67]	0,379
ET-1 (ng/L)	55,4 [47,36 -71,86]	55,5 [46,72 -71,27]	0,696

P<0,05 düzeyinde anlamlı

Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 12: HLA-27 pozitif ve negatif olan grupların klinik ve kan parametre (Fet-A, ET-1, İL-18, sICAM-1) özelliklerinin karşılaştırılması

	HLAB27 var(n=78)	HLAB27 yok(n=22)	
Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P değeri
ESH	22,22 $\pm$ 8,58	19,23 $\pm$ 7,45	0,141
CRP	7,86 $\pm$ 4,42	6,12 $\pm$ 3,64	0,095
BASDAİ	4,66 $\pm$ 1,52	4,4 $\pm$ 1,32	0,472
	Medyan[%25-%75]	Medyan[%25-%75]	P değeri
VAS	5 [3 -7]	4 [3 -5]	0,100
LDL	101 [92 -112]	102 [96 -116]	0,502
HDL	42 [39 -46]	43 [40 -46]	0,444
BASFİ	4,5 [3,7 -6,2]	4,15 [3,4 -5,7]	0,232
BASMI	3 [2 -3]	3 [2 -3]	0,626
BASRI	5 [4 -6]	4 [4 -5]	0,433
ASQOL	10 [8 -12]	10 [8 -12]	0,906
HAQ	20,5 [15 -28]	19 [13 -29]	0,751
sICAM-1(ng/L)	493,36 [379,63 -845,93]	616,34 [431,61 -807,19]	0,477
Fet A (mg/L)	383,17 [303,81 -600,79]	497,7 [347,92 -645,28]	0,412
IL18 (ng/L)	10,04 [7,26 -14,05]	11,91 [8,87 -13,74]	0,535
ET-1 (ng/L)	55,05 [45,13 -71,86]	62,1 [51,9 -77,24]	0,231

P<0,05 düzeyinde anlamlı

Her iki grup arasından anlamlı farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Ankilozan Spondilit ağırlıkla sakroilik eklem ve omurgayı tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genetik temeli büyük oranda kanıtlanmasına karşın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (29-32). Genellikle geç adölesan ve erken erişkin dönemlerinde başlar, zamanla progresyon göstererek ciddi fonksiyon kayıplarına yol açmaktadır (49,50,121).

Ankilozan Spondilit hastalarında tanıda gecikme hastalığın ilerlemesine, ciddi omurga ve eklem hasarlarına yol açabilmekte, yeti yitimi ve mortaliteye neden olabilmektedir (122). Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır. AS erken tanısında kapsamlı fizik inceleme ve AS'ye özgün ölçüm yöntemleri, görüntüleme yöntemlerinin yanında laboratuvar parametreleri önem taşır. Bu açıdan HLA-B27 pozitifliği önemlidir ancak bu genin yüksek prevalansı ve MHC dışı genlerin de önemli etkileri nedeniyle kısıtlıdır. Akut faz reaktanlarındaki değişimler RA kadar bilgi vermez. AS'de C-reaktif protein yükselmesi değerlidir ancak CRP ve ESH'nin tanıdaki değeri düşük özgüllük nedeniyle kısıtlıdır. Bu nedenle erken tanıda, yeni biyobelirteçlere gereksinim vardır (123). Ankilozan Spondilit'in patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da genetik, çevresel, immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda sitokinlerin rolü üzerine odaklanılmış ve yapılan çalışmalar ile sitokinlerin oynadığı rol ve biyolojik tedavilerin etkinliği daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır; buna karşın sitokinlerin düzeyleri hakkındaki veriler AS'de RA'ya göre daha kısıtlıdır (74,123,124).

Hepatositlerce üretilen bir biyobelirteç olan Fet-A fetusun büyümesi sırasında karaciğer, böbrek, gastrointestinal yol, deri ve beyinde eksprese edilir. Yetişkinlerde ise karaciğerde üretilir. İnflamasyonun akut döneminde TNF- α , IL-1 ve IL-6 tarafından baskılanır ve kronik dönemde ise proinflamatuvar karakter gösterir. Fetuin-A aynı zamanda dislipidemi, diabetes mellitus, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. Fetuin-A adipokin ve adiponektin düzeyini azaltır ve insülin ile tirozin kinaz reseptör ilişkisini bozar (131). Fetuin-A'nın dislipemiye neden olması ateroskleroz gelişimine neden olabilir. Fetuin-A düzeyi endotelial disfonksiyon ve artmış kardiyovasküler mortalite ile de ilişkilidir (132,133).

Sarı ve ark.'ın yaptığı çalışmada AS grubunda Fet-A düzeyinin yüksek bulunması çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Yine Tuylu ve ark.'ın 45 sindezmoftitli, 49 sindezmoftsiz AS hastası ve 68 sağlıklı gönüllü aldıkları çalışmada Fet-A düzeyi sindezmoftitli hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Yine Fet-A düzeyi AS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (135,136). Çalışmamızda benzer olarak anti-TNF- α alanlarda, almayan ve kontrol grubuna göre Fet-A düzeyleri düşük saptandı. Ayrıca Fet-A düzeyi ve BASRI skoru arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu. Bu sonuçlarla Fet-A düzeyinin tedavinin etkinliğinin ve radyolojik ilerlemenin izlenmesinde yararlı bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Sarı I ve ark. 45 AS hastasında IL-18 ve Fet-A düzeylerini kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi rejimi, hastalık aktivitesine ve periferik tutulum varlığı ile Fet-A ve IL-18 düzeyleri farklılık göstermemiştir (136). Sato ve ark. 102 RA hastasında Fet-A düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı düşük saptamışlar. Aynı çalışmada Fet-A düzeyi CRP ile negatif korelasyon göstermiş. Diyabetik hastalarda serum Fet-A düzeyi düşük saptanmışsa da bunun kortikosteroid kullanımına bağlı olduğu düşünülmüş (137).

İnterlökin-18 kritik öneme sahip proinflamatuvar sitokindir. Özellikle ortamda IL-12 varlığında Th1 hücrelerden IFN- γ salınmasını uyarır. Th1 hücre aktivasyonu aynı zamanda TNF- α salınımını da artırır. İnterlökin-18'in TNF- α ve IFN- γ ile bu etkileşimi hücrel immün sistem aktivasyonunda çok önemlidir (7,138). İnterlökin-18 ateroskleroz hastalarında hem aterosklerotik plakta hem de serumda sağlıklı popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Koroner arter hastalarında IL-18 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (139). IL-18 düzeyi İgA nefropati hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve bu sitokinin İgA nefropati gelişiminde önemli olduğu savunulmuştur. Ayrıca İgA nefropatili hastalarda IL-18 düzeyi ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmış ve bu biyobelirtecini kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (140). Ankilozan Spondilit'te gelişen İgA nefropatisinin IL-18 düzeyi ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda IL-18 düzeyi konvansiyonel tedavi alan grupta, kontrol grubu ve anti-TNF alan gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Biyolojik tedavi alan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Ankilozan spondilit hastalarında IL-18 düzeyi ile BASDAİ, BASFİ, BASMİ, ASQoL, HAQ ölçümleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon vardı. Bu sonuçlar Przepiera ve ark.'ın SpA çalışmasındaki sonuçlarla benzerdir. Kudela ve ark.'ın Erişkin Still Hastalığı ve Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit hastalarında yaptıkları çalışmada, ayrıca Mende R. ve ark.'ın Sistemik Lupus eritematozus hastalarındaki çalışmalarıyla uyumludur. (141,142). İnterlökin-18'in TNF- α salınımda dolaylı etkisi bu sonuçları açıklayabilir. Anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda Th1 hücre aktivitesinin baskılanması IL-18 düzeyinin düşmesiyle sonuçlanır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmamış olsa da bu belirtecin Anti-TNF- α ile azalması ve klinik parametrelerle ilişki saptanması nedeniyle bu biyobelirtecin hastalık izleminde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Przepiera-Bedzak ve ark. 81 AS, 76 psöriatik artrit (PSA) ve 34 Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis syndrome (SAPHO) hastası dahil ettikleri çalışmada Fet-A, IL-18, ET-1, sICAM-1 düzeylerini araştırmışlar. İnterlökin-18 düzeyi AS, PSA ve SAPHO'da kontrole göre yüksek bulunmuş ve CRP düzeyi ile korelasyon göstermiş. AS, PSA, SAPHO hastalarında serum Fet-A düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ankilozan Spondilit hastalarında sICAM-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuş. Psöriatik Artrit ve SAPHO hastalarında sICAM-1 düzeyi kontrol grubuyla anlamlı farklılık bulunmamış. Endotelin-1 düzeyi kontrol grubuna göre AS'de düşük bulunmuş (143). Yine Przepiera-Bedzak ve ark. 131 AS, 110 PSA, 46 SAPHO hastası içeren diğer çalışmada IL-6, IL-18, IL-23, ET-1 düzeylerini ve eklem dışı tutulumlarla ilişkilerini araştırmışlar. Spondiloartropati hastalarında kontrollere göre IL-18 düzeyleri yüksek, ET-1 düzeyi düşük bulunmuştur. Anterior üveitli hastalarda IL-6 ve IL-18 düzeyleri yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Psöriatik plaklı hastalarda ET-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (144).

Endotelin-1 damar endotelinden salınan damar tonusunu düzenleyen, proliferatif özellik gösteren bir biyobelirteçtir. Endotelin-1 güçlü vazokonstüktif olması nedeniyle kalp yetmezliği, kardiyak fonksiyon bozuklukları, koroner spazm gibi kardiyak hastalıkların

etyopatogenezinde araştırılmıştır (145). Endotelin-1 tipik olarak düz kas kasıcı olarak kabul edilmesine rağmen, ET-1'in birçok inflamatuvar sürece katıldığı da gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde vücutta yapısal olarak ifade edilirken, ET-1'in ekspresyonu sitokinlere, reaktif oksijen türlerine, anjiyotensin II ve trombine cevap olarak endotele stres ile artar. Endotelin-1'in lökosit göçünü ve sitokin üretimini düzenlediğini öne süren geniş kanıtlar saptanmıştır. Çalışmalar ET-1'in bilinen nötrofil ve monosit kemotaksisini düzenleyen IL-8 ve Monocyte Chemoattractant Protein-1' in üretimini uyardığını göstermiştir. Ayrıca, ET-1 bir mast hücre aktivatörü olarak görev yapabilir ve TNF-a ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açabilir (146).

Ankilozan Spondilit kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bir hastalıktır. Ankilozan Spondilit hastalarında ateroskleroz, kalp yetmezliği, klinik ve subklinik koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve periferik damar hastalıkları sıklığı yüksek olarak saptanmıştır. Kardiyak hastalık sıklığı, hastalık süresi ile orantılıdır (147,148). Ankilozan Spondilit'te kardiyak hastalık sıklığındaki artışta ET-1'in etkisi olabilir. Ankilozan Spondilit hastalarında ET-1 düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmamızda AS hastalarında ET-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Sonuçlar Anti-TNF- α tedavisinin AS'de endotelial disfonksiyonu azalttığını gösteren çalışmalarla uyumludur (149). Sarı I ve ark.'ın yaptığı çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır (150). Przepiera-Bedzak ve ark. yaptıkları çalışmada AS hastalarında ET-1 düzeyini düşük olarak saptamışlar (143). Przepiera-Bedzak ve ark.'ın yaptığı çalışmada ET-1 düzeyinin düşük olması çalışmanın kısa hastalık süresi olan hastalarda yapılması ile açıklanabilir. Çalışmamızda ET-1'in kardiyovasküler hastalıkla ilişkisini araştırmadık. Çalışmamızın sonucuna göre ET-1'in AS'de tanı konma sürecinde destekleyici olabileceğini düşünmekteyiz. Endotelin-1'in kardiyovasküler tutulumdaki rolü için geniş çaplı araştırmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

SICAM-1 hücreler arası adezyonda, hücre kemotaksisinde ve hücre içi sinyal iletiminde rol alan bir biyobelirteçtir. Proinflamatuvar özellik gösteren bu biyobelirtecin salınımı IL-1 ve TNF- α ile uyarılır. SICAM-1 immün yanıtta ve inflamasyonun çoğu evresinde önemli etkilerde bulunur. Bu biyobelirteç T lenfositlere antijen sunumunda, inflamatuvar sitokin üretiminde, hücreler arası sinyal iletiminde görev alır (151). SICAM-1 düzeyi kronik

inflamasyonla ilişkilidir. SICAM-1 lipid profilini olumsuz etkilemekte ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (152). SICAM-1 düzeyi endotelyal disfonksiyon ile ilişkilidir ve ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Bu biyobelirteç insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur ve obezitede düzeyi yüksek saptanmıştır (153).

Gaydukova ve ark. 56 haftalık izlem çalışmasında AS hastalarındaki tedavi öncesi sICAM-1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. AS grubunun sICAM-1 düzeyinde tedavi ile düşüş saptanmıştır, bu oran CRP'deki düşüş ile korelemiştir. Ankilozan Spondilit grubunun 56 hafta kontrollerinde SICAM-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. (154). Liu ve ark. 60 AS hastasında sICAM-1 ve sICAM-2 düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek bulmuşlar. Yine sICAM-1 ve sICAM-2 düzeyleri ESH ve CRP yüksekliği ile pozitif korelasyon göstermiştir. Aynı zamanda SICAM-2 düzeyi ile BASDAİ, BASFI skoru arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (155). Klimiuk ve ark.'ın 32 RA hastasında sICAM-1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar. Hastalarda 6 ay Mtx tedavisi sonrası SICAM-1 düzeyi anlamlı olarak düşmüştür. Bu sonuçlar SICAM-1'in romatolojik hastalarda hastalık aktivitesinin izlenmesinde kullanılabilen bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir (156).

Çalışmamızda konvansiyonel ilaçlarla tedavi gören AS hastalarında sICAM-1 düzeyini anti-TNF- α tedavisi alan hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. Tüm AS hastalarında ise sICAM-1 düzeyi ile BASFI, ASQoL, HAQ ve ESH ölçümleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. SICAM-1 düzeyi ile CRP arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon vardı. Przepiera-Bedzak ve ark. AS hastalarında sICAM-1 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulmuştu. Liu ve ark. AS hastalarında sICAM-1 ve sICAM-2 düzeylerini kontrol grubuna oranla yüksek bulmuşlardır. Yine bu artış CRP ve ESH ile pozitif korelasyon göstermiştir. Aynı zamanda sICAM-2 düzeyi hastalık aktivitesini ve hastanın fonksiyonelliğini gösteren ölçeklerle ilişkiliydi. İki çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımız ile uyumluydu. Bu nedenle sICAM-1'in AS tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda ET-1, IL-18, sICAM-1 düzeyleri konvansiyonel tedavi alan hastalarda kontrole göre yüksek saptandı. Fetuin-A düzeyi ise anti-TNF- α tedavisi almayan grupta, alanlara oranla yüksek saptandı. Bu sonuçlarla ET-1, IL-18, sICAM-1'im hastalık tanısında yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Fetuin-A düzeyinin BASRI ile pozitif yönde zayıf korelasyonu nedeniyle bu biyobelirteci radyolojik progresyon izleminde kullanabileceğimizi öngörmekteyiz. SICAM-1 düzeyinin BASDAİ, BASFİ ve CRP ile orta düzeyde pozitif korelasyonu, bu biyobelirtecin hastalık izleminde kullanılabileceği düşüncemizi desteklemektedir.

Romatizmal hastalıkların özellikle de AS'nin tanısı, tedavisi ve prognozunun öngörülmesinde biyobelirteçlerin rolü, çeşitliliği ve organ tutulumu konusunda çalışmaların kısıtlı olduğu ve bu konuda geniş kapsamlı araştırmaların yapılmasını yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Anti-TNF- α tedavisi almayan AS hastalarında İL-18, ET-1, sICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Fetuin-A düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksekti.
- Anti-TNF- α tedavisi almayan hastalarda BASDAİ, BASFİ, ASQoL, HAQ, VAS, ESH, CRP düzeyleri Anti-TNF- α tedavi alan hastalara göre anlamlı yüksekti.
- Anti-TNF- α tedavisi alan grupta sICAM-1 ve Fet-A düzeyi almayan ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü.
- 4. Anti-TNF- α alan grupta ET-1 ve IL-18 düzeyi tedavi almayan gruba göre anlamlı düşüktü.
- Ankilozan Spondilit hastalarında Fet-A düzeyi ile BASRİ arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı.
- Ankilozan Spondilit hastalarında s-ICAM-1 düzeyi ile BASDAİ, BASFİ, CRP düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı.
- Ankilozan Spondilit hastalarında Fet-A, İL-18, ET-1, sICAM-1 düzeyleri ile hasta cinsiyeti ve HLA-B27 sonucu arasında ilişki yoktu.
- Ankilozan Spondilit hastalarında hastalık süresi ile BASRİ skoru arasında pozitif yönde orta şiddette bir ilişki vardı. Anti-TNF- α kullananlarda Spearman rank korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmaydı. Çalışmamızda hastaları Anti-TNF- α tedavi alan ve almayan hastalar olmak üzere iki grupta inceledik ve tedavi öncesi tedavi sonrası şeklinde bir değerlendirmemiz yoktu. ET-1 proinflatuvar bir sitokin olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde kanıtlanmış etkileri olan bir biyobelirteçtir. Çalışmamızda ET-1 düzeyi ile kardiyovasküler risk değerlendirilmesi yapılmaması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıydı.

Yeni tanı almış AS hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası Fet-A, ET-1, İL-18, sICAM-1 düzeylerinin bakılması, bu biyobelirteçlerin hastalık etyopatogenezindeki ve tedavi izlemindeki etkilerini daha net gösterebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-2137
2. Jan Tore Gran, Gunnar Husby. HLA-B27 and spondyloarthropathy: value for early diagnosis? *Journal of Medical Genetics* 1995;32:497-501
3. Song Y, Wang C, Chen H. Functional limitation and associated factors in outpatients with ankylosing spondylitis in Southwest China. *Clin Rheumatol* 2017;36:871-877
4. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, Franzen M, Topf A, Mirna M et al. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem* 2019;89:79-130
5. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med* 2012;12:625-633
6. Vashist SK, Schneider EM, Venkatesh AG, Luong JHT. Emerging Human Fetuin A Assays for Biomedical Diagnostics. *Trends Biotechnol* 2017;3:407-421
7. Esmailbeig M, Ghaderi A. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases. *Eur Cytokine Netw* 2017;28:127-140
8. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:649
9. Åkerblom A, James SK, Lakic TG, Becker RC, Cannon CP, Steg PG et al. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2019;1-8
10. Sanders NL, Mishra A. Role of interleukin-18 in the pathophysiology of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;32:31-39

11. Shihoya W, Nishizawa T, Okuta A, Tani K, Dohmae N, Fujiyoshi Y et al. Activation mechanism of endothelin ET(B) receptor by endothelin-1. *Nature* 2016;537:363-368
12. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension* 2019;74:1232-1265
13. Traub S, Nikonova A, Carruthers A, Dunmore R, Vousden KA, Gogsadze L et al. An anti-human ICAM-1 antibody inhibits rhinovirus-induced exacerbations of lung inflammation. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003520
14. Videm V, Albrigtsen M. Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation. *Scand J Immunol.* 2008 May;67(5):523-531
15. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-991
16. Maksymowych WP. Ankylosing Spondylitis Kelley's Textbook of Rheumatology. (8th ed.) 2008:Chapter 70
17. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67
18. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:iii8-18
19. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-622
20. Braun J, Sleper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-1390
21. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö ve ark. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32:895-908

22. Reyes-Llerena GA, Guibert-Toledano M, Penedo-Coello A, Pérez-Rodríguez A, Baez-Dueñas RM, Charnicharo-Vidal R et al. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: a COPCORD study. *J Clin Rheumatol* 2009;15:51-55
23. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. (2nd ed) Oxford: Oxford University Press, 2001:1079-1080
24. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:650-657
25. Nakashima Y, Ohishi M, Okazaki K, Fukushi J, Oyamada A, Hara D et al. Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis in a Japanese population. *Mod Rheumatol* 2016;26:421-425
26. Calin A, Elsworth J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis—an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 1988;15:1234-1238
27. Cauli A, Dessole G, Fiorillo MT, Vacca A, Mameli A, Bitti P et al. Increased level of HLA-B27 expression in ankylosing spondylitis patients compared with healthy HLA-B27-positive subjects: a possible further susceptibility factor for the development of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1375-1379
28. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1267-1280
29. Kirsty McHugh, Paul Bowness. The link between HLA-B27 and SpA—new ideas on an old problem. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1529-1539
30. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:362
31. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007;6:183-189

32. Costantino F, Breban M, Garchon HJ. Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis. *Front Immunol* 2018;9:29-33
33. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl Clin Genet* 2014;7:105-115
34. Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 2014;57:2-11.
35. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:126-132.
36. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-1828
37. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:1542-1551
38. Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano J, Snelgrove J et al. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1311-1316
39. Puccetti A, Dolcino M, Tinazzi E, Moretta F, D'Angelo S, Olivieri I et al. Antibodies Directed against a Peptide Epitope of a Klebsiella pneumoniae-Derived Protein Are Present in Ankylosing Spondylitis. *PLoS One* 2017;12:e0171073
40. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fontecha PDD, Guerra M et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:569-583
41. Akar S, Kaplan YC, Ecemiş S, Keskin-Arslan E, Gercik Ö, Gücenmez S, ve ark. The role of smoking in the development and progression of structural damage in axial SpA patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018;6:184-192

42. Lee HT, Chen WS, Chen MH, Tsai CH, Chou CT. The expression of proinflammatory cytokines and intracellular minerals in patients with ankylosing spondylitis. *Formosan Journal of Rheumatology* 2009;23:40-46
43. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:187-190
44. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT. Suppressors of cytokine signalling in ankylosing spondylitis and their associations with disease severity, acute-phase reactants and serum cytokines. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:100-105
45. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep* 2017;15:1943-1951
46. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. (3rd ed) Mosby, Philadelphia, 2003:1205-1210
47. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis—cellular correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59:135–140
48. Maksymowych, Walter P. Ankylosing spondylitis--at the interface of bone and cartilage. *The Journal of rheumatology* 2000;27:2295-2301
49. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. (3rd ed) Mosby, Philadelphia, 2003:1193-1204
50. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:58
51. Reveille J. Clinical Features of Ankylosing Spondylitis. In: Hochberg MC, Silman, A. J. , Smolen, J. S. , Weinblatt, M. E., Weisman, M. H. *Rheumatology* (4th ed) Elsevier Publishers; 2008:1109-1114

52. Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH (ed). *Primer on the Rheumatic Disease*. Atlanta: Arthritis Foundation 1997;189-195
53. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, edt. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000:1577-1591
54. Rosenthal A, Janow G. Enthesitis-Related Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev* 2019;40:256-258
55. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:731-741
56. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:699-712
57. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1267-1280
58. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:73-81
59. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C: Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two years follow-up study. *Osteoporos Int* 2001;12:605-609
60. Rodriguez A. Calonge M, Pedroza-Seres M, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996;114:593-599
61. Razumova IY, Godzenko AA, Vorob'eva OK, Guseva IA. Uveitis in spondyloarthritis patients and its association with HLA-B27 histocompatibility antigen: prospective study *Vestn Oftalmol* 2016;132:4-9
62. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MW, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-2172

63. Sjeff M, Van Der Linden, Van Der Heijde D, Maksymowych W. Ankylosing Spondylitis. In: Firestein, Gary S, Budd, Ralph C, Harris, Edward D, editors. Kelley's textbook of Rheumatology (8th Ed) Saunders 2009:1169–1190
64. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm* 2006;12:342–345
65. Caplan L, Kuhn KA. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:153-164
66. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:434
67. Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, Aoudia R, Fellah E, Hedri H et al. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: A monocentric study and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29:386-391
68. Korkmaz C, Ozcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389-392
69. Zhang L, Wu Y, Liu S, Zhu W. Prevalence of Depression in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig* 2019;16:565-574
70. Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;29:673-677
71. Su J, Cui L, Yang W, Shi H, Jin C, Shu R, et al. Baseline high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of incident ankylosing spondylitis: Results of a community-based prospective study. *PLoS One* 2019;14:e0211946
72. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:971-974

73. Tsang HHL, Chung HY. The Discriminative Values of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate in Spondyloarthritis-Related Axial Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2017;23:267-272
74. Dixon JS, Bird HA, Wright V. A comparison of serum biochemistry in ankylosing spondylitis, seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40(4):404-408
75. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al: Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-984
76. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1161-1181.
77. Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis* 1972;31:1-8
78. Castro MP, Stebbings SM, Milosavljevic S, Bussey MD. Construct validity of clinical spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016;35:1777-1787
79. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;11:47-58
80. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-2285
81. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-132

82. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-2632
83. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270
84. Calin A. The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995;22:740-744
85. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res Ther* 2009;11:222
86. Linden SVD, Heijde DVD, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, JR. *Kelleys text book of Rheumatology* (7th Edition) 2005:1125-1141
87. Sudoł-Szopinska I, Urbanik A. Diagnostic imaging of sacroiliac joints and the spine in the course of spondyloarthropathies. *Pol J Radiol* 2013;78:43-49
88. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:573-604
89. Tsoi C, Griffith JF, Lee RKL, Wong PCH, Tam LS. Imaging of sacroiliitis: Current status, limitations and pitfalls. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9:318-335
90. Pialat JB, Di Marco L, Feydy A, Peyron C, Porta B, Himpens PH, et al. Sacroiliac joints imaging in axial spondyloarthritis. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:697-708
91. Low M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, König H, Wolf KJ. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;194:529–536
92. Almodóvar R, Bueno Á, Batlle E, Beltrán-Catalán E, Bernabeu D, Castro Copete C, et al. Magnetic resonance imaging assessment in patients with axial spondyloarthritis: development of checklists for use in clinical practice. *Rheumatol Int* 2019;39:2119-2127

93. Weber U, Baraliakos X. Imaging in axial spondyloarthritis: Changing concepts and thresholds. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:342-356
94. Geijer M, Göthlin GG, Göthlin JH. The clinical utility of computed tomography compared to conventional radiography in diagnosing sacroiliitis. A retrospective study on 910 patients and literature review. *J Rheumatol* 2007;34:1561-1565
95. Althoff CE, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. *Clin Rheumatol* 2015;34:1079-1084
96. Gibbon WW, Wakefield RJ. Ultrasound in inflammatory disease. *Radiol Clin North Am* 1999;37:633-651
97. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-1008
98. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive patients. *Arthritis Rheum* 1985;28:40-43
99. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-66
100. Rudwaleit, M., et al The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of rheumatic diseases* 2011;70:25-31
101. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-776
102. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD002822

103. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-1398
104. Pécourneau V, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruysen-Witrand A. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:383-389
105. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1285-1299
106. Altan L, Bingöl U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:283-289
107. Hegedüs B, Varga J, Somfay A. [Interdisciplinary rehabilitation in patients with ankylosing spondylitis]. *Orv Hetil.* 2016;157:1126-1132
108. Chen FC, Jin ZL, Wang DF. A retrospective study of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain following ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11265
109. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243–246
110. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;27:CD004800
111. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;28:CD004524
112. Lequerré T, Farran É, Ménard JF, Kozyreff-Meurice M, Vandhuick T, Tharasse C, et al. Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers. *Joint Bone Spine* 2015;82:330-337

113. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:2441-2451

114. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open* 2019;5:e001005

115. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-1991

116. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-386

117. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. *J Pharm Pharm Sci* 2014;17:324-361

118. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-677

119. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5

120. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1431-1439

121. Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:401-414
122. Deodhar A, Mittal M, Reilly P, Bao Y, Manthena S, Anderson J, et al. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay. *Clin Rheumatol* 2016;35:1769-1776
123. Vlam K de. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:671-682
124. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-215
125. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224:309-317
126. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clin Rheumatol*. 2010;29:763-770
127. McCarthy EM, Wilkinson FL, Parker B, Alexander MY. Endothelial microparticles: Pathogenic or passive players in endothelial dysfunction in autoimmune rheumatic diseases? *Vascul Pharmacol*. 2016;86:71-76
128. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:385-390
129. Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M, Melina D et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:70-76
130. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, Smastuen MC, Agewall S, Lyberg T et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:232

131. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2015;159:352-359
132. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, Lee SY, Hwang SY, Kim BH et al. The effects of caloric restriction on fetuin-A and cardiovascular risk factors in rats and humans: a randomized controlled trial. Clin Endocrinol Oxford 2013;79:356-363
133. J.P. Lebreton, F. Joisel, J.P. Raoult, B. Lannuzel, J.P. Rogez, G. Humbert, Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant, J Clin Invest 1979;64:1118-1129
134. Syngle A, Vohra K, Sharma A, et al. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor- alpha blockade. Clin Rheumatol 2010;29:763-770
135. Tuylu T, Sari I, Solmaz D, Kozaci DL, Akar S, Gunay N, ve ark.. Fetuin-A is related to syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: a case control study. Clinics (Sao Paulo) 2014;69:688-693
136. Sari I, Kebapcilar L, Taylan A, Bilgir O, Kozaci DL, Yildiz Y, et al. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis 2010;13:75-81
137. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. Intern Med 2007;46:1685-1691.
138. Novick D, Kim S, Kaplanski G, Dinarello CA. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine. Semin Immunol 2013;25:439-448
139. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. Int J Mol Sci 2019;20: pii:E649

140. Shi B, Ni Z, Cao L, Zhou M, Mou S, Wang Q et al. Serum IL-18 is closely associated with renal tubulointerstitial injury and predicts renal prognosis in IgA nephropathy. *Mediators Inflamm* 2012;2012:728417
141. Kudela H, Drynda S, Lux A, Horneff G, Kekow J. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol* 2019;3:4
142. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of Serum Interleukin (IL)-1 β and IL-18 in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2018;9:1250
143. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum Interleukin-18, Fetuin-A, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, and Endothelin-1 in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;17:1255
144. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Extra-Articular Symptoms in Constellation with Selected Serum Cytokines and Disease Activity in Spondyloarthritis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:7617954
145. Agapitov AV, Haynes WG. Role of endothelin in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:1-15
146. Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci* 2014;118:110-119
147. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:369-389
148. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:11-15

149. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, Ubilla B, Mijares V, Carnero-López B et al. Anti-TNF- α therapy reduces endothelial cell activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int* 2015;35:2069-2078
150. Sari I, Kebapcilar L, Alacacioglu A, Bilgir O, Yildiz Y, Taylan A, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2009;48:1363-1368
151. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1379-1386
152. Adrielle Lima Vieira R, Nascimento de Freitas R, Volp AC. Adhesion molecules and chemokines; relation to anthropometric, body composition, biochemical and dietary variables. *Nutr Hosp* 2014;30:223-236
153. Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes (London)* 2006;30:1176-1182
154. Gaydukova IZ, Khondkaryan EV, Aparkina AV, Rebrov AP. [Changes in the serum concentrations of adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in active ankylosing spondylitis patients taking amtolmetin guacil: Results of a 56-week prospective open-label controlled observational study]. *Ter Arkh* 2017;89:38-45
155. Liu R, Yue Z, Peng X, Wang X, Feng Z, Wan L. Association Between Intercellular Adhesion Molecule-1, -2, -3 Plasma Levels and Disease Activity of Ankylosing Spondylitis in the Chinese Han Population. *Spine* 2016;41:618-624
156. Klimiuk PA, Fiedorczyk M, Sierakowski S, Chwiecko J. Soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:345-350

