



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE HASTALIK PROGRESYONUNU ETKİLEYEN
KLİNİK, DEMOGRAFİK, GENETİK VE BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fidan TUNCER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İlhan SEZER

Antalya, 2017

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE HASTALIK PROGRESYONUNU ETKİLEYEN
KLİNİK, DEMOGRAFİK, GENETİK VE BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fidan TUNCER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İlhan SEZER

Antalya, 2017

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Mesleki deneyim ve bilgilerini tükenmeyen azim ve öğretme isteğiyle bizlere aktarması dışında; bilimsellik, çalışma disiplini, sosyal, ahlaki ve vicdani birçok alanda kişisel gelişimime katkıda bulunan, yanında çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam sayın Prof.Dr. Naciye Füsün TORAMAN'a;

Eğitimim süresince klinik bilgi ve becerilerinden çok yararlandığım ve bana her konuda büyük katkısı ve desteği olan, aynı zamanda tez danışmanım değerli hocam sayın Doç. Dr. İlhan SEZER'e;

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Şebnem KOLDAŞ DOĞAN ve Doç. Dr. Hasan Fatih ÇAY'a; tüm sabrı, nezaketi ve özverisiyle bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan başasistanımız sayın Dr. Meral BİLGİLİSOY FİLİZ'e; bilgi ve tecrübesiyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim sayın Doç. Dr. Tuncay ÇAKIR'a;

Tez çalışmam sürecinde her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. Fahri UÇAR'a ve bu süreçte çalışmama önemli katkıları olan Dr. Nurten Sayın EKİNCİ'ye;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizde uzmanlık eğitimini tamamlamış ve sürdürmekte olan arkadaşlarıma; kliniğimizin değerli hemşire, fizyoterapist, sekreter, personel ve uzman hekimlerine;

Ve bu süreçte hep yanımda olan değerli eşim Osman TUNCER, kardeşim Fatma YENİ ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

NOT: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde; Doç. Dr. İlhan SEZER moderatörlüğünde yapılmış olup; çalışmada kullanılan malzemeler için Pfizer PFE ilaçları LTD ŞTİ desteği alınmıştır. Desteklerinden dolayı kendilerine teşekkür ederiz.

Fidan TUNCER

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız; Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış hastalarda radyolojik progresyonu etkileyen faktörleri ve bölgemizdeki HLA-B27 alt tiplerini belirlemek; HLA-B27 (+), B27(-) ve B27 alt tiplerinde hastalık başlama yaşı, artiküler tutulum özellikleri (periferik artrit, kalça tutulumu, entezit, daktilit), ekstraartiküler tutulumlar (üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı), radyolojik progresyon (lomber ve servikal tutulum özellikleri) ve tedaviye cevap farklılıklarını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Romatoloji polikliniklerine başvuran modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almış ve en az 10 yıllık hastalık öyküsü olan 140 hasta (89 erkek, 51 kadın) çalışmaya dahil edildi. HLA-B27 (+) olan 100 hastanın 92'sinin HLA-B27 subgrup tiplemesi yapıldı. Hastaların bilgilendirme dosyaları oluşturularak yaş, cinsiyet, aile öyküsü, öğrenim durumu, fizik muayene bulguları, özgeçmiş, alışkanlıklar (sigara, drug kullanımı) komorbid hastalıklar, laboratuvar bulguları ile ilgili bilgiler dosyalarına kaydedildi. Radyolojik değerlendirme için vertebra grafileri incelenerek mSASSS ve BASRI skorlaması aynı hekim tarafından yapıldı. Fonksiyonel ve klinik değerlendirme için BASDAI, BASFI, ASDAS, MASES, BASMI değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 140 hastadan, 2 hasta çeşitli nedenlerle çalışmaya devam edemedi ve çalışma 138 hasta ile tamamlandı. Hastaların %64,4'ü erkek, %35,5'i kadındı. Hastaların %72,46'sında HLA-B27(+) saptandı. Bunların %35,5'i HLA-B2705, %29,7'si B2702, %0,72'si B2704 ve 07 subgrubundandı. HLA-B27 negatif hastaların %34,2'sinde aile öyküsü gözlenirken HLA-B27 pozitif hastaların ise %59'unda vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. HLA-B2705 subgrubunda %59,2 sinde, B2702+ olan hastaların ise %58,5'inde aile öyküsü pozitif. Hastaların %59,42'sinde kalça tutulumu vardı. Kalça eklemi tutulumu olan ve olmayan hastalarda BASMI, BASFI, BASRI vertebra ve mSASSS skorları kalça tutulumu olanların aleyhine anlamlı düzeyde daha kötüydü. Ekstra-artiküler bulgular (üveit, psöriazis, İBH) ve periferik eklem tutulumu HLA-B27+ hastalarda negatiflere göre daha yüksek oranda fakat aralarında anlamlı fark yoktu. Sigara içen ve içmeyen hastaların radyolojik skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. HLA-B27+ hastalarda,

negatif olanlara göre hastalık başlangıç yaşı daha erken (HLA-B27 subgrupları arasında anlamlı fark yok) ve BASRI skorları anlamlı olarak daha yüksekti.

Hastalık aktivite göstergelerinden BASDAI, entezit skoru MASES, günlük yaşam aktivitesi skorlarından ASQoL, sabah tutukluğu süresi, VAS, ve sedimantasyon değerleri kadınlarda yüksek iken; BASMI, mSASSS skorları, BASRI total ve BASRI vertebra skorları erkeklerde daha yüksekti. Anti-TNF switch yapılan (dirençli) hastalarda, switch yapılmayan ve anti-TNF kullanmayanlara göre BASRI skorları anlamlı derecede yüksekti. NSAID iyi yanıt veren hastaların ESH ve CRP değerleri anlamlı olmamakla beraber, NSAID yanıtı olmayanlara göre daha yüksekti. Çalışmamızda kalça tutulumu ve sakroiliak eklem tutulum derecesi ile spinal tutulum arasında güçlü korelasyon tespit ettik. Ayrıca sabah tutukluğu süresi ile BASDAI, BASFI, VAS, ASDAS, ASQoL ve MASES arasında güçlü korelasyon tespit ettik.

Sonuç: Çalışmamızda; önceki çalışmalardan farklı olarak; HLA-B27'nin özellikle erkek hastalarda erken başlangıçla ilişkili olduğu, kadın hastalarda tanı gecikmeye neden olabileceği, kadın HLA-B27 (+) hastaların tedaviye dirençli olabileceği ve genel bilgilerin tersine bu hastaların (kadın AS'li hastaların) daha yüksek radyolojik skorlara sahip olabileceği verilerine ulaştık. HLA-B27 subgruplarından özellikle HLA-B2702 (+) hastalarımızda farklı klinik gözlemlerimiz olsa da anlamlı verilere ulaşmak için daha çok hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, HLA-B27 subgrupları, AS'de radyolojik progresyon

ABSTRACT

Objective: Our objective is to evaluate the factors affecting radiological progression and HLA-B27 subtypes in our region according to the Modified New York criteria in AS-diagnosed patients; and to evaluate HLA-B27 positive, HLA-B27 subtypes and negative patient's characteristics, such as age of onset of disease, articular involvement characteristics (peripheral arthritis, hip involvement, enthesitis, dactylitis), extraarticular involvement (uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease), radiological progression (lumbar and cervical involvement characteristics) and to evaluate treatment response differences.

Material and Methods: Patients with AS of 10 years or more were enrolled in a cross-sectional study (n:138), clinically diagnosed according to the modified New York criteria, in the Physical Education and Rehabilitation Clinic of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital. Information files of patients were recorded in the files of age, sex, family history, educational status, physical examination findings, habits (smoking, drug use), comorbid diseases, laboratory findings. The genotyping of B27 and its subtypes was performed using the polymerase chain reaction with sequence specific primers (PCR-SSP). A total of 100 (72,4%) AS patients were HLA-B27 positive. 92 of these patient's HLA-B27 subtypes was performed. Pelvic and spinal radiographs were scored using the Bath AS Radiology Index-Spine (BASRI-s, BASRI-t, BASRI-h) and Modified Stoke Ankylosing Spondylitis (mSASSS). BASDAI, BASFI, ASDAS, MASES, BASMI were recorded for functional and clinical evaluation.

Results: 140 patients included in the study, 2 patients could not continue due to various reasons and the study was completed with 138 patients. HLA-B27 positivity was determined at 72,4% frequency in AS patient (HLA-B2705 35,5%, B2702 29,7%, 0,72% B2704 and 0,72% B2707). Family history was determined 34,2% frequency of HLA-B27 negative and 59% frequency of B27 positive patients(B2705+ 59,2% , B2702+ 58,5%) and this was statistically significant. Hip involvement was present in 59,42% of the patients. In patients with hip joint involvement, scores of BASMI, BASFI, BASDAI, and mSASSS were significantly worse than the others. Extra-articular findings (uveitis, psoriasis, IBD) and peripheral joint involvement were higher in HLA-B27 (+) patients than in negatives, but there was no significant difference between them. No significant difference was found between the radiological scores of the smokers and non smokers.

In HLA-B27(+) patients, the onset of disease was earlier (no significant difference between the HLA-B27 subgroups) and the BASRI scores were significantly higher than the negative ones. While the values of BASDAI, MASES, ASQoL, morning stiffness, VAS and sedimentation were higher in women, BASMI, mSASSS scores, BASRI total and BASRI vertebra scores were higher in males. NSAID-good responsive patients had higher ESR and CRP values than nonresponders. In our study, we found a strong correlation between hip involvement and sacroiliac joint involvement grade and spinal involvement. We also found strong correlation between the duration of morning stiffness and BASDAI, BASFI, VAS, ASDAS, ASQoL and MASES.

Conclusion: In our study; it was found that HLA-B27 may be associated with early onset in male patients, delayed onset in female patients and female HLA-B27 (+) patients may be resistant to treatment. In contrast to general information, these patients(HLA-B27+ females) may have higher radiological scores. Although we have different clinical observations in our HLA-B27 subgroups, especially in our HLA-B2702 (+) patients, there is a need for more patient studies to reach meaningful data. Although we have different clinical observations in our HLA-B27 subgroups, especially in our HLA-B2702 (+) patients, we need more patient studies to reach significant data.

Key words : Ankylosing Spondylitis, HLA-B27 subtypes, radiological progression in AS

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
SİMGELER VE KISALTMALAR	Error! Bookmark not defined.
TABLolar DİZİNİ	Error! Bookmark not defined.i
1. GİRİŞ	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER	Error! Bookmark not defined.
2.1. Tarihçe.....	Error! Bookmark not defined.
2.2. Genel Bilgiler	Error! Bookmark not defined.
2.3. Epidemiyoloji	Error! Bookmark not defined.
2.4. Etyopatogenez	Error! Bookmark not defined.
2.5. Laboratuvar Bulguları	Error! Bookmark not defined.
2.6. Klinik Özellikler.....	Error! Bookmark not defined.
2.6.1. Kas iskelet sistemi tutulumu	Error! Bookmark not defined.
2.6.2 İskelet Sistemi Dışı Sistemik Tutulumlar.....	Error! Bookmark not defined.
2.7. Fizik Muayene Bulguları.....	Error! Bookmark not defined.
2.8. Radyolojik Görüntüleme	Error! Bookmark not defined.
2.9. Tanı ve Sınıflama Kriterleri	Error! Bookmark not defined.
2.10. Ayırıcı Tanı	Error! Bookmark not defined.
2.11. Prognoz.....	Error! Bookmark not defined.
2.12. Değerlendirme ve İzlem	Error! Bookmark not defined.
2.13. Tedavi.....	Error! Bookmark not defined.
3. MATERYAL ve METOD	Error! Bookmark not defined.
3.1. Çalışma Grubu.....	Error! Bookmark not defined.
3.2. Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi	Error! Bookmark not defined.
3.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	Error! Bookmark not defined.
3.4. Spinal Mobilitenin Değerlendirilmesi	Error! Bookmark not defined.
3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	Error! Bookmark not defined.
3.6. Direkt Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi ..	Error! Bookmark not defined.
3.7. Kullanılan Kimyasallar.....	Error! Bookmark not defined.
3.8. Cihazlar	Error! Bookmark not defined.
3.9. Yöntemler.....	Error! Bookmark not defined.
3.9.1. DNA İzolasyonu.....	Error! Bookmark not defined.

3.9.2. HLA- B27 Alt Tiplerinin PCR-SSP Yöntemiyle Belirlenmesi	Error! Bookmark not defined.
3.10. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi	Error! Bookmark not defined.
4. BULGULAR	Error! Bookmark not defined.
5. TARTIŞMA	Error! Bookmark not defined.
6. KAYNAKLAR.....	Error! Bookmark not defined.
7. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
7.1. VAS (Ek-1)	Error! Bookmark not defined.
7.2. BASDAI (Ek-2).....	Error! Bookmark not defined.
7.3. BASFI (Ek-3)	Error! Bookmark not defined.
7.4. ASQoL (Ek-4).....	Error! Bookmark not defined.
7.5. MASES (Ek-5)	Error! Bookmark not defined.
7.6. BASMI (Ek-6).....	Error! Bookmark not defined.7

SİMGELER VE KISALTMALAR

- Anti-TNF:** Anti Tümör Nekrozis Faktör
- AS:** Ankilozan Spondilit
- ASAS:** Ankylosing Spondylitis Assessment Group
- BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi
- BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
- BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
- BASRI:** Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CRP:** C-Reaktif Protein
- DISH:** Diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis
- DMARD:** Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
- EDASMI:** Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index
- ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı
- GESPIC:** German Spondyloarthritis Inception Cohort
- HLA-B27:** Human Lökosit antijen B27
- İBH:** İnflamatuvar barsak hastalığı
- HLA:** Human Lökosit Antijen
- MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MTX:** Metotreksat
- NSAID:** Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
- PCR:** Polimerase Chain Reaction
- ReA:** Reaktif Artrit
- RA:** Romatoid Artrit
- RF:** Romatoid Faktör
- SİE:** Sakroiliak eklem
- SpA:** Spondiloartropati

mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

SSZ: Sulfasalazin

SPSS: Statical Package of Social Science

VAS: Vizüel Analog Skala



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri	9
Tablo:2. 2. 3 aydan fazla devam eden kronik bel ağrısında Berlin kriterleri	9
Tablo 2. 3. İnflamatuvar bel ağrısı için Calin Kriterleri	10
Tablo 2. 4. İnflamatuvar bel ağrısı için ASAS kriterleri	10
Tablo 2. 5. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)	16
Tablo 2. 6. Sakroiliak Eklem Radyolojik Evreleme(New York Klasifikasyonu)	18
Tablo 2. 7. Roma Tanı Kriterleri	20
Tablo 2. 8. New York Tanı Kriterleri	21
Tablo 2. 9. Modifiye New York Tanı Kriterleri	21
Tablo 2.10. ASAS Tarafından Kullanılması Önerilen Yöntemler	25
Tablo 3. 1. Kullanılan kimyasallar ve ürün kodları	34
Tablo 3. 2. Çalışmada kullanılan araçlar, gereçler ve sarf malzemeler	35
Tablo 3. 3.HLA-B27 Alt tip Analizi için PCR döngüsü	36
Tablo 4. 1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	38
Tablo 4. 2. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri(devam)	39
Tablo 4. 3. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (devam)	40
Tablo 4. 4. Hastaların sürekli verilerinin tanımlayıcı istatistikleri	41
Tablo 4. 5. HLA-B27 pozitifliğine göre hastalık başlangıcı dağılımı ve ilişkisi	42
Tablo 4. 6. HLA-B27 tiplerine göre hastalık başlangıcı dağılımı	42
Tablo 4. 7. Hastalık başlangıcına göre sürekli değişkenlerin analizi	43
Tablo 4. 8. HLA-B27 pozitifliğine göre sürekli değişkenlerin analizi	44

Tablo 4. 9. Cinsiyete göre sürekli değişkenlerin analizi	45
Tablo 4. 10. Cinsiyete göre klinik tutulumların dağılımı	46
Tablo 4. 11. Kadın ve erkeklerde HLA-B27'ye göre kategorik değişkenlerin dağılımı	47
Tablo 4.12. Kadınlarda HLA-B27 ekspresyonuna göre sürekli değişkenlerin analizi	48
Tablo 4. 13. Erkeklerde HLA-B27 ekspresyonuna göre sürekli değişkenlerin analizi	49
Tablo 4.14. Tanıda gecikme süresi ile radyolojik skorların korelasyonu	50
Tablo 4.15. Aile öyküsü ve HLA-B27 ekspresyonunun dağılımı	50
Tablo 4.16. Aile öyküsü ve HLA-B27 alttiplerinin dağılımı	50
Tablo 4. 17. Aile öyküsü olup olmamasına göre yaş ve radyolojik skorların durumu	51
Tablo 4. 18. NSAID ve anti-TNF kullanım süreleri ile radyolojik skorların korelasyonu	51
Tablo 4. 19. HLA-B27 ekspresyonu ile Anti-TNF Switch yapılma durumunun dağılımı	52
Tablo 4. 20. HLA-B27 tiplerine göre anti-TNF switch yapılma durumunun dağılımı	52
Tablo 4. 21. Anti-TNF switch yapılan ve yapılmayan hastaların radyolojik skorları	52
Tablo 4. 22. Aile öyküsü ve bazı değişkenlerin ilişkisi	53
Tablo 4. 23. NSAID yanıtlarına göre ESH ve CRP değerlerinin durumu	54
Tablo 4. 24. HLA-B27 ekspresyonuna göre hastalık bileşenlerinin durumu	54
Tablo 4. 25. HLA-B27 tiplerine göre bazı hastalık bileşenlerinin durumu	55
Tablo 4. 26. Hasta verilerinin korelasyon analizi	55
Tablo 4.27. Hasta verilerinin korelasyon analizi	56
Tablo 4. 28. Radyolojik skorların korelasyonu	58
Tablo 4. 29. HLA-B27 alttiplerine göre sürekli değişkenlerin analizi	59

1. GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi bilinmeyen omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit ve sınıflandırılmayan spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyesidir. SpA alt tipine bakılmaksızın bu grubun temel klinik özellikleri, sakroiliit ve aksiyel iskelette inflamatuvar tipte bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveit olarak görülmektedir (1).

AS etyolojisi net olarak anlaşılmasa da genetik faktörler hastalık gelişimine zemin hazırlar. Birçok aday gen olmak ile birlikte günümüzde insan lökosit antijenlerine (HLA) ait ve MHC Sınıf I molekülü olan HLA-B27'nin AS ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir. AS'li hastaların %90-95' de HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27+ olan kişilerde hastalık daha sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görüldüğü ve cinsiyete göre klinik değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. İngiltere'de erkeklerde görülme sıklığı %0,5, kadınlarda ise %0,2'dir. Amerika'da ise bu oran %0,1'dir. Genellikle 20'li yaşlarda başlamakta, ancak belirtiler daha geç ortaya çıkabilmektedir (2-5).

HLA-B27 pozitif olan hastalarda ekstra-artiküler tutulum görülme sıklığı artmaktadır ve takipte bu göz önünde bulundurulmalıdır. HLA-B27' nin bugüne kadar 72 alt grubu tespit edilmiştir. Alt grupların sayısı yeni yöntemlerle her geçen gün artmaktadır. AS'nin HLA-B2705, HLA-B702 ve HLA-B2704 alt grupları ile kuvvetli, HLA-B2703, HLA-B2706, HLA-B2709 ile zayıf ilişkili olduğu bildirilmektedir (3, 6, 7).

Bu çalışmadaki amacımız; Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış hastalarda radyolojik progresyonu etkileyen faktörleri ve bölgemizdeki HLA B27 alt tiplerini belirlemektir. Ayrıca; HLA-B27 (+), B27(-) ve B27 alt tiplerinde hastalık başlama yaşı, artiküler tutulum özellikleri (periferik artrit, kalça artrit, entezit, daktilit), ekstraartiküler tutulumlar (üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı), radyolojik progresyon (lomber ve servikal tutulum özellikleri) ve tedaviye cevap farklılıklarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İrlandalı Dr. Bernard Connor patolojik tanımlamasını ilk kez 1693'de yapmıştır. Omurga ankilozu gelişmiş ve beraberinde şiddetli göz inflamasyonu olan erkek hastanın klinik özelliklerini 1850'de Brodie tanımlamıştır. Strumpell, Vladimir Bechterew ve Pierre Marie tarafından AS'nin klinik tanımı 19.yy ikinci yarısın doğru yapılmıştır (8). Sakroiliak radyografinin tanınması sonucunda 1930'da Forestier, Drebs ve Scott sakroiliiti; Robert ise sindesmotitleri tanımlamıştır (9). 1920'de AS'de spinal ağrı için radyoterapi uygulanmış ancak sonrasında lösemi riskinin yükseldiği görülmüştür. Buckley 60 olguluk serisi ile 1931'de AS'nin bulgularını tanımlamıştır. 1960 ve 1970'li yıllarda AS, Reiter Sendromu, psöriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek klinik, epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile seronegatif spondiloartropati tanımlanmıştır (10). 1961'de Roma; 1966'da New York AS kriterleri yayınlamış ve uzun bir süre kullanılmıştır (10, 11). Günümüzde kullanılmakta olan tanı kriterleri ise, 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleridir (10, 12). Brewerton ve Schlosstein 1973'de hastalığın HLA-B27 ile ilişkisini saptamış, 1980'lerin sonlarında HLA-B27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiştir (10).

2.2. Genel Bilgiler

Ankilozan Spondilit, primer olarak aksiyel iskeleti (sakroiliak eklemler ve Omurga) etkileyen, periferik eklemleri de etkileyebilen, etyolojisi bilinmeyen, kronik, sistemik, inflamatuvar karakterde ilerleyici bir romatizmal hastalıktır ve SpA grubu hastalıkların prototipidir (13,14). “Ankylosing Spondylitis” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “ankylos” (eğilmiş) ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden türemiştir. AS tanısı için diğer seronegatif SpA'ların ekarte edilmesi gereklidir (15,16). Hastalık eklem dışı organ tutulumları ile de seyredebilir; göz (akut anterior üveit), kardiyak (aort yetmezliği, kardiyak iletim defektleri), akciğer(akciğer üst loblarının fibrozisi), nörolojik(cauda equina) ve böbrek bulguları (sekonder amiloidoz) ile karşımıza çıkabilmektedir (17).

2.3. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde 1935-1989 yılları arasında bakılan hastane kayıtlarına göre hazırlanmış olan bir çalışmada AS yıllık insidansının erkeklerde 1/10.000, kadınlarda ise bu değerin üçte biri kadar olduğu görülmüştür (18). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise AS insidansı 1980-1990 yılları arasında 7/100.000 olarak tespit edilmiştir (19, 20). Yunanistan'daki yıllık ankiroz spondilit insidansı 100.000'de 1,5 gibi düşük bir oranda görülmüştür (21). Japonyadaki farklı zamanlarda yapılan iki araştırmada AS insidansı çok düşük bulunmuş olup, SpA olgularının %68,3'ünü oluşturmuştur (22). AS ve ilişkili SpA'ların insidansının coğrafi bölge ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterdiği bu sonuçlar ile ortaya konmaktadır.

SpA'ların toplumdaki prevalansı ortalama %1,9 civarındadır (23). AS prevalansı beyaz Amerikalılarda %0,2, Kuzey Avrupa'da %1,4 olarak bildirilmiştir. AS sıklığı ile ilgili Türkiye'de yapılan ilk araştırma Yenil ve arkadaşları tarafından, 1977'de askerlik görevini yapmakta olan 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış olup, prevalans yaklaşık %0,14 olarak tespit edilmiştir (24). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmada seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide SpA prevalansı %1,09 ve AS prevalansı ise %0,49 olarak görülmüştür (25).

AS'de prevalans analizleri için en önemli bir faktörlerden biri HLA-B27 ve subtipleri dağılımıdır. HLA-B27 geni sıklığı değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir. AS görülme sıklığı toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile koreledir. HLA-B27 geni pozitifliği Amerika, Avrupa ve Çin'deki AS hastalarında yaklaşık %95 oranında pozitif, sağlıklı bireylerde ise HLA-B27 prevalansı Amerika'da %3-8 arasında, Avrupa'da %9 ve Çin'de %8 olarak bulunmuştur (26). AS hastalarının birinci derece akrabalarında HLA-B27 prevalansı % 10-20 olarak bulunmuştur Yanı sıra inflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif Kolit ve Crohn) ile AS'nin güçlü bir birliktelik gösterdiği, AS ve inflamatuvar barsak hastalıklarının her ikisi de bulunan hastaların % 50-75'inde HLA-B27 geninin pozitif olduğu saptanmıştır (21).

AS, erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görüldüğü ve cinsiyete göre klinik değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (27, 28). Erkeklerde spinal ve pelvik, daha nadir olarak göğüs duvarı, kalça, omuz ve ayak eklemlerinde tutulum gözlenir. Kadınlarda ise dirsek, el ve ayak bilekleri, kalça ve pelvik tutulum ön plandayken, spinal tutulum daha nadir izlenmektedir.

Fransa'da yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit bulunurken, İzmir'de yapılan bir çalışmada erkekler kadınların 1,2 katı daha sık saptanmıştır (29, 30).

AS başlangıç yaşı adolesandan 35 yaşa kadar değişir, 28 yaşta pik yapar. Amerika ve Avrupa'da olguların % 15'inde juvenil başlangıç öyküsü vardır, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 40'a kadar varabilir. Pozitif aile öyküsü AS'li hastalarda % 15-20'dir (31). Hastaların %80'inde ilk semptom ortalama 30 yaşından önce, %5'den azında ise 45 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (32). Hastalığın başlangıç yaşı ile klinik bulgular arasında ilişki olduğu saptanmıştır (33). Juvenil başlangıçlı AS hastalarında periferik eklem tutulumu erişkin yaşta başlayanlara göre daha sık görülmektedir (34, 35).

2.4. Etyopatogenezi

AS hastalığının patogenezi tam olarak tespit edilememekle birlikte inflamatuvar sürecin olması, akut faz reaktanlarının artış göstermesi ve HLA-B27 ile AS arasındaki ilişki hastalık oluşumunda immün sistemin rol oynadığını düşündürmektedir (36). Kalkaneus başta olmak üzere AS'de etkilenen yapılar özellikle ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis) ve sakroiliak eklemlerin sinovyası olarak bilinmektedir. Bu inflamasyonu, kemik dokusu oluşumu ile iyileşme süreci takip eder. Erozyonun mikroskopik olarak görüldüğü bölgelerde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür. Sindesmofitler, annulus fibrozus ve çevresindeki ligamanların kemikleşmesi ile ortaya çıkmaktadır. AS'ye özgü bir bulgu olan yeni kemik köprüleri hastalığın geç döneminde disk aralığında görülmektedir. Bu köprülerin periferik ankiloz nedeni ile hareket kısıtlılığı ortaya çıkarması, end-plate ve subkondral kemikteki inflamasyon sonucu oluşabileceği düşünülmektedir (37). Yanı sıra sinoviyal proliferasyon, lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu ve Ig G, A, M salgılayan plazma hücrelerinin varlığı saptanmıştır. Hastalığın ileri dönemlerinde, entezis noktalarındaki inflamasyonun yerini yağ dejenerasyonu ve arkasından tamir sürecinde osteoblastik aktiviteyle kemiksel ankiloz gelişir (32). Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde görülmekte olup başlangıçtaki patolojik değişiklikler iliak kanatta olmaktadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik bulgular nadirdir, ancak ilerleyen dönemlerde eklem yüzeylerinde erozyon, eklem aralığında genişleme, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprü oluşumu izlenir. Aktif inflamasyon ileri dönemde kısmen daha azalmıştır (38). Radyografide şüpheli sakroiliit bulguları olan erken dönem olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile subkondral ödem saptanabilmektedir (39). Bu dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde sakroiliak biyopsi yapılmış, CD4+, CD8+ T hücreleri ve makrofajların varlığı saptanmıştır (40).

AS patogeneğinde bazı mikroorganizmaların inflamatuvar yanıtı tetikleyici ajan olabileceği düşünölmüşse de kesin bir bağlantı bulunamamıştır.

AS patogeneğinde Klebsiella pneumoniae'nin rolü tartışmalıdır (41). İnsanlarda uygulanan epidemiyolojik çalışmalarda genetik yatkınlığı olan bireylerde Salmonella ve Campylobacter gibi mikroorganizmaların eklem semptomları ve entezite yol açabildiği saptanmıştır. AS'li monozigot ikizler, sağlıklı ikizlerle karşılaştırıldığında; Klebsiella Pneumoniae, Streptococcus Pyogenes ve Candida Albicans'a karşı hücreselel hiperaktivite saptanmıştır (18, 40). Klebsiella pneumoniae patojeni, anti-Klebsiella antikorları kullanılarak kontrol grubu ile kıyaslandığında AS hastalarında yüksek titrede bulunmuştur (42).

Birçok çalışmada etyolojide AS prevalansı ile HLA-B27 geni pozitifliği arasında paralellik tespit edilmiş, HLA'daki allelik varyasyonların (farklı MHC genotiplerinin) henüz timusta T hücre reseptörleri oluşurken, otoreaktif T hücrelerine otoantijenik molekülleri sunarak otoimmüniteye zemin hazırladığı düşünölmekte, yanı sıra MHC dışı genetik faktörlerin de otoimmün hastalık gelişiminde rolü olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (43). Bunlar arasında bazı komplemanlar, Fas (CD95) ve Fas ligandı gibi apoptozda rol oynayan proteinleri ve bazı sitokinleri (TNF- α ve IL-10 gibi) kodlayan genlerdeki kalıtsal varyasyonlar ile henüz hangi genleri içerdiği bilinmeyen belirli otoimmünin hastalıklarla beraber kalıtım gösterdiği saptanmış gen lokusları sayılabilir (44, 45).

Majör Histocompatibly Complex (MHC) tüm omurgalılarda immünolojik ve immünolojik olmayan fonksiyonları yerine getiren bir takım gen gruplarından oluşmaktadır (46). İnsanlarda MHC gen bölgesi olarak kodlanan moleküler HLA (Human Leucocyte Antigen) olarak adlandırılır. 1979 yılında bu antijen ilk kez monoklonal antikorlarla gösterilmiştir. İnsanda MHC antijenlerini kodlayan gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bir gen bölgesidir. 1977 yılında HLA ile ilgili sınıflandırmalar Sınıf I-II-III şeklinde Klein tarafından yapılmış olup sınıf I bölgesindeki bu lokusta klasik antijenleri kodlayan HLA-A, B, C genleri bulunur (46).

HLA-B27, MHC sınıf 1 molekülünün HLA-B allelidir. MHC sınıf 1 molekülünün görevi CD8+ T lenfositlerdeki T hücre reseptörlerine antijenik peptitleri sunmaktır.

HLA-B27'nin de en az 31 alleli saptanmış bunlardan B2709, AS ile daha az ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle AS için zemin hazırlayıcı olmayan allel olarak adlandırılmıştır (6, 47, 48). AS için zemin hazırlayıcı allel B2705 olarak adlandırılmaktadır. P6 alfa adı verilen bu yapı değişikliği, peptidin yapısını da dramatik olarak değiştirir. Bu alışılmamış konfirmasyon sayesinde T lenfosit klonu peptidi sadece B2705'e bağılı iken tanıyabilir. Benzer moleküler değişiklikler farklı HLA-B27 subtiplerinde de görölmektedir. HLA-B27 homozigot taşıyan kişiler, heterozigot olanlara göre daha çok AS geliştirme riskine sahip oldukları saptanmıştır (49, 50).

Ankilozan Spondilit etyopatogeneğinde HLA-B27'nin rolü;

a) Artritojenik peptid hipotezi: Bu hipotez HLA-B27 sınırlı sitotoksik T hücrelerinin eklemlerde ve diğer etkilenmiş dokularda bulunan peptid veya peptidlere yanıt vermesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (51).

b) HLA-B27 homodimer formasyonu: HLA-B27 ağır zincirleri in vitro olarak ekstrasellüler α 1-domainlerinde sistein-67 rezidülerinden bağlanan disülfid bağımlı homodimerler oluşturabilirler. Bu homodimerler peptid bağlayabilir (51).

c) İntraselüler invazyon/öldürme farklılıkları: Artritojenik organizmaların intraselüller varlığı ReA'nın hücresel temeline esas oluşturabilir. Ancak sinovisitlerde bakterisidal yolların moleküler esası tam olarak çözülememiştir. HLA-B27 ilişkili sitokin cevap profilinin düzenlenmesi ReA patogeneğinde önemli olabilir (52, 53).

d) Otoantijen olarak HLA-B27: HLA-B27, CD4+ T hücrelerinde tespit edilebilir ve HLA sınıf 2 heterodimerlerince CD4+ T lenfositlere sunulabilir. HLA-B27 transgenik farelerde B27+ splenosit veya plazmid DNA kullanılarak B27'nin immünizasyonu sağlanabilir ve bu fareler anti B-27 sitotoksik T lenfosit oluşturmazlar. Bu şekilde immünize edilmiş hayvanların splenositleri invitro olarak Clamidy'a maruz bırakılması halinde HLA-B27+ hedefleri parçalayan sitotoksik T lenfositler üretilir; fakat kontrol HLA-B7, B-14, B-40, B-44 transfekte hedeflere karşı reaksiyon oluşturmaz. Bu da HLA-B27'nin tek başına veya değişik bir formunun hastalık gelişimini yönlendirebileceğini düşündürmektedir (54).

Ankilozan Spondilit ve HLA-B27 Dışındaki Genler: Çalışmalar HLA-B27 dışında AS gelişiminde rol oynayan başka genlerin de bulunduğunu tespit etmeye çalışmaktadır (55, 56). Tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), heat shock protein-70(HSP70), transporter associated with antigen processing-1 (TAP1) ve low-molecular-mass polypeptide-2 (LMP2), ERAP bu genlerden birkaçıdır (57-59).

2.5. Laboratuvar Bulguları:

AS için tanı koydurucu bir test yoktur. Laboratuvar bulguları spesifik olmayıp ya tanıyı desteklemeye ya da hastalık aktivitesinin takip edilmesine yardımcı olurlar (60). HLA-B27 sınıflandırma kriterlerinde yer alır ve hastalık aktivitesini göstermez. Hastalığın aktivitesini gözlemlemek için C-reaktif protein daha iyi bir gösterge olarak bilinmektedir (60).

Hastalığın aktif olduğu dönemlerde hastaların %50-70'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksek saptanmasına rağmen normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. Hastaların %75'inde artmış ESH veya CRP bildirilmiştir. Ancak klinik, hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir (61, 62). Periferik eklem tutulumu olanlarda akut faz yanıtı daha yüksektir. Hastalık süresince sitokinler nitrik oksit sentezini de arttırmaktadırlar (63). SpA grubunda yapılan bir araştırmada serum nitrat düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ile de korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (64).

Sitokinlerle ilgili SpA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, IL-6 seviyeleri ESH ile paralel bulunmuştur. IL-6 seviyesi periferik artriti olanlarda olmayanlara göre 5 kat yüksek, TGF-1 düzeyleri daha önceden bel ağrısı olduğu bilinen hastalarda olmayanlara göre 2 kat yüksek saptanmıştır. IL-10 düzeyleri yüksek olan 7 SpA'lı hastada IL-10 düzeyleri düşük SpA'lilere göre sabah tutukluğu süresinin daha uzun, vizüel ağrı skalasının (VAS) daha yüksek olduğu görülmüştür (65).

AS'li hastalarda serum IL-1, sIL-2R, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin hastalık aktiviteleri ile yapılan bir çalışmada IL-1 seviyesi artmamışken, sIL-2R, IL-6 ve TNF- α seviyeleri AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. IL-6 ve CRP arasında, ESH ve sIL-2R, IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır (3).

AS'de IL-6, TNF-, IL-1, IF- γ düzeylerini ve bunların hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada 69 AS, 43 RA ve 36 inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastanın sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır. AS'de inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre IL-6 ve TNF- α yüksek tespit edilmişken, IL-1 ve IF- γ normal sınırlarda saptanmıştır. Fakat RA'de IL-6, TNF- α ve IF- γ AS'den ve inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalardan yüksektir. AS'de yalnızca IL-6 ile hastalık aktivitesi (CRP, ESH, trombosit sayısına göre) ve şiddeti (spinal mobilitateye göre) arasında yakın bir korelasyon saptanmıştır. CD4+ T hücrelerince salgılanan ve TNF baskısı altındaki IF- γ 'nın bahsedilen diğer sitokinlerin aksine hastalığı aktif olanlarda azalmış serum seviyelerinde olduğu, tedavi ile serum düzeylerinde artış görüldüğü bilinmektedir (66). Hastalığın inflamasyon derecesi ile uyumlu olarak trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir. Hafif normokrom normositer anemi vakaların %15'inde görülebilir. Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Hastalık süresi ve aktivitesinden bağımsız alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir (33).

2.6. Klinik Özellikler

2.6.1. Kas iskelet sistemi tutulumu

Ankilozan spondilit sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve ilerleyen zamanlarda yer değiştiren gluteal ağrı olarak kendini gösterir (67, 68). Zaman içerisinde bu ağrı, çift taraflı ve sürekli bir karakter halini alır. Vertebraların tutulmasına bağlı olarak da sabah tutukluğu ve inflamatuvar tipte bel ağrısı (tablo 1) görülmeye başlar (65, 69).

Entezit AS'ye spesifik bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların eklem kapsüllerinin kemiğe tutunma yerindeki inflamasyonu ile karakterizedir (70). Entezit, omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemlerin yanı sıra kapsüler ve ligamentöz tutunma yerlerinde oluşup, ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığından sorumludur. Bu durum kronikleşerek sakroiliak eklemlerin füzyonuyla sonuçlanabilir (71). Entezitin omurga dışı en çok etkilediği bölgeler kalkaneusta plantar fasiya ve asil tendonunun tutunma yerleri olup, anlamlı topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini göstermektedir (72).

Entezitin göğüs kafesini tutmasıyla da anjina benzeri yakınmalar gelişebilir (65, 67, 73). Torasik vertebraların tutulumu, kostovertebral eklemlerin yanı sıra kostosternal ve manubriosternal eklemleri de kapsar. İnflamatuvar süreç öksürükle artan sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir. AS'nin erken dönemlerinde göğüs ekspansiyonunda hafif-orta düzeyde bir azalma saptanabilir (71). Aksiyel vertebra tutulumu ile son dönemlere doğru, eklemlerdeki ankiloz ve/veya ligamanlardaki kalsifikasyon sonucu tüm omurga hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir, ilerleyen zamanlarda karın öne doğru çıkar ve karın solunumu baslar. Son olarak boyun omurları da tutulur ve servikal hareketler kısıtlanır. Ortaya çıkan bu hareket kısıtlılıkları hastalığın tanısında ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemlidir (65, 67).

Sakroiliitin semptomları tipik olarak geç ergenlik döneminden, yaşamın üçüncü dekadına kadar gelişme gösterir. Hastaların üçte birinde omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu görülür. Kalça fleksiyon kontraktürü ve ilerlemiş kalça tutulumu hastalığın ilerlemesi sonucunda oluşan ciddi postural değişikliklerdir. Sıklıkla total kalça artroplastisi ile sonuçlanır (18, 37). Hastalığın çocukluk döneminde ortaya çıkan formu olan juvenil ankilozan spondilit de daha fazla kalça tutulumuna rastlanır ve bu hastalar total kalça artroplastisine daha fazla ihtiyaç duyarlar (74).

İnflamatuvar bel ağrısı SpA'ların ortak özelliklerinden biridir. SpA tanısı koymak için geliştirilen bazı sınıflama kriterleri vardır.

Tablo 2. 1. İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri (91)

ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterleri :

Başlangıcı 45 yaş altında, 3 ay veya daha fazla bel ve sırt ağrısı olan hastalarda aksiyel SpA için ASAS sınıflandırması

veya

***SpA bulguları:**

-inflamatuvar bel ve sırt ağrısı

***SpA bulguları:**

-inflamatuvar bel ve sırt ağrısı

-artrit

-entezit(topuk)

-üveit

-daktilit

-psöriazis

-Crohn/kolit

-NSAII iyi yanıt

-SpA aile öyküsü

-HLA-B27+

-CRP yüksekliği

****Görüntülemelerde sakroiliit:**

-SpA ile birlikte sakroiliitin MRG'de görüntülenmesi aktif inflamasyonu oldukça güçlü bir öneri getirir

-Modifiye NY kriterlerine göre kesin sakroiliit tanısı

Tablo 2. 2. 3 aydan fazla devam eden kronik bel ağrısında Berlin kriterleri (91)

1. 30 dakikanın üzerinde devam eden sabah tutukluğu
2. Egzersizle düzelme, istirahatle düzelmeme
3. Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma
4. Yer değiştiren kalça ağrısı

2/4 kriterin pozitif olması anlamlıdır.

Tablo 2. 3. İnflamatuvar bel ağrısı için Calin Kriterleri (91)

1. 40 yaşından önce başlaması
 2. 3 aydan uzun süren bel ağrısı
 3. Sinsi başlaması
 4. Sabah tutukluğu ile birlikte olması
 5. Egzersizle düzelme olması
- 5 kriterden 4'ünün pozitif olması anlamlıdır.

Tablo 2. 4. İnflamatuvar bel ağrısı için ASAS kriterleri (91)

1. 40 yaşından önce başlaması
 2. Sinsi başlaması
 3. Egzersizle düzelme olması
 4. İstirahatle düzelme olmaması
 5. Gece ağrısı (kalkınca düzelme olması)
- 5 kriterden 4'ünün olması anlamlıdır.

Periferik artrit AS kliniğinin bir parçası olabilir. Periferik eklem tutulumu hastaların yaklaşık yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşir. Özellikle alt ekstremitelerde oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artrit, erozyonun olmaması ve romatoid faktör negatifliği ile RA'dan ayrılır. Kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler tipik olarak tutulan yerlerdir.

Kalça ve omuz tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde olur. Kalçalarda ilerleyici fleksiyon deformitesi ve sonunda eklem harabiyeti gelişebilir. Kalçalardaki destrüktif değişiklikler yavaş ilerleyicidir, genellikle unilateraldir ve ankiloz gelişmeden önce femur başının belirgin deformitesi ile ilişkilidir. Omuzlarda, humerus başının superolateralinde eklem aralığında daralma, osteoporoz ve eroziv değişiklikler, sonunda da ankiloz olabilir. Kronik rotator kılıf yırtıkları da AS'li hastalarda görülebilir (65).

Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında çok nadirdir. Periferik artrit olmasa sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür (65,67). Ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulma görülmesi temporomandibüler eklemlerin de etkilendiğini ortaya koyar. Birçok çalışmada periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Osteoporoz (OP)' da AS'nin önemli bir bulgusu olabilir (37). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ortaya çıkmasına rağmen ossifikasyonlar nedeniyle osteoporozu tanımlamak zor olmaktadır. Kemik mineral kaybı AS'nin iyi bilinen bir komplikasyonu olmasına rağmen, patolojisi ve başlangıç zamanı hakkında tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Kemik mineral kaybının, immobilizasyon, inflamatuvar sitokinler, genetik faktörler ve kullanılan ilaçlar gibi multifaktöriyel nedenler sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (75).

2.6.2 İskelet Sistemi Dışı Sistemik Tutulumlar

Göz Tutulumu: AS'nin en sık görülen eklem dışı bulgusu akut anterior üveittir. HLA-B27 (+) hastalarda daha sık olarak görülmekle birlikte üveitin şiddeti ile artiküler hastalık arasında korelasyon saptanamamıştır (76). Üveit gelişme ihtimali periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir (77). Tek taraflı, ani başlangıçlı, belirgin kızarıklık, fotofobi ve ağrının eşlik ettiği göz inflamasyonu, non granülatöz, ön kamerada yoğun hücre, protein ve fibrinin olduğu, bazen hipopiyanın da eşlik ettiği tipik bir üveit tipidir. Her yeni atak farklı bir gözde gelişebilir ve tekrarlayıcı özelliğe sahiptir. Ataklar 4-6 hafta sürer, atak araları ise değişkendir (78). Bazı hastalarda üveit hastalığının ilk bulgusu olabilmektedir. Topikal steroidler ve sikloplejik/midriyatiklerdir tedavide ilk seçenektir. Şiddetli olgularda perioküler ve sistemik steroidler kullanılabilir. HLA-B27 pozitif olan bireylerde sülfasalazinin etkinliği gösterilmiştir. Eğer HLA-B27 pozitif üveite erken tanı konulup tedavi edilirse prognoz iyidir. Nadiren posterior üveit de görülebilir. Tedavi erken evrede olursa çoğu üveit 4-8 haftada sekelsiz iyileşir. Ancak geciken durumlarda posterior sineşiler ve glokom gelişme ihtimali vardır (76).

Kardiyovasküler Tutulum: Kardiyak tutulum klinik olarak sessizdir ve komplikasyonlar genellikle uzun yıllar içerisinde meydana gelir. Kardiyak tutulumun en sık bulguları; kapak disfonksiyonları (aort ve mitral kapak regurjitasyonu), aorttan aortit, ileti defektleri, kardiyomegali ve perikardittir. Hastalık süresi ve yaş arttıkça kapak disfonksiyonu ve

iletim bozukluğu görülme sıklığı onlarla ilişkili olarak artar. Aortik regurjitasyon AS hastalarının %2 ile 10'unda vardır. AS'li hastalarda ileti defektleri olarak atrioventriküler bloklar; ani kalp durmalarını içeren ve bradikardi/sinus nodu disfonksiyonuna bağlı geliştiği ileri sürülen aritmiler de rapor edilmiştir. Daha nadir olarak assendan aort anevrizması, amiloidoz, perikardit ve perikardiyal effüzyon görülebilir. Kardiyak tutulumu olan hastaların çoğunda HLA-B27 pozitifdir (79).

Pulmoner Tutulum: Pulmoner tutulum çok nadir ve asemptomatik olarak görülür. Kostovertebral, kostosternal eklemlerin inflamasyonu torasik omurganın ankilozu sonucu meydana gelir ve solunum fonksiyon kaybına yol açar. Fakat bu bozukluk solunum fonksiyon testine yansımaz. Kostovertebral eklem tutulumu nedeni ile göğüs ekspansiyonu azalsa bile artmış diyafragmatik solunum nedeni ile hastalar ventilasyon sorunu yaşamaz. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde hafif azalma, yani restriktif tipte bir kısıtlanma görülür, fakat alveolokapiller difüzyon etkilenmez (78, 80). Bilateral üst lob fibrozisi AS'nin en yaygın ve ilerleyen zamanlarda oluşan plevropulmoner bulgusudur. Çalışmalarda üst lob fibrozisi %1,3 ile %30 arasında değişmektedir. Apikal fibroze erkeklerde daha sık rastlanır. Asemptomatik bir klinik göstermesine rağmen sekonder süper enfeksiyon gelişmesi sonrasında hastalar semptomatik hale gelirler. Vakaların üçte birinde kavitasyon gelişir ve kavitelerde Aspergillus miçetoması oluşabilir. Hastalar öksürük, dispne ve bazen hemoptizi kliniği ile gelirler (79). Respiratuar şikâyet ve belirtileri bulunan ancak düz göğüs radyografileri normal olan hastalarda intertisyel akciğer hastalığını saptamak için Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) yardımcı olabilir. BT görüntüleme ile trakeobronkomegali, mediastinal lenfadenopati, bronşial duvar kalınlaşması ve bronşiolitis obliterans saptanabilir (79). Fibrotik hastalık ve sigara içimi de spontan pnömotoraks için risk faktörü olarak görülmektedir (81).

Böbrek Tutulumu: 1. Amiloidoz: Sekonder amiloidoz AS'deki en yaygın renal bulgudur. Sekonder amiloidoz nadir olup uzun süre devam eden aktif hastalığı olan hastaların %1 ile %3'ünde saptanmıştır. Hastalarda proteinüri vardır ve renal yetmezliğe doğru ilerleyebilir. AS'li hastalarda mortalitenin yaklaşık %12'sinden amiloidoz sorumlu bulunmuştur (82).

2. İmmünglobulin A Nefropatisi: AS'de en sık görülen glomerulonefrit formu IgA nefropatidir. Mikroskopik hematüri sıklığı %35'e yakındır ve bunların sadece %0,25-5'inde biyopsi ile IgA nefropatisi bildirilmiştir (83).

3. Analjezik Nefropatisi: Analjezikler prostoglandin sentezini inhibe ederek renal arterlerde vazokonstriksiyona yol açıp akut böbrek yetmezliği, tübülointertisyel nefrit ve renal

papiller nekroza neden olabilirler. Analjezik nefropatisine genellikle yaşlı hastalarda rastlanır (84).

Gastrointestinal Tutulum: İnflamatuvar barsak hastalığı(İBH) AS'li hastaların %5-10'unda görülebilirken %50-60'ında asemptomatik intestinal inflamasyon mevcuttur. Hastaların büyük çoğunluğunda Crohn Hastalığı gelişebilir (85).

Nörolojik Tutulum: Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Vertebra kırıkları travmaya bağlı olarak ankilozlu omurgadan kaynaklanır ve bu oran %15 civarındadır. Kırıklar genellikle servikal bölgede gelişir ve tetraplejiye neden olabilir. En yaygın kırık yerleri C5-C6 ve C6-C7 düzeyleridir. Lomber omurga kırıkları nadirdir. Servikotorasik ve torakolomber bileşkede ise stres kırıkları meydana gelebilir. Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2'sinde saptanır (86). Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gizli kırıklar tespit edilebilir. Araknoidite bağlı gelişen cauda equina sendromu uzun dönem hastalığa sahip olanlarda görülen nadir bir komplikasyondur. Hastalarda duyu kaybı ve motor fonksiyon kaybı yanında alt ekstremité güçsüzlüğü, refleks kaybı, impotans ve idrar-gaita inkontinansı gelişebilir.

Tanı BT ve MRG ile koyulur. Tedavi semptomatik ve gerekirse cerrahidir. Multipl skleroz (MS) ile AS arasında da artmış bir ilişki saptanmıştır (77).

2.7. Fizik Muayene Bulguları

AS'in tanı ve takibinde ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılması gereklidir. Patognomonik fizik muayene bulgusu yoktur. Spinal motilite ve/veya göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma tedavi altındaki hastalarda da hastalığın ilerleyişinin takibi için mutlaka rapor edilmelidir.

Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken noktalar:

- 1) Sakroiliak eklem muayenesi
- 2) Spinal mobilite ölçümleri (BASMI, EDASMI)
- 3) Entezis noktaları
- 4) Periferik eklem muayenesi
- 5) Postür

1)Sakroiliak Eklem Muayenesi:

Sakroiliak eklemleri değerlendirmek amacıyla sakroiliak ve pelvik kompresyon testlerinin yanı sıra Gaenslen ve Fabere testi de yapılabilir. Uygun klinik semptomların var olduğu durumlarda, spesifik olmayan testlerden iki ya da daha fazlasının pozitif olması 'aktif sakroiliit' varlığını düşündürür (85). Sakroiliak eklem duyarlılığını saptamak için sakroiliak kompresyon testi hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorlar üzerine, aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır. Hasta yüzükoyun yatarken sakrum üzerine basınç uygulandığında ağrı duyabilir. Sırtüstü yatarken bir kalça sabitleştirilip karşı koksofemoral eklem fleksiyon-abduksiyon-dış rotasyonyapmaya zorlanırken karşı sakroiliak eklem bölgesinde ağrı duyabilir (Fabere testi). Muayene masasının ayakucuna gluteal bölgeler gelecek şekilde sırtüstü yatan hastanın bir kalçası hiperfleksiyonda, diğeri ise hiperekstansiyonda olursa yine sakroiliak eklemden ağrı ortaya çıkabilir. Muayene masasının yan kenarına yakın yatan hastaya aynı taraf bacağı aşağı doğru uzatması söylenip bacak ekstansiyona zorlandığı zaman o taraf sakroiliak eklemden ağrı ortaya çıkabilir (Gaenslen testi) (87).

2)Spinal Mobilite Ölçümleri:

Spinal mobilitedeki azalmaya kemik ankilozdan ziyade, aksiyel iskeletin inflamasyonuna eşlik eden paravertebral kas hassasiyeti ve tutukluğunun yol açtığı düşünülmektedir (78). Omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstensiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde saptanan bir miktar kısıtlanma vardır. Normal lordozun erken kaybı inspeksiyonda oldukça kolay değerlendirilir. Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması hata oranını azaltır. Lomber mobilite, Schober testi, modifiye Schober testi, el yer mesafesi ve lateral fleksiyon testleri ile ölçülür (88).

Schober testinde hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine (Venüs noktaları) ve bunun 10 cm üzeri işaretlenir. Hasta dizlerini bükmeden maksimal fleksiyon yapar ve minimum 5cm'lik bir artış beklenir (6).

Modifiye Schober testi için posterior superior iliak çıkıntı (Venüs gamzeleri) hizasındaki 5. lumbal vertebranın spinöz çıkıntısının 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir. Hastanın dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi istenir, işaretlenen bu mesafede oluşan farkın tespit edilmesiyle ölçüm gerçekleştirilir. Modifiye Schober testinde; 5 cm'den az miktarda artış gözlenmesi spinal mobilitede azalma olduğu anlamına gelmektedir (89).

Dizler tam ekstansiyondayken hastanın, mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan 'el parmak zemin mesafesinin' (EPZ) ölçümü ile spinal mobilite değerlendirilebilir (78). Servikal tutulum genellikle geç dönemlerde ortaya çıkar, özellikle ekstansiyonu kısıtlar. Rotasyonun tutulması ile görüş alanı daralır. Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Lateral servikal fleksiyon tragus-akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür (88).

Kostosternal, kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumunu tespit etmek için göğüs genişlemesi ölçülür. Göğüs ekspansiyonundaki azalmayı değerlendirmek amacıyla 4. interkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek derin inspiyum ve

ekspiryum arasındaki fark belirlenir, Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte bu farkın 5 cm altında olması anlamlıdır (90). ‘Futbol topu karnı’ geç dönemde abdominal solunumun ön planda olması ile ortaya çıkar (78) .

Kalça tutulumunu değerlendirmek için intermalleoler mesafe ölçülür (88).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde lumbal lordoz düzleşir, torakal kifoz artar, tüm düzlemlerde spinal mobilité progresif olarak azalır ve postür bozuklukları ortaya çıkar. Zaman içerisinde kalça eklemleri de tutulursa fleksiyon kontraktürleri gelişir. Bu nedenle hastalar dik durmak için dizlerini hafif fleksiyona getirerek yürümeye başlarlar (85).

Spinal mobilité ölçümleri için 1994 yılında yeni indeksler tanımlanmıştır. Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) kullanılabilir (91). BASMI’de kullanılan ölçümler:

- 1) Servikal rotasyon
- 2) Tragus-duvar mesafesi
- 3) Lateral fleksiyon
- 4) Modifiye Schober
- 5) İntermalleolar mesafe

Tablo 2. 5. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) (91)

	0	1	2
	Hafif	Orta	Ağır
Lateral lomber fleksiyon (cm)	□ >10 cm	□ 5-10cm	□ <5 cm
Tragus-duvar mesafesi (cm)	□ <15cm	□ 15-30cm	□ >30cm
Modifiye lomber schober(cm)	□ >4 cm	□ 2-4 cm	□ <2 cm
Maksimal intermalleoler Mesafe(cm)	□ >100 cm	□ 70-100 cm	□ <70 cm
Servikal rotasyon (derece)	□ >70°	□ 20-70°	□ <20°

Diğer bir spinal mobilité skortlama sistemi ise Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (EDASMI)'dir. Bu ise 4 ölçümü içerir (92):

- 1) Servikal rotasyon
- 2) Göğüs genişlemesi
- 3) Lateral lomber fleksiyon
- 4) Kalça iç rotasyonu

Entezis: Entezitlerin muayenesinde iskial tuberositaslar, büyük trokanterler, spinöz prosesler, kostokondral ve manibriosternal bileşkeler, iliak kristalar, aşil tendonu ve plantar fasya palpe edilmelidir (33).

Periferik Eklem Tutulumu: Periferik eklem ağrısı ve tutukluluğu sinovit veya entezit bulgusu olabilir. Semptomatik eklemler ve entezis yerleri şişlik, hassasiyet ve hareket açısından muayene edilmelidir (93).

Postür: Yıllar geçtikçe tüm omurga hareketleri giderek kısıtlanır. Lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir ve karın öne doğru çıkar. Karın solunumu artar. İlerleyen zamanlarda boyun omurları tutulur ve hareketleri kısıtlanır.

Dik durabilmek için dizler ve kalça hafif fleksiyonda durmaya başlar. Hastalarda genellikle spinal deformite 10 yıl içinde gelişmeye başlar (93).

2.8. Radyolojik Görüntüleme

Konvansiyonel Radyografi: Aksiyel iskeletin konvansiyonel radyografisi pelvisin anterior-posterior (AP) grafisi ve üç spinal segmentin AP ve lateral görüntülerinden oluşur. AP pelvis grafisinin kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve düşük maliyetli olması nedeniyle tanıdaki yeri önemlidir. Erken dönemdeki duyarlılığı düşük olmasına karşın direkt grafiler her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olarak bilinir. SİE'lerin özel çekimleri oblik, Ferguson ve Barsony yöntemleridir. Oblik grafiler diğerlerinden daha iyi bir görüntü sağlar. Bunun için hasta

supin pozisyonda ve kalça fleksiyonda iken röntgen tüpünün başa doğru 15° açı verilerek çekilen grafiler ile eklem en iyi şekilde görüntülenebilir. Direkt grafilerde subkondral erozyonlar tipik olarak iliak yüzde ortaya çıkar ve yalancı bir genişleme saptanır. İlerleyen zamanlarda SİE açıklığında silinme ve kenarlarda bant tarzında skleroz görülür. Eklem aralığı ortadan kalkar, parsiyel sinositoz ve gerçek ankiloz oluşur (94).

AS'de hastalık süresi uzadıkça hastaların %80'den fazlasında omurga tutulumuna bağlı radyografik değişiklikler görülür. Spinal konvansiyonel radyografiler vertebra cisimlerindeki osteodistrofik ve osteoproliferatif lezyonların topluca görüntüsünü çizerken hastalığın gidişi konusunda da bilgi verebilir.

AS ile ilişkili spinal değişiklikler aktif (spondilit ve spondilodiskit), yapısal osteodestruktif (erozyonlar) ve yapısal hiperproliferatif (entesopati, vertebralarda kareleşme, disk kalsifikasyonu, sindesmofitler, kemik köprüleşmeleri ve vertebral ankiloz) olarak sınıflandırılabilir (94).

Ankiloz, vertebral kolonu stabilize eden anterior ve posterior ligamanların inflamasyonu sonucu oluşur. Erken dönemde vertebra korpuslarının köşelerinde düzensizlik ve erozyon meydana gelir. Bu görüntü köşelerin parlak görünmesine yol açar (Romanus belirtisi). Bu erozyon kısa süre içinde yeni oluşan kemik yapıları ile kapatılır ve korpusta "kare vertebra" denilen görünüm meydana gelir. Anulus fibrozisin kalsifikasyonu sonucu oluşan sindesmofitler, vertebralardaki diğer önemli değişikliklerden biridir. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması ve kıvrımlı bir görünüm alması sonucu "bambu kamışı" görünümü ortaya çıkar. Apofizer eklem değişiklikleri başlangıçta osteoporoz, daralma ve erozyonların varlığı tarzında iken daha sonra ankiloz gelişir, eklem açıklığı tümü ile kapanır (94).

Tanı kriterleri için sakroiliak eklem radyolojik klasifikasyonu gerekir (Tablo 2.6).

Tablo 2. 6. Sakroiliak Eklem Radyolojik Evreleme Klasifikasyonu(New York Klasifikasyonu)(95)

Grade 0: Normal
Grade 1: Şüpheli, erozyon + skleroz
Grade 2: Minimal sakroiliit, eklem aralığında daralma olmaksızın erozyon + sklerozla beraber hafif anormallik
Grade 3: Orta derecede sakroiliit. Eklem aralığında daralma + kısmi ankiloz +iliak veya

sakral skleroz ve erozyonlarla beraber orta derecede anormallik

Grade 4: Tam ankilozla beraber ciddi anormallik. Sakroiliak eklem tamamen kapanmıştır.

Radyolojik Skorlama Sistemi: Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI) ve Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS) AS’li hastaların pratikte ve klinik çalışmalarda spinal yapısal değişikliklerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleridir (91).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Spinal inflamasyon ilk olarak konvansiyonel radyografi ile değerlendirilir. AS’nin tipik radyografik özellikleri kare vertebra, parlak köşeler (Romanus lezyonu), spondilodiskitis (Anderson lezyonu), kısmi veya tam füzyonla birlikte olan sindesmofitlerdir.

MRG’nin yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması erken dönem inflamasyonu daha net değerlendirilmesini ve kemik iliği, kırık, entezis bölgeleri, bağlar ve sinoviyayı ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlar (96). Kemik dokuda inflamasyona bağlı ödem, yağlanma ve skleroz görülür. Bu süreç yeni kemik oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MRG, AS’de erken tanı ve aktivasyonunu saptamak için kullanılabilir (97). BT ve MRG aynı zamanda sakroiliak eklem sklerozunun progresyonunun takibinde de kullanılabilir (98).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Düz grafi normal olan MRG’nin kontrendike olduğu hastalar BT ile sakroiliit açısından değerlendirilebilirler. Yüksek gonadal radyasyon oranı nedeniyle rutin kullanımı önerilmez. Daha da önemlisi akut inflamatuvar değişiklikleri tespit etmede yetersizdir (99). BT ile erozyonlar gibi özellikle kronik değişiklikler saptanmaktadır. Sklerotik alanların saptanmasında BT, MRG’ye üstün değilken sindesmofit ve ankilozun saptanmasında MRG’den anlamlı olarak daha üstündür (98) .

Ultrasonografi(USG): AS’de özellikle periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (99).

2.9. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konur. Ailede benzer hastalık olması, inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluğu olan adölesan ve orta yaş grubunda AS tanısı mutlaka akla gelmelidir. Tanı konulmasının zor olduğu grup klinik bulguları uyan, radyografik bulguları olmayan, periferik artrit, entezitis gibi semptomların ön planda olduğu juvenil ya da kadın hasta grubudur. Bu hastalarda HLA-B27 yol gösterici olabilir (78). Karakteristik radyografik değişikliklerin olmadığı gruplarda undifferansiye spondiloartropati tanısı düşünülebilir. Birçok bel ağrısı antiinflamatuvar dozda NSAII kullanımı ile düzelse, ağrı ve sabah tutukluğunda belirgin düzelme spondiloartropatiyi akla getirmelidir.

Omurga ve sakroiliak eklemlerde karakteristik değişikliklerin varlığında AS kesin tanısı düşünülse de, birçok hastada radyografik değişiklikler semptomların başlamasından yıllar sonra ortaya çıkar. Bu hastalarda kronik inflamatuvar tipte bel ağrısı, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular AS'nin erken tanısına yardımcı olabilmektedir (95).

Tanı Kriterleri:

Tanı için 1961 Roma, 1966 NewYork ve 1984'de Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2. 7, Tablo 2.8,Tablo 2.9)(78).

Tablo 2. 7. Roma Tanı Kriterleri (80)

Klinik kriterler
1. Üç aydan daha uzun süre var olan ve istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
5. İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu
Radyolojik kriterler
Bilateral AS'ye özgü sakroiliak eklem değişiklikleri (sakroiliak eklemlerin bilateral osteoartritik değişiklikleri hariç)

Tablo 2. 8. Newyork Tanı Kriterleri (100)

TANI
1. Lomber omurganın her üç düzlemde anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon hareket kısıtlılığı 2. Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı 3. Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha az olması
Radyografi Evreleme
Normal:0, şüpheli:1, minimal sakroiliit:2, orta derecede sakroiliit:3, ankiloz:4
Kesin Ankilozan Spondilit
1. En az bir klinik kriterle birlikte evre 3-4 bilateral sakroiliit 2. Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroiliitle birlikte 1 klinik kriter veya 2. ve 3. klinik kriterler
Olası Ankilozan Spondilit
Hiçbir klinik kriter aranmaksızın evre3-4 bilateral sakroiliit

Tablo 2. 9. Modifiye New York Tanı Kriterleri (101)

TANI

1. En az üç aydır var olan egzersiz ile düzelen, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
Radyolojik Kriter: Bilateral evre 2, 3, 4 veya unilateral evre 3,4 sakroiliit
Evrelendirme;
Kesin AS: Radyolojik kriter ve en az bir klinik kriter
Olası AS: Üç klinik kriterin varlığı veya radyolojik kriterin klinik kriterleri karşılayan hiçbir semptom veya bulgu olmaksızın varlığı

Ankilozan Spondilit için ilk tanımlanan sınıflama Roma kriterleridir. 1963 yılında Roma Konferansı sırasında önerilmiş ve radyolojik kriterle beraber beş klinik kriterden birisinin varlığı ya da klinik kriterlerden dördünün varlığı AS tanısı için yeterli olarak değerlendirilmiştir (100). Bu kriterler 1966 yılında tasarlanmıştır (100). Klinik ve radyolojik kriterler önerilmiştir (Tablo 2. 8).

Bu kriterlerden evre 3 ya da 4 bilateral sakroiliit ile beraber bir klinik belirti taşıyorsa veya evre 2 bilateral ya da evre 3 veya 4 unilateral sakroiliit ile birlikte 1 klinik kriter ya da 2. ve 3. klinik kriterleri taşıyor ise kesin AS olarak sınıflandırılmıştır.

Daha önceki tanı kriterlerinin yeniden değerlendirilerek ağır kriterinin 1966 Roma kriterlerinde tariflendiği şekliyle olması gerektiği üzerinde görüş birliğine varılmış ve 1984 yılında Modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre radyolojik kriterle birlikte en az bir klinik kriterin varlığı “kesin AS”, üç klinik kriterin varlığı ya da klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterin tek başına varlığı “olası AS” olarak tanımlanmıştır (101).

Modifiye New York sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81’dir. Yine de bu kriterler duyarlı olmasına rağmen sınıflandırılamayan, hafif veya erken formları tanımda yeterli bulunmamaktadır (75).

2.10. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda bel ağrısı, sakroiliit ve entesopati yapan nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Reiter Sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak

hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artriti gibi seronegatif spondilartropatiler, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusella gibi enfeksiyöz sakroiliit nedenleri mutlaka ekarte edilmelidir. Hiperparatiroidi, skolyoz, parapleji ve sarkoidozun da sakroiliite neden olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (8).

RA AS'den genellikle küçük eklemleri simetrik olarak tutmasından ve sıklıkla romatoid faktör(RF) pozitifliği, antisiklik sitrüllenmiş protein(CCP) pozitifliği ve HLA-B27 negatifliğinden dolayı rahatlıkla ayırt edilebilir. Reaktif artrit ve psöriatik artrit de sakroiliak eklemleri tutabilir ve HLA-B27 (+) olabilir. Eklem dışı bulguların varlığı bu hastalıklarda önemlidir. İntestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyon öyküsü olan reaktif artrit, tipik psöriatik cilt ve tırnak değişiklikleri olan hastalarda ise psöriatik artrit akla gelir. İnflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte olan spondiloartropati AS'nin klinik spektrumunun bir parçası olabilir (102).

2.11. Prognoz

AS'nin klinik seyri değişken olmasına rağmen prognozu genel olarak oldukça iyi kabul edilmektedir. Hastalık hafif veya kendini sınırlayan bir seyir gösterdiği gibi yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir (103). Eklem dışı komplikasyonlarının olması, tedaviye başlandığı dönemde hastalığın şiddeti, tedavinin uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu önemlidir. Erken yaşta gelişen kalça tutulumu, servikal vertebralardaki ankiloz prognozu oldukça ağırlaştırmaktadır. Son yıllarda kalça protezinin erken yapılması, sakatlıkları engelleyebilmektedir. Geçmişte mortalite, radyoterapi ve amiloidoz komplikasyonlarının oranı yüksek iken; günümüzde AS'li hastalar normal popülasyona eşit yaşam süresine sahiptir. Ölüm nedenleri içinde spinal kırıklar, cerrahi, kalp-damar tutulumu, tedavi komplikasyonları veya inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisi ile ilgili problemler saptanabilir (65). Servikal travmalar quadripleji ile sonuçlanabilir. Erkeklerde prostatit sık rastlanır (104). Uzun dönemde aort yetmezliği ve kalp ileti sisteminde defektler ortaya çıkabilir (105).

Hastalık süresi uzadıkça işlevsel kısıtlılıklar artar. Radyografilere görülen yapısal değişiklikler fiziksel fonksiyon ve spinal mobilite ile doğrudan ilişkili değildir. Hastalığın ilk 10 yılı çok önemlidir. AS'li hastaların fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde meydana gelir. Hastalığın başlangıç döneminde olan bazı faktörlerin varlığı hastalığın olumsuz seyir göstereceğini belirtir. Bunlar; ESH'nin 30mm/saat'in üzerinde olması, kalça eklem tutulumu, NSAIİ'lerin etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlanma, daktilitis, oligoartrit ve başlama yaşının 16'dan küçük olması olarak saptanmıştır (106).

Başlangıçta bu faktörlerin hiçbiri yoksa hafif hastalık beklenmelidir (%92,5 sensitif, %78 spesifik). Eğer kalça eklemi tutulumu ya da 3 faktör mevcutsa şiddetli hastalık %50 sensitivite ile beklenebilir ve hafif hastalık beklentisi %97,5 spesifite ile ekarte edilebilir. Bu özelliklere sahip hastalar daha sık aralıklarla takip edilmeli ve daha agresif tedavi edilmelidir. Ekstraartiküler bulgular yine kötü prognozla ilişkilidir. Hem psöriazis hem de inflamatuvar barsak hastalığı varlığı ve başka bir çalışmada üveit varlığında prognoz kötü olarak düşünülmüştür (107). Sosyoekonomik durum da hastalık prognozu üzerinde etkilidir. Düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve yetersiz egzersiz de ve sigara kullanımı kötü prognozla ilişkilidir (108). Son dönemde yapılan bir çalışmada uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet, üveit, kalça tutulumu, sigara içilmesi ve sedef hastalığının varlığı kötü prognostik belirteçler olarak ele alınmıştır (109). Gebelik ve postpartum dönemde hastalık seyri değişkendir (110).

2.12. Değerlendirme ve İzlem

Hastalıkta aktivite ve fonksiyonel durumu belirlemede ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılmak üzere çeşitli değerlendirme indeksleri oluşturulmuştur.

Aktivite değerlendirmede yaygın olarak kullanılan indeks Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index:BASDAI)'dir (111). Hastaların fonksiyonel durumunu belirlemede kullanılan indeksler Bath AS Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index:BASFI) ve BathAS Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index:BASMI) olarak sayılabilir (112).

AS'de 3 farklı kategoride ölçüm yapılması önerilmektedir:

1. Semptomlar ve hastalık aktivitesi (hastalığın hasta üzerinde o andaki etkileri)
2. Yapısal hasar (hastalığın hasta üzerindeki geri dönüşümü olmayan etkileri)
3. Hastalık aktivitesi ve/veya hasar sonucu fiziksel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (113).

AS değerlendirme: ASAS çalışma grubunun klinikte hasta izleminde kullanılmasını önerdiği parametreler tablo 2.10’da özetlenmiştir (113).



Tablo 2.10. ASAS Tarafından Kullanılması Önerilen Yöntemler

1. Fiziksel İşlev	BASFI
2. Spinal Ağrı	VAS: omurgada geçen hafta gece ağrısı, VAS: omurgada son bir haftada AS’ye bağlı spinal ağrı
3. Spinal Mobilite	Göğüs ekspansiyonu ve modifiye Schober ve oksiput -duvar uzaklığı ve (lateral spinal fleksiyon veya BASMI)
4. Hastanın global değerlendirilmesi	VAS: geçen hafta
5. Tutukluk	Sabah tutukluğu süresi, omurga, geçen hafta
6. Periferik eklemler ve entezitler	Şiş eklem sayısı (44 ekleme göre); geçerliliği gösterilmiş entezis indeksi
7. Akut faz reaktanları	ESH
8. Omurga radyografileri	Lomber ön-arka ve yan, servikal yan ve SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
9. Kalça radyografileri	SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi

2.13. Tedavi

Kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olan AS'nin henüz kesin bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanmakta olan tedavilerin en önemli amacı eklem ağrısının ve katılığının giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesinden ibarettir. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutar ve ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

AS tedavisi çeşitli faktörlere göre belirlenmelidir:

1. Hastalığın mevcut belirtileri (aksiyel, periferik, entezal, ekstra-artiküler semptomlar ve belirtiler)
2. Mevcut semptomların seviyesi, klinik bulguları ve prognoz göstergeleri
 - a) Hastalık aktivitesi/inflamasyon
 - b) Ağrı
 - c) Fonksiyon, disabilite, engellilik
 - d) Yapısal hasar, kalça tutulumu, omurga deformiteleri
3. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, birlikte bulunan hastalık, birlikte kullanılan ilaçlar)
4. Hastanın istekleri ve beklentileri (114).

Nonfarmakolojik Tedavi:

Fizik tedavi ve egzersiz programları tedavi planının temel öğelerinden birisi olmaya devam etmektedir. Egzersiz programı postural eğitimi içerecek şekilde düzenlenmeli, spinal ekstansiyon, derin solunum egzersizleri, spinal mobilite, dik postür ve göğüs ekspansiyonunu artırmaya yönelik olmalıdır (114).

Farmakolojik Tedavi:

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ): AS'li hastalarda NSAİİ oldukça faydalıdır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak belirlenmiştir. Hastalık semptomlarını iyileştirirler. Bu ilaçlara cevapsızlık kötü prognozu gösterir. İndometazin diğer NSAİİ'lardan daha etkili olabilir, fakat bu tam olarak ispatlanmamıştır. Hastalık progresyonunu etkilemezler. Sadece hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD) hastalık progresyonunu azaltabilir. NSAİİ tam antiinflamatuvar dozda verilmelidir. Devamlı tedavi sonucunda AS'de radyolojik progresyonda azalma saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir (107).

Kortikosteroidler (KS): Hastalık sürecini etkilememekle birlikte sistemik KS'ler kısa süreli semptom kontrolünde kullanılabilirler. Lokal steroid enjeksiyonu sakroiliit, periferik entezit ve artritte kullanılabilir (114).

Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD):

Sülfasalazin (SSZ): AS'nin tedavisinde kullanılan DMARD'lara yönelik üç derleme, bir uzlaşma raporu ve iki sistematik derleme yayınlanmış ve bunların tedavi etkinlikleri değerlendirilmiştir. AS üzerinde yayınlarda en çok çalışılan DMARD olan SSZ'in sınırlı bir tedavi etkinliği olduğu saptanmıştır.

2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artritli olan hastalarda kullanılabileceği önerilmektedir (114).

Mesalazin: 1.5g/gün uygulamasını takiben klinik ve laboratuvar değerlendirmelerde özellikle inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği AS'de faydalı olduğu saptanmıştır (115).

Metotreksat (MTX): Ankilozan spondilitte MTX kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda aksiyel iskelete etkisinin olmadığı; periferik eklem hastalığında ise etkisi konusunda yeterli kanıt olmadığı saptanmıştır (116).

Leflunomid (LFN): AS'de LFN aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artritli hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmamıştır (117).

Altın Tuzları, Antimalaryal İlaçlar, Azatiyopirin: Altın tuzları ve antimalaryal ilaçların etkinliği ispatlanamamıştır. Azatiyopirin tedavisi ile kısıtlı etkinlik gösterilmiş, ancak yan etkilerin özellikle myelosupresyonun sık olması nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır (118).

Pamidronat: Hastalık esnasında görülen osteoporozun yanı sıra AS’de hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkinliğinin olduğu ifade edilmektedir. Hastalık aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır (119).

Talidomid: Yan etkilerinden dolayı yakın takip gerektirmektedir (sedasyon, nöropati ve teratojenik etki). Ekonomik problemler nedeniyle TNF blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmektedir (120).

TNF-alfa blokerleri: TNF-alfa, SpA’lardaki inflamatuvar olayların gelişmesinde önemli bir sitokindir. Birçok açık ve kontrollü çalışmada, çoğu AS’li yaklaşık 300 kadar SpA’lı hastaya etanercept ve infliksimab verilmiştir. Çoğu infliksimab ile yapılan bu çalışmalarda her iki ajan da hastalık aktivitesi, fonksiyon ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etki göstermiştir. TNF tedavisiyle sağlanan yararın ancak tedavinin devamıyla mümkün olduğu çalışmalardan anlaşılmıştır (121). AS tedavisinde kullanılan ilk ilaç kimerik monoklonal IgG1 antikoru olan **infliksimab**’dır. Rekombinan 75-kDa TNF reseptör IgG1 füzyon proteini olan **etanercept**’in ikinci ilaç olarak faydalı olduğu saptanmıştır.

Üçüncü ilaç, **adalimumab** ise TNF-alfaya karşı bir humanize monoklonal antikor olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda TNF-alfaya karşı oluşturulan antikorların ilk kullanımdan sonra hastaların şikayetlerinde büyük oranda düzelme sağladığı belirtilmiş ve MR bulgularının da bu düzelmeyi saptadığı kaydedilmiştir (122). Pahalı ve yan etkileri olan bir tedavidir. En korkulan yan etkileri M. Tuberculosis ve diğer enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmalarıdır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada, 2016-2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Romatoloji polikliniğine başvuran modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almış ve en az 10 yıllık hastalık öyküsü olan 140 hasta (89 erkek, 51 kadın) çalışmaya dahil edildi. 2 kadın hasta takiplerde exitus olduğundan çalışmadan çıkarıldı. 92 hastanın periferik kan örneklerinden izole edilen DNA'larından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarında HLA-B27 subgrup tiplemesi yapıldı. Çalışma için S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2016-040) onayı alındı. Çalışmada kullanılan malzemeler için Pfizer PFE ilaçları LTD ŞTİ desteği alındı.

Çalışma grubundaki hastaların klinik olarak değerlendirilmeleri, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Romatoloji öğretim üyesi Doç. Dr. İlhan Sezer ve asistan Dr. Fidan Tuncer tarafından, radyolojik değerlendirmeleri SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Başasistanı Dr. Meral Bilgilişoy Filiz tarafından yapıldı.

AS tanısı, hastaların şikayetleri, fizik muayene bulguları, radyolojik veriler ve biyokimyasal test sonuçları kullanılarak Modifiye New York kriterlerine göre konulmuştur. AS hastaları için bilgilendirme dosyaları oluşturulmuş olup, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, öğrenim durumu, fizik muayene bulguları, özgeçmiş, alışkanlıklar (sigara, alkol, drug kullanımı) komorbid hastalıklar, laboratuvar bulguları ile ilgili bilgiler dosyalarına kaydedildi. Hastalık başlangıç yaşı ≤ 40 olan hastalar erken, >40 olanlar ise geç başlangıçlı olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olmak
2. En az 10 yıllık hastalık öyküsü olması
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. AS dışında herhangi bir inflamatuvar artriti olması
2. Malignite öyküsü
3. Aktif enfeksiyonu olan hastalar

4.Kadın hastalar için gebelik ve emzirme durumu

Hastaların fonksiyonel durumunu, hastalık aktivitesini ve yaşam kalitesini değerlendirmek için hastalara Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi indeksi (BASDAI), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite skoru-CRP (ASDAS-CRP) ve Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi (ASQoL) ölçekleri uygulandı. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi (BASMI) spinal mobilitayı değerlendirmek için kullanıldı. Entezit skoru için Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) kullanıldı. Radyolojik değerlendirmede Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (mSASSS) ve Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI) skorlaması kullanıldı. NSAID yanıtı hastaya sorularak kaydedildi. CRP (mg/L) 0-5 normal, ürik asit (mg/dl) 6mg/dl ye kadar normal, ESH (mm/saat) yaş ve cinsiyete göre hesaplanarak kaydedildi.

3.2. Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi

BASFI: Hastaların fonksiyonel aktiviteleri; BASFI ile değerlendirildi. Bu indeks günlük aktiviteler ile ilgili 8 madde ve hastanın günlük yaşamındaki becerileri ile ilgili 2 madde içermektedir. Her madde 10cm VAS (Vizüel analog skala) üzerinden değerlendirildi.

Yanıtlar 0=kolay, 10=mümkün değil arasında değişmektedir. Hastalardan geçen hafta boyunca işleri yaparken ne derece zorlandığını düşünerek çizgi üzerinde işaretlemesi istendi. 10 sorunun toplamının ortalaması total BASFI skorunu verdi. Total skor 0-10 arasındaydı.

3.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

BASDAI: BASDAI, hastalık aktivitesi ile ilgili 6 sorudan oluşmaktadır. Sorular; halsizlik/yorgunluk, spinal ağrı (boyun, sırt, bel ve kalça), periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşmaktadır. Sonuncu soru sabah tutukluğunun kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi şeklindedir. Hastaların geçen haftaki durumlarını düşünerek soruları cevaplamaları istendi. İlk 5 sorunun 10cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretlenmesi istendi. Başlangıç ve bitişinde sırasıyla "yok-çok şiddetli" kelimeleri yer almaktaydı. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor sağlandı. Böylece her semptomu eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu.

Ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi (0-10). BASDAI skoru 0-3 hafif hastalık aktivitesi, 3.1-5 orta hastalık aktivitesi, 5.1-7 şiddetli hastalık aktivitesi ve 7.1-10 çok şiddetli hastalık aktivitesi olarak kaydedildi (123).

ASDAS: Hastalık aktivasyonunu değerlendirmede BASDAI'nin yanısıra 2009 yılında ASDAS geliştirilmiştir. ASDAS değerlendirmesi; BASDAI'nin ikinci, üçüncü, altıncı soruları (spinal ağrı, periferik eklem ağrısı/şişliği, sabah tutukluğunun süresi), hastanın kendisini genel değerlendirmesi ve akut faz reaktanlarından CRP veya ESH değerlerinden oluşmaktadır. Hesaplama CRP mg/dl ve ESH mm/s cinsinden değerlendirilmiştir. VAS üzerindeki puanlar ile beraber CRP veya ESH değerleri ASDAS formülü içerisinde hesaplanmaktadır. Bizim çalışmamızda ASDAS-CRP kullanılmıştır. Sonuçlar şöyle değerlendirilmiştir; >3,5 çok yüksek hastalık aktivitesi, 2,1-3,5 arası yüksek hastalık aktivitesi, 2,1-1,3 arası orta derecede hastalık aktivitesi, <1,3 inaktif hastalık durumudur. Aynı zamanda tedavi takibinde de kullanılabilen ASDAS-CRP/ESH değerinde 1,1 den fazla düzelme olması klinik olarak önemli düzeyde iyileşme, 2 den fazla düzelme olması major iyileşme olarak değerlendirilmektedir (124).

3.4. Spinal Mobilitenin Değerlendirilmesi

BASMI: BASMI AS'li hastalarda spinal mobilitenin değerlendirmesini kapsayan kombine bir indekstir. Değerlendirmeler lateral lomber fleksiyon, tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, intermalleoler mesafe ve servikal rotasyonu içerir. Bu ölçümler aksiyel durumu yansıtmada klinik olarak kullanışlı ve güvenilir bulunmuştur. Her bir ölçüm 0=hafif hastalık, 1=orta hastalık, 2=ciddi hastalık şeklinde değerlendirildi. Beş ölçümün puanları toplanıp bulunan metroloji indeksinde toplam skor aralığı 0-10 arasında idi. Modifiye schober testi için her iki superior iliak spine arasındaki hayali çizgide bir nokta işaretlendi. Bu noktadan 10cm yukarı ve 5cm aşağısı işaretlendi. Daha sonra hastaya maksimum antefleksiyon yaptırıldı. Hasta bu pozisyondayken modifiye schober için 15cm'lik mesafe ölçüldü ve iki ölçüm arasındaki farklar hesaplanarak kaydedildi. Yine maksimum antefleksiyon pozisyondayken el-yer mesafesi ölçüldü. Lateral spinal fleksiyon ölçümü için hasta ayakta ve dizler tam ekstansiyondayken hastanın sağ ve sol orta parmak ucu zemin arası ölçüldü, daha sonra sağ ve sola tam lateral fleksiyondayken bu aralık tekrar ölçüldü. Aradaki fark kaydedildi. İntermalleoler mesafe için hasta supin pozisyondayken yatarken kalçalardan olabildiğince abduksiyon yaptırıldı ve iç malleoller arası mesafe ölçüldü (125).

3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

ASQoL: ASQoL, AS'ye özgü yaşam kalitesi ölçeği olup iki şıklı (evet-hayır) cevaplar içeren, 18 sorudan oluşan bir ölçektir. Maksimum skor 18 olup, artmış skor olumsuz yanıtı göstermektedir. Tüm hastalara bu ölçek kullanıldı. Skorlar hesaplanıp kaydedildi (91).

3.6. Direk Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

mSASSS ve BASRI: Hastalara sakroiliak, pelvis grafisi, ön-arka ve lateral lumbosakral, lateral servikal grafileri çekildi. Radyolojik skortlama, mSASSS ve BASRI 'ye göre yapıldı. Radyolojik skorlar aynı hekim tarafından değerlendirildi. Bazı hastalar rastgele farklı bir zaman diliminde gözlemci içi güvenilirlik için yeniden değerlendirildi. Radyolojik kalça tutulumunu tanımlamada BASRI-kalça indeksi kullanıldı. 2 ve üzerindeki skorlar kalça tutulumu olarak tanımlandı ve kaydedildi.

m-SASSS, servikalde C2-T1, lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edildi. Skor 0-72 arasında değişmektedir (91).

Lateral servikal omurganın, anterior ve lateral lomber omurganın ve sakroiliak eklemin skorlanmasıyla BASRI (vertebra), kalça skorunun da eklenmesiyle BASRI (total) skorları elde edilir. Her bölge 0-4 arasında skorlanır (0= normal, 1= şüpheli, 2=minimal, 3= orta, 4= şiddetli). BASRI (vertebra) skoru 0-12 arasında değişir. Minimum skor, modifiye New York kriterlerini dolduran bir hasta için en az 2 olmalıdır. BASRI (total) skoru 0-16 arasında değişir. BASRI, 2 yıllık dönemde değişikliklere sensitiftir, basit, kolay uygulanabilir bir indekstir (126).

BASRI-v: (Toplam skor: 2-12)

1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:

- 0. Normal
- 1. Şüpheli değişiklikler
- 2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme
- 3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp
- 4. Tam ankiloz

2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:

- 0. Normal
- 1. Şüpheli
- 2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)
- 3. Orta (3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)
- 4. Şiddetli (L3 vertebrada füzyon)

4.BASRI-h: (Toplam skor: 0-4) Kalça eklemleri

- 0: Normal

1: Şüpheli

2: Hafif

3: Orta

4: Şiddetli

BASRI-t =4 skor toplamı (Toplam skor:2-16)

3.7. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kitler, kimyasallar ve sarf malzemeler çeşitli ticari firmalardan temin edilmiştir (Tablo 3. 1.).

Tablo 3. 1. Kullanılan kimyasallar ve ürün kodları

Kimyasal Malzeme	Şirket	Ürün kodu
Olerup PCR-SSP HLA B27 Master Mix-with out taq polimerase	OlerupSSP	5D3
Taq® DNA Polimeraz	Olerup SSP	Q67
DNA İzolasyon Kiti	Qiagen	628556
Agaroz	Applichem,katı, toz, beyaz	
Etidyum bromide	Serva, sıvı turuncu	
Microseal Film	Costar	6524
Lifecodes Nuclease-free water (20mL)	Lifecodes	757003
Eppendorf	1,5ml	
Tris baz (Tris-base) (C4H11NO3)	Applichem, A2264.1000	628075

3.8. Cihazlar

Tablo 3. 2. Çalışmada kullanılan araçlar, gereçler ve sarf malzemeler

Cihazlar	Marka
----------	-------

Buzdolabı	Beko, Türkiye
Derin dondurucu (-25)	Beko, Türkiye
DNA izolasyon cihazı	BioRobot®EZ1 adanced XL, Qiagen, Almanya
Manyetik karıştırıcı	Optosonic, 297400,type 10
Jel görüntüleme sistemi	Vilber lourmat, CN115
Otomatik pipet seti	Rainin; USA
Termocycle	Sensequest, ATQ; Almanya
Vorteks	Biosan, biovortex v1; Türkiye
Elektroforez güç kaynağı	Wealtec lab, elite 300
Sarf Malzemeler	
Çeşitli boyutlarda pipet uçları	Muhtelif firma
PCR tüpleri	Thermo Scientific, UK
Falkon Tüpler (50 ml)	Costar, USA
Microseal Film	Costar, 6524

3.9. Yöntemler

3.9.1. DNA İzolasyonu

Çalışmamızda, insan 6. kromozomunun üzerinde bulunan MHC geninin sınıf-I bölgesindeki HLA-B27 gen polimorfizmlerini (doku grupları) belirlemek amacıyla HLA-B27 pozitif AS hastalarından 3 ml periferik kan örnekleri alınarak QIAGEN EZ 1 DNA Blood Kit kullanılarak otomatize magnetik bead yöntemi ile her bir hasta ve kontrol örneğinden 200 uL DNA izolasyonu yapılmıştır.

3.9.2. HLA- B27 Alt Tiplerinin PCR-SSP Yöntemiyle Belirlenmesi

HLA-B27 alleli pozitif olan hastalar yüksek rezolusyonlu PCR-SSP çalışması ile reaksiyona tabi tutulup HLA-B27 alt tipleri belirlenmiştir. Çalışmamızda HLA-B27 alt gruplarının tespiti için Olerup, İsveç firmasından temin edilen 96 kuyucuklu PCR-SSP HLA-B27 kit kullanıldı. Bu sistemde her bir kuyucuk spesifik primerler emdirilmiş şekilde dizayn edilmiştir. Primerler, optimal PCR amplifikasyonuna göre dizayn edilmiştir. HLA-B27 alt gruplarının analizinde PCR-SSP yöntemiyle her örnek için son hacim 340 µl olacak şekilde aşağıdaki gibi hazırlandı.

Master miks (Olerup)	102 µl
Distile su	175.5 µl
Taq Polimeraz enzimi	2.5 µl
DNA (30 ng/µl), ...	60 µl

Hazırlanan master miksler vortekste karıştırıldı ve her bir hasta için 96 pleyttteki herbir kuyucuğa 10'ar µl paylaştırıldı. Tablo'da verilen PCR döngü programına uygun olarak amplifiye edildi.

Tablo 3. 3. HLA-B27 Alt tip Analizi için PCR döngüsü

Başlangıç denatürasyonu	94°C	2 dakika	10 döngü
Denatürasyon	94°C	10 saniye	
Annealing-extansiyon	65°C	1 dakika	
Denatürasyon	94°C	10 saniye	20 döngü
Annealing	61°C	50 saniye	
Extansiyon	72°C	30 saniye	
Hold	4°C	Süresiz	

Amplifiye edilen HLA-B27 PCR-SSP ürünlerinin elektroforezde yürütülmesi için 0.5X veya 1XTBE tamponlu %2'lik agaroz jel hazırlandı. Örnekler, her bir hasta için 48 kuyucuğa sahip jele yüklenerek 1X TBE'li tampon ortamında, 80V, 45A'de 30 dakika elektroforeze tabi tutuldu.

Sonuçların UV transilluminatörde değerlendirilmesinde her bir kuyucukta bulunan pozitif kontrollerin çalışıp çalışmadığı kontrol edilerek çift bant gösteren kuyucuklar pozitif

olarak değerlendirildi ve jel dökümantasyon ve görüntüleme sistemiyle fotoğraflanıp bilgisayara kaydedildi.

3.10. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 22.0 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan nicel verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla kategorili değişkenler arasındaki farklılıkları bulabilmek amacıyla Kruskal-Wallis Varyans Analizi uygulanmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare veya Fisher'in exact ki-kare testleri uygulanmıştır. Ayrıca bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 140 hasta (89 erkek, 51 kadın) dahil edildi. 2 kadın hasta takiplerde exitus olduğundan çalışmadan çıkarıldı. 138 hasta ile çalışma tamamlandı. 9 hastanın mSASSS,1 hastanın BASRI skorlaması, 8 hastanın da HLA-B27 alttıplemesi teknik nedenlerle yapılamadı.

Tablo 4. 1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	89	64.49
	Kadın	49	35.51
Başlangıç durumu	Erken	129	93.48
	Geç	9	6.52
Eğitim düzeyi	Okuma yazma yok	2	1.45
	İlköğretim	112	81.16
	Lise	18	13.04
	Üniversite	6	4.35
Sigara kullanımı	İçmiyor	83	60.14
	İçiyor	55	39.86
Diabetes Mellitus(DM)	Yok	126	91.3
	Var	12	8.7
Hipertansiyon(HT)	Yok	123	89.13
	Var	15	10.87
Periferik eklem tutulumu	Yok	107	77.54
	Var	31	22.46
Tutulan periferik eklem	Diz tutulumu	23	74.2
	Ayak bileği tutulumu	8	25.8
Anti-TNF kullanımı	Yok	57	41.3
	Var	81	58.7
Anti-TNF switch yapılma durumu	Switch yapılmayan+anti-TNF kullanmayan	121	87.68
	1 kez switch yapılmış	13	9.42
	2 kez switch yapılmış	4	2.9

Hastaların %64.49'u erkek, %35.51'i kadındı; %93.48'i erken, %6.52'si geç başlangıçlıydı. Eğitim düzeylerine bakıldığında %1.45'i okuma yazma bilmiyor, %81.12'si

ilköğretim mezunu, %13.04'ü lise mezunu, %4.35'i üniversite mezunuydu. Hastaların %60.14'ü sigara içmiyorken, %39.86'sı içiyordu (Tablo 4. 1).

Hastaların %8.7sinde DM, %10.87'sinde HT, %22.46'sında periferik eklem tutulumu vardı. Bunların % 74.20'sinde diz tutulumu, %25.80'inde ayak bileği tutulumu vardı. Hastaların %58.70'i anti-TNF kullanmaktaydı. %87.68'i switch yapılmamış ve anti-TNF kullanmayan hastalardı. Hastaların %9.42'sinde bir kez, %2.90'ında iki kez switch yapılmıştı (Tablo 4. 1).

Tablo 4. 2. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (devam)

		n	%
Aile Öyküsü	Yok	66	47.83
	Var	72	52.17
Üveit	Yok	113	81.88
	Var	25	18.12
Daktilit	Yok	137	99.28
	Var	1	0.72
Psöriazis	Yok	136	98.55
	Var	2	1.45
IBH	Yok	134	97.1
	Var	4	2.9
NSAID iyi yanıt	Yok	78	56.52
	Var	60	43.48
ESH(mm/s)	Normal	106	76.81
	Yüksek	32	23.19
CRP(mg/L)	Normal	73	52.9
	Yüksek	65	47.1
Ürik asit (mg/dl)	Normal	118	85.51
	Yüksek	20	14.49
HLA-B27	Negatif	38	27.54
	Pozitif	100	72.46
HLA-B27 alt tipi	HLA-B27+*	8	5.80
	HLA-B2702	41	29.71
	HLA-B2704	1	0.72
	HLA-B2705	49	35.51
	HLA-B2707	1	0.72

*HLA-B27+ ancak subtipleme yapılamayan

Hastaların %52.17'sinde aile öyküsü, % 18.12'sinde üveit öyküsü mevcuttu. Bir hastada daktilit, 2 hastada psöriazis, 4 hastada IBH vardı. Hastaların %43.48'inde NSAID iyi yanıt görülürken, %56.52'sinde iyi yanıt yoktu. Hastaların %23.19'unda ESH yüksekliği, %47.1'inde

CRP yüksekliği, %14.49’unda ürik asit yüksekliği vardı. Hastaların %72.46’sında HLA-B27 pozitif olup alt tiplerine bakıldığında; HLA-B2702 %29.71, HLA-B2704 %0.72, HLA-B2705 %35.51, HLA-B2707 %0.72 oranında idi (Tablo 4. 2)

Tablo 4.3. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (devam)

		N	%
Sağ sakroiliak	Normal	2	1.45
	Grade1	11	7.97
	Grade2	25	18.12
	Grade3	51	36.96
	Grade4	49	35.51
Sol sakroiliak	Normal	6	4.35
	Grade1	9	6.52
	Grade2	22	15.94
	Grade3	48	34.78
	Grade4	53	38.41
BASDAI derece*	Inaktif	66	47.83
	Orta derece	41	29.71
	Yüksek derece	22	15.94
	Çok yüksek	9	6.52
ASDAS-CRP derece**	Inaktif	19	13.77
	Orta derece	29	21.01
	Yüksek derece	60	43.48
	Çok yüksek	30	21.74
BASRI-h	Normal	10	7.25
	Grade1	46	33.33
	Grade2	46	33.33
	Grade3	19	13.77
	Grade4	17	12.32
Kalça tutulumu***	Yok	56	40.58
	Var	82	59.42

*BASDAI:0-3:inaktif, 3.1-5:orta, 5.1-7:şiddetli, 7.1-10:çok şiddetli,**ASDAS-CRP: 0-1.3:inaktif, 1.3-2.1:orta, 2.1-3.5:yüksek, >3.5:çok yüksek, BASRI-h:BASRI-kalça,***Kalça tutulumu: BASRI kalça grade 2 ve üstü

Sağ sakroiliak grafi değerlendirildiğinde %1.45’inde normal, %7.97’sinde grade 1, %18.12’sinde grade 2, %36.96’sında grade 3, %35.51’inde grade 4 idi. Sol sakroiliak grafi değerlendirildiğinde %4.35’inde normal, % 6.52’sinde grade 1, %15.94’ünde grade 2, %34.78’inde grade 3, %38.41’inde grade 4 idi (Tablo 4. 3).

BASDAI derecelerine bakıldığında %47.83'ü inaktif, %29.71'i orta derece, %15.94'ü yüksek derece, %6.52'si çok yüksek derece olduğu görüldü (Tablo 4. 3).

ASDAS-CRP değerlerine bakıldığında %13.77'si inaktif, %21.01'i orta derece, %43.48'i yüksek derece, %21.74'ü çok yüksek derece idi.

BASRI-h (kalça) değerlendirildiğinde %7.25'i normal, % 33.33'ü grade 1, %33.33'ü grade 2, %13.77'si grade 3, %12.32'si grade 4 idi. Hastaların %59.42'sinde kalça tutulumu vardı (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 4. Hastaların sürekli verilerinin tanımlayıcı istatistikleri

	N	Ortalama±s.s	Median(Min-Max)
Yaş (yıl)	138	45.11±10.42	44(26-70)
Semptom başlangıç süresi(yıl)	138	18.20±8.09	15(10-49)
Tanı konulalı geçen süre(yıl)	138	13.68±6.40	11(7-39)
Başlangıç yaşı	138	26.91±8.56	26(10-53)
Tanıda gecikme süresi(yıl)	138	4.49±4.78	3(0-27)
NSAID kullanım süresi(yıl)	138	8.04±6.36	7.5(0-30)
SSZ kullanım süresi(yıl)	138	4.80±5.32	3(0-30)
Anti-TNF kullanım süresi(yıl)	138	2.81±3.39	2(0-17)
ESH (mm/s)	138	21.36±17.22	15.5(2-90)
CRP (mg/L)	138	9.88±12.77	5(1-82)
BUN (mg/dl)	138	13.38±4.00	13(7-31)
Kreatinin (mg/dl)	138	0.85±0.17	0.83(0.5-2)
Ürik asit (mg/dl)	138	4.89±1.20	4.80(2-8)
BASMI	138	3.90±3.53	4(0-10)
BASFI	138	3.05±2.63	2.55(0-10)
BASDAI	138	3.45±2.15	3.20(0-9.20)
ASDAS	138	2.67±1.15	2.70(0.10-5.20)

MASES	138	0.64±1.45	0(0-9)
VAS	138	4.99±2.85	5(0-10)
ASQoL	138	8.11±5.97	8(0-18)
mSASSS skorları	129	22.34±20.63	13(0-72)
BASRI-v	137	6.67±2.92	6(0-12)
BASRI-t	137	8.53±3.62	8(0-16)
Sabah tutukluğu süresi(dk)	138	35.36±36.37	30(0-120)

Hastaların yaş ortalaması 45.11±10.42, hastalık başlangıç yaşı 26.91±8.56, tanıda gecikme süresi 4.49±4.78 yıldır. NSAID kullanım süresi ortalama 8.04±6.36, sülfosalazin 4.80±5.32, anti-TNF 2.81±3.39 yıldır. ESH ortalama 21.36±17.22 mm/s iken; CRP 9.88±12.77 mg/L idi (Tablo 4. 4).

Hastaların BASMI ortalaması 3.90±3.53, BASFI 3.05±2.63, BASDAI 3.45±2.15, ASDAS 2.67±1.15, MASES 0.64±1.45, VAS 4.99±2.85, ASQoL 8.11±5.97, mSASSS skorları 22.34±20.63, BASRI-v 6.67±2.92, BASRI-t 8.53±3.62 idi. Sabah tutukluğu ortalama 35.36±36.37 dakikaydı (Tablo 4. 4).

Tablo 4. 5. HLA-B27 pozitifliğine göre hastalık başlangıcı dağılımı ve ilişkisi

HLA-B27	Hastalık Başlangıcı (≤40y erken, >40y geç başlangıç)			
	Erken başlangıç n (%)	Geç başlangıç n (%)	Toplam	p
Negatif(-)	31(81.58)	7(18.42)	38	<0.001
Pozitif(+)	98(98)	2(2)	100	
Toplam	129	9	138	

HLA-B27 negatif hastaların %81.58'inde erken başlangıç, %18.42'sinde geç başlangıç görülürken, HLA-B27 pozitif hastaların %98'inde erken başlangıç görülmekteydi. HLA-B27 negatif hastalarda pozitif hastalara göre daha fazla geç başlangıç görülmekteydi (p<0.001) (Tablo 4. 5).

Tablo 4. 6. HLA-B27 tiplerine göre hastalık başlangıcı dağılımı

	Hastalık Başlangıcı		
	Erken başlangıç n (%)	Geç başlangıç n (%)	Toplam
HLA-B27 (-)	31(24.03)	7(77.77)	38
HLA-B27 (+)	98(71.01)	2(1.44)	100
HLA-B2702	41(31.79)	0(0)	41
HLA-B2704	1(0.77)	0(0)	1
HLA-B2705	47(36.44)	2(22.23)	49
HLA-B2707	1(0.77)	0(0)	1
Toplam	129(100)	9(100)	138

Hastalık başlangıç durumuna göre HLA-B27 alttiplerinin dağılımına bakıldığında; HLA-B2702, B2704 ve B2707 alttipi pozitif olan hastaların hepsi erken başlangıçlıyken, HLA-B2705 alttipinde 2 hasta geç başlangıçlıydı (Tablo 4. 6).

Tablo 4. 7. Hastalık başlangıcına göre sürekli değişkenlerin analizi

	Erken Başlangıçlı			Geç başlangıçlı		p*
	n	Ort±SS	Median(Min-Max)	N=9 Ort±SS	Median(Min-Max)	
Yaş (yıl)	129	44.16±10.01	43(26-70)	58.67±5.77	57(53-70)	<0.001

SBS(yıl)	129	18.50±8.21	16(10-49)	13.89±4.48	13(10-25)	0.061
BY	129	25.67±7.33	26(10-43)	44.78±3.46	44(41-53)	<0.001
TGS(yıl)	129	4.57±4.87	3 (0-27)	3.33±3.00	3(0-10)	0.609
NSAID kul süresi(yıl)	129	8.07±6.44	7(0-30)	7.56±5.29	8(1-15)	0.924
SSZ kul süresi(yıl)	129	4.92±5.42	3(0-30)	3.11±3.59	2(0-10)	0.292
Anti-TNF kul süre(yıl)	129	2.98±3.44	2(0-17)	0.44±1.01	0(0-3)	0.014
ESH (mm/s)	129	21.15±17.57	15(2-90)	24.44±11.42	19(14-44)	0.114
CRP (mg/L)	129	10.21±13.11	5(1-82)	5.22±3.90	4(1-13)	0.55
BUN (mg/dl)	129	13.32±4.02	13(7-31)	14.22±3.90	15(10-22)	0.441
Kreatinin (mg/dl)	129	0.86±0.17	0.83(0.5-2)	0.80±0.12	0.8(0.6-1)	0.283
Ürik asit (mg/dl)	129	4.95±1.18	4.8(2-8)	3.96±1.07	3.7(2.3-6.1)	0.014
BASMI	129	3.94±3.58	4(0-10)	3.33±2.87	4(0-8)	0.622
BASFI	129	3.02±2.65	2.5(0-10)	3.38±2.32	3.7(0-7.2)	0.55
BASDAI	129	3.42±2.18	3.2(0-9.2)	3.88±1.85	4.1(1.2-6.4)	0.432
ASDAS	129	2.66±1.17	2.7(0.1-5.2)	2.87±0.72	3.3(2-3.7)	0.532
MASES	129	0.67±1.49	0(0-9)	0.22±0.67	0(0-2)	0.399
VAS	129	4.91±2.89	5(0-10)	6.22±1.92	6(3-9)	0.165
ASQoL	129	8.04±6.02	8(0-18)	9.11±5.40	8(1-18)	0.613
mSASSS skorları	120	22.52±20.85	13(0-72)	20.00±18.30	10(1-47)	0.694
BASRI-v	128	6.67±2.88	6(0-12)	6.67±3.54	6(2-11)	0.955
BASRI-t	128	8.57±3.60	8(0-16)	7.89±4.08	7(2-13)	0.58
Sabah tutukluğu s(dk)	129	35.27±37.10	30(0-120)	36.67±25.00	30(0-60)	0.466

* Mann Whitney U. SBS: Semptom başlangıç süresi, BY: Başlangıç yaşı TGS: Tanıda gecikme süresi

Hastalık başlangıcına göre değerlendirme yapıldığında; erken başlangıçlı olan hastalarda yaş daha küçük, başlangıç yaşı daha erken, anti-TNF kullanım süresi daha uzun ve ürik asit düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4. 7).

Semptom başlangıç süresi, tanı konulalı geçen süre, tanıda gecikme süresi, NSAID ve sülfosalazin kullanım süreleri, BASMI, BASFI, BASDAI, ASDAS, MASES, VAS, ASQoL,

mSASSS, BASRI-v, BASRI-t ve sabah tutukluğu süreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4. 7).

Tablo 4. 8. HLA-B27 pozitifliğine göre sürekli değişkenlerin analizi

	HLA-B27 negatif			HLA-B27 pozitif			p*
	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	
Yaş	38	46.45±10.21	45.5(27-70)	100	44.60±10.50	44.00(26-70)	0.279
SBS	38	15.92±5.59	14.5(10-32)	100	19.06±8.73	16.5(10-49)	0.100
TKGS	38	12.05±4.74	10(7-27)	100	14.30±6.84	12(7-39)	0.158
Başlangıç yaşı	38	30.53±8.81	29(14-46)	100	25.54±8.09	23.5(10-53)	0.003
TGS	38	3.95±3.53	3.5(0-14)	100	4.70±5.17	3(0-27)	0.859
NSAID	38	7.76±4.54	8(0-20)	100	8.15±6.94	7(1-30)	0.639
SSZ	38	4.63±3.69	4.5(0-13)	100	4.87±5.84	3(0-30)	0.405
Anti-TNF	38	1.55±2.31	0(0-8)	100	3.29±3.61	2.5(0-17)	0.005
ESH(mm/s)	38	21.45±12.76	18(5-53)	100	21.33±18.70	15(2-90)	0.281
CRP(mg/L)	38	9.42±10.64	4(1-38)	100	10.06±13.54	5(1-82)	0.785
Ürik asit(mg/dl)	38	4.50±1.08	4.55(2-7.3)	100	5.04±1.22	4.95(2.4-8)	0.030
BASMI	38	3.08±3.24	3(0-10)	100	4.21±3.60	4(0-10)	0.070
BASFI	38	3.01±2.56	2.6(0-8.4)	100	3.06±2.67	2.55(0-10)	0.992
BASDAI	38	3.98±1.86	4.05(0-8.4)	100	3.24±2.23	3(0-9.2)	0.025
ASDAS	38	2.87±1.10	3(0.6-5.2)	100	2.59±1.17	2.6(0.1-5.2)	0.168
MASES	38	0.68±1.38	0(0-6)	100	0.63±1.48	0(0-9)	0.678
VAS	38	5.74±2.74	6(0-10)	100	4.71±2.85	5(0-10)	0.047

ASQoL	38	9.68±5.75	9(1-18)	100	7.51±5.97	8(0-18)	0.046
mSASSS	34	17.29±17.97	9(0-72)	95	24.15±21.30	16(0-72)	0.086
BASRI-v	38	5.37±3.06	5(0-11)	99	7.17±2.71	7(1-12)	0.001
BASRI-t	38	6.76±3.89	6.5(0-14)	99	9.20±3.29	9(2-16)	0.001
Sabah t süre(dk)	38	38.68±34.10	30(0-120)	100	34.10±37.28	30(0-120)	0.219

*Mann Whitney U. Semptom Başlangıç süresi(SBS), tanı konalı geçen süre (TKGS), tanıda gecikme süresi (TGS), SSZ, NSAID ve anti-TNF kullanım süreleri yıl, sabah tutukluğu süresi dakika

HLA-B27 pozitif hastalarda hastalığın başlangıç yaşı daha düşük ($p=0.003$), anti-TNF kullanım süresi daha uzun ($p=0.030$), BASDAI derecesi daha düşük ($p=0.025$), BASRI-v ve BASRI-t puanı daha yüksekti ($p=0.001$). VAS puanı ve ASQoL puanı HLA-B27 pozitif olanlarda daha düşüktü (sırasıyla $p=0.047$, $p=0.046$).

HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, semtom başlangıç süresi, tanı konulalı geçen süre, tanı gecikme süresi, NSAID kullanım süresi, SSZ kullanım süresi, ESH, CRP, BASMI, BASFI, ASDAS, MASES, mSASSS ve sabah tutukluğu süresi arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4. 8).

Tablo 4. 9. Cinsiyete göre sürekli değişkenlerin analizi

	Erkek			Kadın			p*
	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	
Yaş	89	43.19±10.48	43(26-70)	49	48.59±9.44	48(32-66)	0.002
SBS	89	18.11±7.76	15(10-49)	49	18.35±8.73	15(10-40)	0.803
TKGS	89	13.80±6.69	11(7-39)	49	13.47±5.88	11(7-30)	0.897
BY	89	25.08±7.97	23(10-45)	49	30.24±8.67	29(14-53)	0.001
TGS	89	4.26±4.95	3(0-27)	49	4.92±4.47	4(0-20)	0.139

NSAID	89	8.02±6.84	8(0-30)	49	8.08±5.42	7(1-20)	0.523
SSZ	89	4.98±5.98	3(0-30)	49	4.48±3.91	4(0-15)	0.700
Anti-TNF	89	2.75±3.13	2(0-13)	49	2.92±3.84	1(0-17)	0.862
ESH(mm/s)	89	17.91±13.47	13(2-67)	49	27.63±21.25	21(8-90)	0.001
CRP(mg/dl)	89	10.07±10.37	6(1-39)	49	9.55±16.37	4(1-82)	0.166
BUN(mg/dl)	89	13.94±4.20	13(8-31)	49	12.35±3.41	12(7-24)	0.033
Kreatinin(mg/dl)	89	0.92±0.17	0.90(0.7-2)	49	0.74±0.11	0.72(0.5-1.1)	0.001
Ürik asit(mg/dl)	89	5.27±1.13	5.1(2.9-8)	49	4.19±1.01	4.2(2-6.1)	0.000
BASMI	89	4.35±3.52	5(0-10)	49	3.08±3.44	2(0-10)	0.030
BASFI	89	2.97±2.71	2.5(0-10)	49	3.19±2.49	2.8(0-8.1)	0.466
BASDAI	89	3.17±2.14	3(0-9.2)	49	3.95±2.10	4.1(0-9.2)	0.041
ASDAS-CRP	89	2.59±1.18	2.6(0.1-5.2)	49	2.82±1.09	2.8(0.8-5.2)	0.301
MASES	89	0.37±1.00	0(0-6)	49	1.14±1.94	0(0-9)	0.006
VAS	89	4.58±2.95	5(0-10)	49	5.73±2.51	5(0-10)	0.030
ASQoL	89	6.84±5.84	6(0-18)	49	10.41±5.54	9(0-18)	0.001
mSASSS	84	25.60±21.87	19(0-72)	45	16.27±16.67	9(1-72)	0.024
BASRI-v	89	7.21±2.87	7(0-12)	48	5.67±2.76	6(0-12)	0.005
BASRI-t	89	9.31±3.54	9(0-16)	48	7.06±3.34	7(0-15)	0.001
Sabah tutukluğu s(dk)	89	32.02±36.56	30(0-120)	49	41.43±35.59	30(0-120)	0.045

* Mann Whitney U.SBS: Semtom başlangıç süresi, TKGS: Tanı konulalı geçen süre, BY: Başlangıç yaşı, TGS:Tanı gecikme süresi, NSAID SSZ ve anti-TNF kullanım süreleri yıl olarak,sabah tutukluğu süresi dakika olarak hesaplandı.

Kadın hastaların erkek hastalara göre yaşı ve hastalık başlangıç yaşı daha büyük ($p=0.002$ ve $p=0.001$, sırasıyla), ESH daha yüksek ($p=0.001$), BUN ve ürik asit değeri daha düşüktü ($p=0.033$, $p<0.001$, sırasıyla). Kadın hastalarda BASMI puanı daha düşük ($p=0.030$), BASDAI, MASES, VAS ve ASQoL puanı daha yüksekti ($p=0.041$, $p=0.006$, $p=0.030$ ve $p=0.001$, sırasıyla). mSASSS skoru, BASRI-t ve BASRI-v skorunun erkeklerde daha yüksek ($p=0.024$ ve $p=0.005$), sabah tutukluğu süresinin ise kadınlarda daha uzun olduğu saptandı ($p=0.045$). Kadın ve erkek hastalar arasında semptom başlangıç süresi, tanı konulalı geçen süre, tanıda gecikme süresi, NSAID, SSZ ve anti-TNF kullanım süreleri, CRP değeri, BASFI, ASDAS-CRP arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4. 9)

Tablo 4. 10. Cinsiyete göre klinik tutulumların ve HLA-B27'nin dağılımı

		Erkek n(%)	Kadın n(%)	P
HLA-B27	Pozitif	68(76.40)	32(65.31)	0.23
	Negatif	21(23.60)	17(34.69)	
	B2702	26(43.33)	15(50)	0.70
	B2705	34(56.67)	15(50)	
Periferik eklem tutulumu	Yok	66(74.16)	41(83.67)	0.200
	Var	23(25.84)	8(16.33)	
Kalça tutulumu	Yok	28(31.46)	28(57.14)	0.003
	Var	61(68.54)	21(42.86)	
Üveit	Yok	73(82.02)	40(81.63)	0.95
	Var	16(17.98)	9(18.37)	
Daktilit	Yok	88(98.88)	49(100)	-
	Var	1(1.12)	0(0)	
Psöriazis	Yok	87(97.75)	49(100)	-
	Var	2(2.25)	0(0)	
IBH	Yok	88(98.88)	46(93.88)	0.12*
	Var	1(1.12)	3(6.12)	

Ki-kare testi, *:Fisher exact testi , -:Analize uygun değil

Erkek hastaların %76.40'ı, kadınların %65.31'i HLA-B27(+) iken, erkeklerin %23.60'ı, kadınların %34.69'u HLA-B27(-)'ti. Kadınların %50'si HLA-B2702, %50'si HLA-B2705 iken erkeklerin %43.33'ü HLA-B2702, %56.67'si HLA-B2705 alttipinden idi ve aralarındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$). Periferik eklem tutulumu, erkeklerde %25.84 kadınlarda %16.33 oranındaydı ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.20$). Kalça tutulumu ise erkeklerin %68.54'ünde, kadınların %42.86'sında görülmekteydi ve anlamlı düzeyde erkeklerde daha yüksekti ($p=0.003$). Üveit erkeklerin %17.98'inde görülürken kadınların %18.37'sinde görülmekteydi ve bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Daktilit erkek hastalardan birinde, psöriazis ise ikisinde görüldü. IBH ise erkek hastaların birinde, kadın hastaların üçünde mevcuttu ve arasındaki fark anlamsızdı (Tablo 4. 10).

Tablo 4. 11. Kadın ve erkeklerde HLA-B27'ye göre kategorik değişkenlerin dağılımı

		Erkek			Kadın		
		B27 (-) n(%)	B27 (+) n(%)	p	B27 (-) n(%)	B27 (+) n(%)	P
PET	Yok	17(81)	49(72.1)	0.416	14(82.4)	27(84.4)	1*
	Var	4(19)	19(27.9)		3(17.6)	5(15.6)	
KT	Yok	9(42.9)	19(27.9)	0.198	10(58.8)	18(56.2)	0.862
	Var	12(57.1)	49(72.1)		7(41.2)	14(43.8)	
Üveit	Yok	18(85.7)	55 (80.9)	0.614	16(94.1)	24(75)	0.136*
	Var	3(14.3)	13(19.1)		1(5.9)	8(25)	
Daktilit	Yok	21(100)	67(98.5)	-	17(100)	32(100)	-
	Var	0(0)	1(1.5)		0(0)	0(0)	
Psöriazis	Yok	21(100)	66(97)	-	17(100)	32(100)	-
	Var	0(0)	2(3)		0(0)	0(0)	
IBH	Yok	21(100)	67(98.5)	-	16(94.1)	30(93.8)	-
	Var	0(0)	1(1.5)		1(5.9)	2(6.2)	

*Fisher exact, diğerleri Ki-kare testi.-:Analize uygun değil PET: Periferik eklem tutulumu, KT:Kalça tutulumu, IBH:İnflamatuvar barsak hastalığı

Erkeklerde periferik eklem tutulumu HLA-B27 negatif erkek hastaların %19'unda, B27 (+) erkek hastaların ise %27.90'unda vardı ve bu fark anlamlı değildi. Erkeklerde kalça tutulumu HLA-B27 (-) erkek hastaların %57'sinde, pozitif erkek hastaların ise %72.10'unda vardı ve bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Erkeklerde üveit HLA-B27 negatif erkek hastaların

%14.30'unda, pozitif erkek hastaların ise %19.10'unda vardı ve bu fark anlamlı değildi. Daktilit sadece HLA-B27 pozitif erkek hastalardan birinde vardı (Tablo 4. 11).

Psöriazis ise sadece HLA-B27 pozitif erkek hastalardan ikisinde, IBH ise HLA-B27 pozitif erkek hastalardan birinde görüldü. Kadınlarda periferik eklem tutulumu HLA-B27 negatif hastaların %17.6'sında pozitif hastaların %15.6'sında; kalça tutulumu HLA-B27 negatif hastaların %41.2'sinde pozitif hastaların %43.8'inde; üveit, HLA-B27 negatif hastaların %1'inde, HLA-B27 pozitif hastaların %25'inde görüldü ve aralarındaki bu farklar anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 4. 11).

Tablo 4.12. Kadınlarda HLA-B27 ekspresyonuna göre sürekli değişkenlerin analizi

	HLA-B27(-)			HLA-B27(+)			p*
	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	n	Ort±SS	Median(Min-Max)	
Yaş	17	46.52±9.34	44(33-65)	32	49.68±9.45	49.5(32-66)	0.298
SBS	17	14.70±5.20	14(10-32)	32	20.28±9.63	16.5(10-40)	0.049
TKGS	17	11.76±4.16	10(9-27)	32	14.37±6.48	12(7-30)	0.257
Başlangıç yaşı	17	31.82±9.15	29(14-46)	32	29.40±8.42	29(17-53)	0.283
TGS(yıl)	17	3.05±2.53	3(0-10)	32	5.9±4.96	4(0-20)	0.036
NSAID	17	7.05±4.36	5(0-13)	32	8.62±5.90	8(1-20)	0.429
SSZ	17	4.88±4.18	5(0-13)	32	4.26±3.81	3(0-15)	0.658
Anti-TNF	17	1.41±2.45	0(0-8)	32	3.71±4.22	3.5(0-17)	0.044
ESH(mm/s)	17	24.11±13.36	22(8-53)	32	29.5±24.42	19,5(8-90)	0.850
CRP(mg/L)	17	7.7±8.10	4(2-33)	32	10.53±19.44	3(1-82)	0.236
BUN(mg/dl)	17	12.64±3.01	12(8-20)	32	12.18±3.63	12(7-24)	0.569
Kreatinin(mg/dl)	17	0.76±0.13	0.8(0.6-1.1)	32	0.73±0.10	0.71(0.50-0.96)	0.558
Ürik asit(mg/dl)	17	4.17±1.19	4,2(2-6.10)	32	4.20±0.91	4.15(2.40-5.90)	0.992
Kalsiyum(mg/dl)	17	9.24±0.33	9.1(8.60-9.80)	32	9.30±0.38	9.3(8.70-10)	0.505
D vit(mg/dl)	17	19.17±9.44	19(7-42)	32	22.92±11.05	21.5(1-48)	0.144
BASMI	17	1.94±2.22	0(0-5)	32	3.68±3.83	2.5(0-10)	0.133
BASFI	17	3.41±2.60	3.1(0-8)	32	3.06±2.45	2.5(0-7.90)	0.614
BASDAI	17	4.27±2.07	4.2(1.20-8.40)	32	3.77±2.13	3.6(0-9.20)	0.366

ASDAS	17	3.02±1.03	3.3(1-5.20)	32	2.70±1.12	2.5(0.80-5.10)	0.303
MASES	17	0.82±1.33	0(0-3)	32	1.31±2.19	0(0-9)	0.612
VAS	17	6.17±2.85	7(0-10)	32	5.5±2.32	5(0-10)	0.274
ASQoL	17	10.7±6.23	9(1-18)	32	10.25±5.23	9.5(0-18)	0.899
mSASSS	15	10.73±9.60	8(1-31)	30	19.03±18.79	11(1-72)	0.151
BASRI-v	17	4.05±2.30	4(0-8)	31	6.54±2.61	6(1-12)	0.003
BASRI-t	17	5.17±3.06	6(0-10)	31	8.09±3.24	8(2-15)	0.006
Sabah t s(dk)	17	37.05±30.96	30(0-120)	32	43.75±38.07	30(0-120)	0.769

*Mann Whitney U testi. Anti-TNF, SSZ, NSAID kullanım süreleri ve semptom başlangıç süresi(SBS), tanıda gecikme süresi(TGS), tanı konulalı geçen süre(TKGS) yıl, sabah tutukluğu süresi dakika

Kadınlarda HLA-B27 pozitif ve negatifliğine göre sürekli verilerin analiz sonuçları tablo 4.12’de belirtilmiştir. Buna göre hastalık başlangıç yaşı, tanıda gecikme süresi, anti-TNF kullanma süresi HLA-B27 pozitiflerde negatiflere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Radyolojik skarlardan da BASRI-v ve BASRI-t, HLA-B27 pozitiflerde negatiflere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.003$, $p=0.006$, sırasıyla) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 13. Erkeklerde HLA-B27 ekspresyonuna göre sürekli değişkenlerin analizi

	HLA-B27(-)			HLA-B27(+)			p*
	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	
Yaş	21	46.38±11.07	47(27-70)	68	42.2±10.16	40(26-70)	0.106
SBS(yıl)	21	16.9±5.82	15(10-32)	68	18.48±8.27	16.5(10-49)	0.688
TKGS(yıl)	21	12.28±5.24	11(7-27)	68	14.26±7.04	12(7-39)	0.299
Başlangıç yaşı	21	29.47±8.58	29(16-45)	68	23.72±7.31	21(10-40)	0.011
TGS(yıl)	21	4.66±4.09	3(0-10)	68	4.13±5.2	2(0-27)	0.271
NSAID	21	8.33±4.7	9(0-20)	68	7.91±7.4	6(1-30)	0.274
SSZ	21	4.42±3.34	4(0-11)	68	5,14±6,59	2(0-30)	0.450
Anti-TNF	21	1.66±2.24	0(0-8)	68	3.08±3,3	2(0-13)	0.076
ESH(mm/s)	21	19.28±12.13	15(5-43)	68	17.48±13.91	13(2-67)	0.285
CRP(mg/L)	21	10.81±12.33	4(1-38)	68	9.83±9.77	6(1-39)	0.869
BUN(mg/dl)	21	14.33±3.66	15(8-22)	68	13.82±4.37	13(8-31)	0.306
Kreatinin(mg/dl)	21	0.87±0.10	0.86(0.7-1)	68	0.93±0.18	0.9(0.7-2)	0.216
Ürik asit(mg/dl)	21	4.76±0.91	4.8(3.4-7.3)	68	5.42±1.14	5.4(2.9-8)	0.017
Kalsiyum(mg/dl)	21	9.31±0.45	9.3(8.5-10.1)	68	9.4±0.42	9.5(8.1-10.2)	0.365
D vitamini(mg/dl)	21	21.28±17.13	19.7(4-87)	68	22.15±21.06	17.5(3-130)	0.888
BASMI	21	4±3.67	5(0-10)	68	4.45±3.49	5(0-10)	0.537
BASFI	21	2.67±2.54	2.1(0-8.4)	68	3.06±2.77	2.6(0-10)	0.626
BASDAI	21	3.74±1.68	3.8(0-6.2)	68	2.99±2.24	2.8(0-9.2)	0.048
ASDAS	21	2.74±1.15	2.5(0.6-4.8)	68	2.54±1.18	2.6(0.1-5.2)	0.514
MASES	21	0.57±1.43	0(0-6)	68	0.3±0.83	0(0-3)	0.514
VAS	21	5.38±2.65	6(0-10)	68	4.33±3.01	4.5(0-10)	0.132
ASQoL	21	8.85±5.37	10(1-18)	68	6.22±5.88	5(0-18)	0.041
mSASSS	19	22.47±21.35	11(0-72)	65	26.51±22.12	19(0-72)	0.448
BASRI-v	21	6.42±3.23	6(0-11)	68	7.45±2.72	7(2-12)	0.158
BASRI-t	21	8.04±4.06	7(0-14)	68	9.7±3.29	10(3-16)	0.101
Sabah t.(dk)	21	40±37.14	30(0-120)	68	29.55±36.30	17.5(0-120)	0.145

*Mann Whitney U testi

Anti-TNF, SSZ, NSAID kullanım süreleri ve semptom başlangıç süresi(SBS), tanıda gecikme süresi(TGS), tanı konulalı gecen süre(TKGS) yıl olarak, sabah tutukluğu süresi dakika olarak hesaplanmıştır.

Erkeklerde HLA-B27 pozitif ve negatifliğine göre sürekli verilerin analiz sonuçları tablo 4.13'te belirtilmiştir. Buna göre hastalık başlangıç yaşı HLA-B27 negatiflerde pozitiflere göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). BASDAI skoru HLA-B27 negatiflerde pozitiflere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.048$). Radyolojik skorlar HLA-B27 pozitif olanlarda negatiflere göre yüksek olmasına rağmen anlamlı fark gözlenmedi. Ürik asit düzeyleri HLA-B27 pozitif hastalarda negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.017$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Tanıda gecikme süresi ile radyolojik skorların korelasyonu

		mSASSS skorları	BASRI-v	BASRI-t
Tanıda gecikme süresi	r	0.109	0.152	0.126
	p	0.217	0.076	0.143
	n	129	137	137

Spearman korelasyon analizi

Tanıda gecikme süresi ile mSASSS, BASRI-v ve BASRI-t arasındaki bağlantı değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Aile öyküsü ve HLA-B27 ekspresyonunun dağılımı

	Aile öyküsü yok	Aile öyküsü var	
HLA-B27	n(%)	n(%)	p*
Negatif	25(65.8)	13(34.2)	0.009
Pozitif	41(41)	59(59)	

*Ki-kare testi.

HLA-B27 pozitif hastalarda negatif hastalara göre aile öyküsü anlamlı seviyede yüksekti ($p=0.009$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Aile öyküsü ve HLA-B27 alttiplerinin dağılımı

		Aile öyküsü yok n(%)	Aile öyküsü var n(%)
HLA-B27	Negatif	25(65.8)	13(34.2)
	Pozitif	41(41)	59(59)
	B2702	17(41.5)	24(58.5)
	B2704	1(100)	0(0)
	B2705	20(40.8)	29(59.2)
	B2707	1(100)	0(0)

HLA-B27 negatif hastaların %34.20'sinde aile öyküsü pozitifken, HLA-B27 pozitif hastaların %59'unda, B2702'lerin %58.50'sinde, B2705'lerin ise %59.20'sinde aile öyküsü vardı. B2704 ve B2707 alt tipleri sadece birer hastada gözlenmiş olup bu hastalarda aile öyküsüne rastlanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4. 17. Aile öyküsü olup olmamasına göre yaş ve radyolojik skorların durumu

	Aile öyküsü yok			Aile öyküsü var			p *
	n	Ort±SS	Median(Min-Max)	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	
Yaş	66	45.34±10.20	44.5(26-70)	72	44.88±10.66	43.5(27-70)	0.685
mSASSS	61	24.41±20.81	19(1-72)	68	20.49±20.44	11(0-72)	0.283
BASRI-v	65	6.56±3.2	6(0-12)	72	6.76±2.65	6(2-12)	0.859
BASRI-t	65	8.41±4.05	8(0-16)	72	8.62±3.2	8(2-15)	0.910

*:Mann Whitney U testi

Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında radyolojik bulgular olan mSASSS skorları, BASRI-v ve BASRI-t skorları ve yaş arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 4.17).

Tablo 4. 18. NSAID ve anti-TNF kullanım süreleri ile radyolojik skorların korelasyonu

		NSAID	Anti-TNF	mSASSS	BASRI v	BASRI t
NSAID	r		-0.191	0.120	0.110	0.089
	p		0.025	0.176	0.200	0.300
	n		138	129	137	137
Anti-TNF	r			0.122	0.153	0.176
	p			0.170	0.073	0.039
	n			129	137	137
mSASSS	r				0.907	0.869
	p				<0.001	<0.001
	n				129	129
BASRI-v	r					0.961

p						<0.001
n						137

Spearman korelasyon analizi.

NSAID ve anti-TNF kullanım süreleri yıl olarak hesaplanmıştır.

NSAID kullanım süresi ile mSASSS skorları, BASRI-v ve BASRI-t arasında anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Anti-TNF kullanım süresi ile mSASSS skorları ve BASRI-v arasında korelasyon görülmedi ($p>0.05$). BASRI-t ile ise 0.176 katsayılk düşük ancak anlamlı pozitif korelasyon vardı ($p=0.039$) (Tablo 4.18).

mSASSS skorları, BASRI-v ve BASRI-t skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon vardı ($p<0.001$) (Tablo 4.18).

Tablo 4. 19. HLA-B27 ekspresyonu ile Anti-TNF Switch yapılma durumunun dağılımı

HLA-B27	Anti-TNF switch yapılma durumu			
	Yapılmadı*n(%)	Yapıldı n(%)	Toplam	p
Negatif	36(94.7)	2(5.3)	38	0.120
Pozitif	85(85)	15(15)	100	
Toplam	121	17	138	

Ki-kare testi

*Anti-TNF switch yapılmayan + anti-TNF kullanmayan hastalar

HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda anti-TNF switch yapılması açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.120$) (Tablo 4.19).

Tablo 4. 20. HLA-B27 tiplerine göre anti-TNF switch yapılma durumunun dağılımı

	Anti-TNF switch yapılma durumu
--	--------------------------------

	Yapılmadı* n(%)	Yapıldı n(%)	Toplam
HLA-B27 (-)	36(94.7)	2(5.30)	38
HLA-B27 (+)	85(85)	15(15)	100
HLA-B2702	33(80.50)	8(19.50)	41
HLA-B2704	1(100)	0(0)	1
HLA-B2705	45(91.80)	4(8.20)	49
HLA-B2707	0(0)	1(100)	1
Toplam	121(100)	17(100)	138

*Anti-TNF switch yapılmayan+ anti-TNF kullanmayan hastalar

HLA-B27 negatif hastaların %5.30'unda anti-TNF switch yapılırken; HLA-B2702 pozitif hastaların %19.50'sinde, B2705 pozitif hastaların %8.20'sinde anti-TNF switch yapılmıştı. B2704 tipine sahip bir hasta bulunurken bu hastada anti-TNF switch yapılmadığı, B2707 tipinde bulunan bir hastada switch yapıldığı görüldü (Tablo 4.20).

Tablo 4. 21. Anti-TNF switch yapılan ve yapılmayan hastaların radyolojik skorları

	Anti-TNF switch yapılmadı *			Anti-TNF switch yapıldı			P
	N	Ort±SS	Median(Min-Max)	n	Ort±SS	Median(Min-Max)	
mSASSS	112	21.41±20.66	11.5(0-72)	17	28.47±19.88	25(3-70)	0.114
BASRI-v	120	6.49±2.93	6(0-12)	17	7.94±2.53	8(2-12)	0.036
BASRI-t	120	8.27±3.6	8(0-16)	17	10.29±3.31	10(2-15)	0.016

Mann Whitney U testi

*Anti-TNF switch yapılmadı+anti-TNF kullanmıyor

Anti-TNF switch yapılmayan+kullanmayan ve switch yapılan hastaların mSASSS skorları arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0.114) (Tablo 4.21).

Anti-TNF switch yapılmayan+kullanmayan ve switch yapılan hastaların, BASRI-v ve BASRI-t skorları değerlendirildiğinde ise anti-TNF switch yapılanlarda switch yapılmayan+kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 4.21).

Tablo 4. 22. Aile öyküsü ve bazı değişkenlerin ilişkisi

		Aile öyküsü yok n(%)	Aile öyküsü var n(%)	p*
Başlangıç	Erken	62(48.1)	67(51.9)	1
	Geç	4(44.4)	5(55.6)	
Eğitim düzeyi	OYY	2(100)	0(0)	0.14
	İÖ	56(50)	56(50)	
	Lise	5(27.8)	13(72.1)	
	Ünv	3(50)	3(50)	
Sigara	İçmiyor	42(50.6)	41(49.4)	0.423
	İçiyor	24(43.6)	31(56.4)	
Alkol	İçmiyor	62(48.4)	66(51.6)	0.60
	İçiyor	4(40)	6(60)	
DM	Yok	60(47.6)	66(52.4)	0.875
	Var	6(50)	6(50)	
HT	Yok	56(45.5)	67(54.5)	0.122
	Var	10(66.7)	5(33.3)	
Periferik eklem tut.	Yok	52(48.6)	55(51.4)	0.736
	Var	14(45.2)	17(54.8)	
Kalça tutulumu	Yok	27(48.2)	29(51.8)	0.940
	Var	39(47.6)	43(52.4)	

*: Fisher exact test, OYY:okuma yazma yok, İÖ:ilköğretim, Ünv:üniversite

Aile öyküsü ile hastalık başlangıcı, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, HT varlığı, DM varlığı, periferik eklem tutulumu ve kalça tutulumu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4. 23. NSAID yanıtlarına göre ESH ve CRP değerlerinin durumu

	NSAID iyi yanıt yok			NSAID iyi yanıt var			
	n	Ort±SS	Median(Min-Max)	n	Ort±SS	Median(Min-Max)	p*
ESH	78	21.51±18.86	14(2-90)	60	21.16±14.97	16.5(2-88)	0.114
CRP	78	8.78±11.91	4(1-75)	60	11.31±13.76	6(1-82)	0.036

* Mann Whitney U testi

NSAID iyi yanıt veren ve iyi yanıt vermeyen hastaların ESH düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.114). CRP değerlerine bakıldığında NSAID iyi yanıt verenlerde anlamlı olarak yüksekti (p=0.036) (Tablo 4.23)

Tablo 4. 24. HLA-B27 ekspresyonuna göre hastalık bileşenlerinin durumu

		HLA-B27 (-) n(%)	HLA-B27 (+) n(%)	P
Periferik eklem tutulumu	Yok	31(81.6)	76(76)	0.483
	Var	7(18.4)	24(24)	
Kalça tutulumu	Yok	19(50)	37(37)	0.165
	Var	19(50)	63(63)	
Üveit	Yok	34(89.5)	79(79)	0.154
	Var	4(10.5)	21(21)	
Daktilit	Yok	38(100)	99(99)	
	Var	0(0)	1(1)	

Ki-kare testi

HLA-B27 negatif hastaların %18.4'ünde periferik eklem tutulumu görülürken, pozitif hastaların %24'ünde periferik eklem tutulumu görülmekteydi ve aralarındaki fark anlamsızdı (p=0.483). HLA-B27 negatif hastaların %50'sinde kalça tutulumu görülürken pozitif hastaların %63'ünde kalça tutulumu görülmekteydi ve aralarındaki fark anlamsızdı (p=0.165). HLA-B27 negatif hastaların %10.5'inde üveit görülürken, pozitif hastaların %21'inde üveit görülmekteydi ve aralarındaki fark anlamsızdı (p=0.154). Daktilit ise sadece bir hastada görülürken bu hasta HLA-B27 pozitif (Tablo 4.24).

Tablo 4. 25. HLA-B27 tiplerine göre bazı hastalık bileşenlerinin durumu

		HLA-B27 n(%)					
		HLA-B27 Negatif	HLA-B27 pozitif	HLA-B2702	HLA-B2704	HLA-B2705	HLA-B2707
PET	Yok	31(81.60)	76(76)	31(75.60)	1(100)	37(75.50)	0(0)
	Var	7(18.40)	24(24)	10(24.40)	0(0)	12(24.50)	1(100)
KT	Yok	19(50)	37(37)	14(34.10)	1(100)	17(34.70)	0(0)
	Var	19(50)	63(63)	27(65.90)	0(0)	32(65.30)	1(100)
Üveit	Yok	34(89.50)	79(79)	28(80.50)	1(100)	43(87.80)	1(100)
	Var	4(10.50)	21(21)	13(31.70)	0(0)	6(12.20)	0(0)
Daktilit	Yok	38(100)	99(99)	41(100)	1(100)	48(98)	1(100)
	Var	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)

Ki-kare testi, PET:Periferik eklem tutulumu, KT:Kalça tutulumu

Periferik eklem tutulumu; HLA-B2702 alttipinde %24.40, B2704 %0, B2705 %24.50, B2707 %1 oranında görüldü. Kalça tutulumu; B2702 alttipinde %65.90, B2704 %0, B2705 %65.30, B2707 %1 oranındaydı. Üveit; B2702 alttipinde %31.70, B2704 %0, B2705 %12.20, B2707 %0 oranındaydı. Daktilit; sadece HLA-B2705 alttipinde 1 hastada vardı (Tablo 4.25).

Tablo 4. 26. Hasta verilerinin korelasyon analizi(n=138)

		Yaş	SBS	TKGS	BY	TGS	ESH	CRP	BASMI	BASFI	BASDAI
SBS	r	.597									
	p	.000									
TKGS	r	.518	.805								
	p	.000	.000	.000							
BY	r	.652	-.218	-.131							
	p	.000	.010	.125							
TGS	r	.324	.616	.033	-.188						
	p	.000	.000	.698	.027						
ESH	r	.191	.185	.251	.057	-.014					

	p	.025	.029	.003	.503	.875					
CRP	r	-.088	.057	.181	-.161	-.142	.697				
	p	.307	.504	.034	.060	.097	.000				
BASMI	r	.352	.435	.418	.016	.185	.147	.136			
	p	.000	.000	.000	.849	.030	.084	.113			
BASFI	r	.300	.428	.442	-.039	.140	.266	.224	.686		
	p	.000	.000	.000	.647	.101	.002	.008	.000		
BASDAI	r	.077	.119	.128	-.019	.047	.238	.184	.193	.530	
	p	.370	.164	.136	.826	.583	.005	.031	.024	.000	
ASDAS	r	.053	.137	.195	-.065	-.012	.472	.534	.233	.539	.809
	p	.535	.109	.022	.450	.885	.000	.000	.006	.000	.000

Spearman korelasyon analizi, SBS:Semptom başlangıç süresi, yıl; TKGS:Tanı konulalı geçen süre, yıl;
BY: başlangıç yaşı, yıl; TGS:Tanıda gecikme süresi, yıl

Tablo 4.27. Hasta verilerinin korelasyon analizi

		yaş	SBS	TKGS	HBV	TGS	SED	CRP	BASMI	BASFI	BASDAI	ASDAS	mSASSS	VAS	ASQoL	BASRI-v	BASRI-t	ST
mSASSS	r	.469	.522	.474	.075	.249	.009	-.028	.692	.516	.120	.110						
	p	.000	.000	.000	.399	.004	.920	.749	.000	.000	.176	.215						
	n	129	129	129	129	129	129	129	129	129	129	129						
VAS	r	.114	.047	.052	.094	.030	.262	.207	.170	.503	.861	.859	.112					
	p	.183	.584	.548	.271	.729	.002	.015	.047	.000	.000	.000	.208					
	n	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138					
ASQoL	r	.183	.244	.255	-.007	.084	.293	.253	.356	.667	.683	.638	.140	.642				
	p	.031	.004	.003	.931	.328	.000	.003	.000	.000	.000	.000	.113	.000				
	n	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138				
BASRI-v	r	.423	.461	.415	.081	.222	.079	.098	.643	.459	.068	.155	.910	.115	.120			
	p	.000	.000	.000	.348	.009	.359	.256	.000	.000	.429	.071	.000	.180	.163			
	n	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137			
BASRI-t	r	.368	.461	.434	.013	.199	.096	.128	.662	.500	.056	.179	.872	.110	.142	.963		
	p	.000	.000	.000	.877	.020	.264	.136	.000	.000	.516	.037	.000	.201	.099	.000		
	n	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137	137		

ST	r	-.022	.105	.116	-.126	.034	.163	.211	.155	.415	.615	.592	.059	.554	.535	.083	.093	
	p	.796	.221	.177	.141	.695	.057	.013	.069	.000	.000	.000	.507	.000	.000	.336	.281	
	n	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	
MASES	r	-.079	.022	.019	-.117	.020	.202	.111	.034	.157	.294	.228	-.157	.245	.292	-.092	-.110	.291
	p	.356	.796	.823	.171	.814	.017	.195	.690	.066	.000	.007	.077	.004	.001	.283	.200	.001
	n	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138

Spearman Korelasyon analizi, SBS:Semptom başlangıç süresi, yıl; TKGS:Tanı konulalı geçen süre, yıl; BY: Başlangıç yaşı, yıl;
TGS:Tamda gecikme süresi, yıl ST:Sabah tutukluğu, dakika

Hastaların sayısal değişkenleri arasındaki korelasyon analizi sonucuna göre (Tablo 4.26, 4.27);

Yaş ile semptom başlangıç süresi, hastalık başlangıç yaşı, tanı konulalı geçen süre, tanıda gecikme süresi, sedimentasyon, BASMI, BASFI, mSASSS, ASQoL, BASRI-v, BASRI-t arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Semptom başlangıç süresi ile hastalık başlangıç yaşı, tanı konulalı geçen süre, tanıda gecikme süresi, BASMI, BASFI, mSASSS, ASQoL, BASRI-v, BASRI-t arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Tanıda gecikme süresi ile BASMI, BASRI-v, BASRI-t arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Sedimentasyon ile CRP, BASFI, BASDAI, ASDAS, VAS, ASQoL ve sabah tutukluğu arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

CRP ile BASFI, BASDAI, ASDAS, VAS, ASQoL, sabah tutukluğu arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

BASMI ile BASFI, ASDAS, mSASSS, VAS, ASQoL, BASRI-v, BASRI-t arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

BASFI ile BASDAI, ASDAS, mSASSS skorları, VAS, ASQoL, BASRI-v, BASRI-t, sabah tutukluğu arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

BASDAI ile ASDAS, VAS, ASQoL, sabah tutukluğu, MASES arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

ASDAS ile VAS, ASQoL, BASRI-t, sabah tutukluğu, MASES ile anlamlı korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

mSASSS ile BASRI-v, BASRI-t arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.001$).

VAS ile ASQoL, sabah tutukluğu, MASES arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

ASQoL ile sabah tutukluğu, MASES arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$). BASRI-v ile BASRI-t arasında ve sabah tutukluğu ile MASES arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 4. 28. Radyolojik skorların korelasyonu

		NSAID	Anti-TNF	mSASSS	BASRI-v	BASRI-t	Rsi	Lsi
Anti- TNF	r	-0.15						
	p	0.07						
	n	138						
mSASSS	r	0.22	0.07					
	p	0.01	0.39					
	n	129	129					
BASRI-v	r	0.19	0.12	0.91				
	p	0.02	0.13	<0.001				
	n	137	137	129				
BASRI-t	r	0.20	0.14	0.87	0.96			
	p	0.01	0.08	<0.001	<0.001			
	n	138	138	129	137			
Rsi	r	0.10	0.25	0.54	0.70	0.71		
	p	0.21	0.002	<0.001	<0.001	<0.001		
	n	138	138	129	137	137		
Lsi	r	0.07	0.23	0.50	0.68	0.68	0.81	
	p	0.38	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	n	138	138	129	137	137	138	
BASRI-h	r	0.16	0.16	0.42	0.44	0.65	0.50	0.46
	p	0.05	0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	n	138	138	129	137	137	138	138

Spearman korelasyon analizi, Anti-TNF: anti-TNF kullanım süresi yıl, NSAID: NSAID kullanım süresi yıl, Lsi:Sol sakroiliak eklem grade, Rsi:Sağ sakroiliak eklem grade,

BASRI-h ile BASRI-v, BASRI-t, mSASSS skorları ve sakroiliak eklem gradeleri yüksek derecede pozitif koreledir ($p<0.001$). NSAID ve anti-TNF kullanım süreleri ile korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4. 29. HLA-B27 alttiplerine göre sürekli değişkenlerin analizi

	HLA-B27Negatif		HLA-B27pozitif		HLA-B2702		HLA-B2705		
	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	n	Ort±SS	p*
Yaş	38	46.4±10.20	100	45.3±8.30	41	46.2±10.20	49	43.5±11.10	0.409
SBS	38	15.9±5.60	100	18.6±8.30	41	21.3±10.10	49	17.6±7.30	0.076
TKGS	38	12.1±4.70	100	15.1±6.60	41	15.4±7.50	49	13.5±6.30	0.173
Başlangıç yaşı	38	30.5±8.80	100	26.6±7.20	41	24.9±8.10	49	26.0±8.50	0.035
TGS	38	3.9±3.50	100	3.5±4.80	41	5.9±6.40	49	3.9±3.90	0.552
NSAID	38	7.8±4.50	100	7.3±8.30	41	8.9±8.20	49	7.9±5.50	0.849
SSZ	38	4.6±3.70	100	5.1±4.90	41	5.3±7.30	49	4.5±4.70	0.821
Anti-TNF	38	1.6±2.30	100	3.5±3.60	41	3.1±3.40	49	3.4±3.90	0.057
ESH(mm/s)	38	21.4±12.80	100	21.9±11.40	41	20.9±17.20	49	21.7±21.00	0.544
CRP(mg/L)	38	9.4±10.60	100	11.5±7.70	41	7.9±9.50	49	11.9±16.90	0.330
BUN(mg/dl)	38	13.6±3.50	100	12.4±4.10	41	13.5±5.20	49	13.2±3.30	0.634
Kreatinin(mg/dl)	38	0.82±0.13	100	0.87±0.19	41	.71±0.30	49	1.0±0.90	0.652
Ürik asit(mg/dl)	38	4.5±1.10	100	5.5±1.20	41	5.0±1.30	49	5.0±1.20	0.111
Kalsiyum(mg/dl)	38	9.3±0.40	100	9.5±0.40	41	9.4±0.40	49	9.4±0.40	0.618
D vit(mg/dl)	38	20.3±14.10	100	31.6±40.10	41	23.5±19.10	49	20.2±11.60	0.832
BASMI	38	3.1±3.20	100	4.5±3.40	41	4.3±3.80	49	4.2±3.50	0.297
BASFI	38	3.0±2.60	100	2.9±2.70	41	3.2±2.90	49	3.1±2.50	0.995
BASDAI	38	4.0±1.90	100	3.9±2.40	41	3.1±2.40	49	3.3±2.00	0.132
ASDAS-CRP	38	2.9±1.10	100	3.2±0.90	41	2.4±1.10	49	2.7±1.20	0.123
MASES	38	0.7±1.40	100	0.8±1.20	41	0.6±1.60	49	0.6±1.40	0.788
VAS	38	5.7±2.70	100	6.3±2.50	41	4.4±3.00	49	4.8±2.70	0.096
ASQoL	38	9.7±5.80	100	6.6±4.70	41	7.7±6.20	49	7.8±6.00	0.297
mSASSS	34	17.3±18.00	95	33.0±23.30	39	24.6±23.50	49	23.6±19.70	0.267
BASRI-v	38	5.4±3.10	100	7.6±3.00	40	7.1±3.00	49	7.3±2.50	0.011
BASRI-t	38	6.8±3.90	100	9.6±4.00	40	9.0±3.50	49	9.4±3.00	0.011
Sabah t(dk)	38	38.7±34.10	100	45.0±50.70	41	32.3±39.70	49	34.8±33.50	0.473

*Kruskal Wallis testi, SBS:Semptom başlangıç süresi, yıl; TKGS:tanı konulalı geçen süre, yıl; TGS:tanıda gecikme süresi yıl; NSAID, SSZ, anti-TNF kullanım süreleri, yıl

HLA-B27 tiplerinden negatif, pozitif, B2702, B2705 alttipleri sürekli değişkenler açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.29’da verilmiştir. Buna göre;

Hastalık başlangıç yaşı HLA-B27 negatif grupta diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.03). HLA-B27 (+) hastaların alttipleri arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05) (Tablo 4.29).

BASRI-v ve BASRI-t değerleri de HLA-B27 negatif hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 4.29).

Radyografik değerlendirmelerde gözlemci içi güvenilirliğe kappa ile bakıldı, farklı değerlendirmelerde yüksek oranda uyumluluk mevcuttu ($kappa=0.89$ $p<0.001$).



5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, yaptığı deformiteler nedeniyle asırlardır bilinmesine rağmen hastalığın tanımlanması, 19. yüzyılda gerçekleşmiştir. 1969'da HLA-B27'nin izole edilmesinden dört yıl sonra spondiloartritlerle birlikteliği tespit edilmiş ve genel spondiloartrit kavramının bugünkü bilimsel temelleri atılmaya başlamıştır (127). Spondiloartropatilerin patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerle ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen hala tam anlamıyla bu hastalık grubunun birçok bilinmeyenleri mevcuttur.

AS tanısıyla izlenen tüm hastalarda klinik tablo benzer şekilde ilerlemeyip, bazılarında progresif deformitelere kadar giden bir klinik tablo gözlenirken, bazılarında hastalık çok hafif seyredebiliyor. Son 20 yıl içerisinde romatizmal hastalıkların tedavisinde çok büyük gelişmeler kaydedildi. Sitokin ve hücre hedefli tedavilerden oluşan bu gelişmelerde, ilaç maliyetleri ve yan etkiler nedeniyle; hangi hastada hastalığın progresif seyredeceğinin önceden belirlenmesi daha önemli hale gelmiştir.

AS erkeklerde genel olarak 2 ile 4 kat daha fazla görülse de son yapılan çalışmalarda bu oranın özellikle yeni klasifikasyon setinden sonra azaldığı bildirilmektedir (128-a, 129). Çalışmamızdaki erkek/kadın (1.81) oranı bu son çalışmaları destekler özellikteydi. Çalışmamızda kadın hastaların yaşları (48.59 ± 9.44) erkek hastalardan (43 ± 10.48 ,) daha yüksekti ($p=0.02$). Hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde (25.8 ± 7.97) kadınlardan 30.24 ± 8.67 ($p=0.01$) daha düşüktü. Daha önce yapılan çalışmalarda da kadın hastaların yaş ortalamasının çalışma anında yüksek olduğu, erkeklerde hastalığın daha erken başladığı gösterilmiştir (129, 130).

Hastalarımızın %72.46'da HLA-B27 pozitifliği. Yakın dönemde yapılan bir meteanaliz çalışmasında ankilozan spondilitli hastalarda HLA-B27 pozitifliği %26-91 arasında olduğu gözlenmiştir (128-a). Ülkemizde yapılan çalışmalarda HLA-B27 pozitifliği ankilozan spondilitli hastalarda %70-90 arasında bildirilmiştir (131,132). HLA-B27 pozitifliği erkeklerde %76.40, kadınlarda %65.30 olarak tespit ettik, aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.23$).

Daha önce yapılan çalışmalarda HLA-B27'nin anlamlı düzeyde erkeklerde daha sık olduğu bildiren çalışmalar olduğu gibi, anlamlı bir fark olmadığı tespit edilen çalışmalar da mevcuttur (129, 133). Çalışmamız bir prevelans çalışması olmadığı için ayrıca en az 10 yıllık hasta olma koşulu AS'deki HLA-B27 sıklığını ve cinsiyet dağılımını doğru yansıtmayabilir.

Subgrup analizinde HLA-B2705 %52.26, HLA-B2702 %44.56, HLA-B2704 %1, HLA-B2707 %1 hastada tespit ettik. Erkeklerde HLA-B2705 daha sık tespit edilirken %56 (HLA-B2702 %44), kadınlarda HLA-B2705 ve HLA-B2702 eşit oranda tespit ettik, istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($p=0.70$). Daha önce ülkemizden yapılan iki çalışmada HLA-B2705 daha sık tespit edilmiştir. İlk çalışmada HLA-B2705 %71 sağlıklı popülasyonda ise %68 bulunmuş, HLA-B2702 %26, sağlıklılarda %32 oranında bulunmuştur (134). İkinci çalışmada ise HLA-B2705 (%54.3) HLA-B2702 (%31.4) oranında tespit edilmiştir (130). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise HLA-B2702 % 48.8 ile daha baskın (kontrol grubunda %46.2) tespit edilmiştir (135). Önceki iki çalışmayla benzer şekilde HLA-B2705'i daha sık bulsak da bu farklı oranlar coğrafi bölgeler ve hasta grubu seçiminden kaynaklanabilir. Diğer çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu olması bizim ekonomik nedenlerle sağlıklı kontrol grubunda HLA-B27 subgrup bakamamız çalışmamızın eksik tarafıdır.

Genel olarak HLA-B27'nin farklı 105 polimorfik geni tespit edilmiş olup; HLA-B2705 beyaz ırkta, HLA-B2704 Asya toplumlarında, HLA-B2702 Akdeniz toplumlarında daha sık görülmektedir(127,136). Çalışmamız Akdeniz bölgesini içeren bir coğrafyada yapılmış olmasına rağmen HLA-B2705'i daha fazla tespit etmiş olmamız genel bilgilerle uyumlu değildir. Hastanemizin 3. basamak olması nedeniyle farklı bölgelerden gelen hastalar ve yaşanan ülke içi göçler nedeniyle böyle bir sonuçla karşılaşmış olabiliriz. Fakat genel olarak beyazlarda ve Avrupa ırkında sık görülen HLA-B2702, HLA-B2705 subgrupları ile paralellik gösteriyordu (136).

Çalışmamızda HLA-B27 (+) hastalarımızda hastalık başlangıç yaşını (25.54 ± 8.09), HLA-B27 (-) hastalarımıza göre (30.53 ± 8.81) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk ($p=0.003$). Genel olarak hastalık erkeklerde 5.16 yıl önce başlarken; HLA-B27 negatif hastalara göre erkek HLA-B27 (+)'lerde 5.75 yıl önce, kadın HLA-B27 (+)'lerde ise 2.42 yıl önce başladığını tespit ettik.

Her ne kadar kadın HLA-B27 (+) hastalarda da hastalık erken başlasa da analizi kadın-erkek ayrımı yaparak yaptığımızda HLA-B27'nin kadın hastalarda hastalık başlangıç yaşına istatistiksel olarak etkisi olmadığını ($p=0.283$), erkeklerde ise etkili olduğunu tespit ettik. Daha önce yapılan bir derlemede HLA-B27 nin hastalık başlangıç yaşı ile ilişkisiz olduğu ifade edilirken; kadın-erkek ayrımı yapılmayan farklı bir çalışmada 145 AS'li hasta değerlendirilmiş ve HLA-B27 (+) hastalarda, negatiflere oranla anlamlı düzeyde erken yaşta başlangıç tespit edilmiştir (137, 138). AS'li hastalarda hastalık başlangıç özelliklerini araştıran başka bir çalışmada; HLA-B27 (+) hastalarda hastalığın daha erken başladığı, tanıda gecikmenin daha az olduğu tespit edilmiştir (141). Genel olarak çalışmalar ve derlemelerde genetik pozitiflik erken yaşla ilişkili görülürken, HLA-B27 (+) erkek hastalardaki anlamlı erken başlangıç yaşı daha önceki çalışmalarda göremediğimiz çalışmamızın farklı bir sonucudur (137). Hastalık başlangıç yaşının 40 altındaki vakaları erken başlangıç, 40 yaş üstünü geç başlangıç olarak iki gruba ayırarak yaptığımız analizde de; erken başlangıç grubunda %98 oranında (geç başlangıç grubunda %18.42) anlamlı düzeyde ($p=0.001$) HLA-B27 (+) tespit ettik. HLA-B27 subgruplarının çoğunluğu erken başlangıç özelliği gösteriyordu ve subgruplar arasında başlangıç özelliği açısından bir fark tespit edemedik (hastalık başlangıç özellikleri HLA-2702, 2704, 2707 tamamı erken başlangıçlı, 2705 aleli taşıyan 47 ($n=49$) hasta erken başlangıç özelliği gösterdiği gözlemlendi).

Geç başlangıçlı hastalarımızla erken başlangıçlı hastalarımızın klinik ve laboratuvar verileri arasında sadece anti-TNF kullanma süresi ve ürik asit düzeyleri farklıydı. Erken başlangıçlı hastaların sayısının daha fazla olması doğal olarak ilaç kullanma süresini artırdığından dolayı böyle bir sonuçla karşılaşmış olabiliriz.

Daha önceki çalışmalarda HLA-B27 (+) hastalarda, HLA-B27 (-)'e göre tanıda gecikmenin daha kısa olduğunu tespit eden çalışmalar olduğu gibi; fark tespit edilemeyen çalışmalar da mevcuttur (139, 140, 141). HLA-B27 analizinin homozigot ve heterozigot olarak ayırt edilen bir çalışmada homozigot hastalarda tanıda gecikme heterozigot ve gen negatiflere göre kısa olsa da anlamlı bulunmamış, aynı çalışmada heterozigot hastalarda negatiflere göre daha uzun bir tanı gecikmesi tespit edilmiştir (141). Çalışmamızda tanı gecikme süresi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HLA-B27 (+) hastalarda, HLA-B27 (-) hastalardan çok az süre olsa da daha uzundur.

Tanıda gecikme süresi analizini kadın ve erkek olarak ayırdığımızda; genel olarak kadınlarda erkeklerden daha uzun, HLA-B27 (+) erkeklerde negatiflere göre daha kısa, HLA-B27 (+) kadın hastalarda HLA-B27 (-) kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanıda gecikme mevcuttu ($p=0.036$). Kadın ve erkek hastalarda SPA farklı klinik özelliklerle başlayabilir. Brezilya kohortunda kadın hastalarda periferik eklem tutulumunun, yaygın vücut ağrısının, BASDAI ve ASQoL gibi günlük yaşam aktivite sonuçları erkek hastalardan daha yüksek gözlenirken, aksiyel tutulumun erkek hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir (129). AS'de tanıda gecikmeyi araştıran bir çalışmada kadın hastalarda yaygın vücut ağrısı olan hastalardaki tanıya ulaşma süresinin yaygın vücut ağrısı olmayanlara göre nerdeyse 2 kat daha uzun olduğu tespit edilmiştir (153). Ayrıca hastalığın başladığı yaşlarda kadın hastaların gebelik-doğum –emzirme dönemlerinde olması da tanıda gecikmeye neden olabilir (153). Bu saydığımız nedenler genel olarak kadınlarda tanı gecikmesine neden olsa da HLA-B27 (+) kadınlarda negatiflere göre daha uzun olması önceki çalışmalarda görmediğimiz farklı bir sonuçtur. Daha önce yapılan çalışmalarda genel olarak HLA-B27 +/- hastaların verileri genelde cinsiyet gözetmeksizin ya da yüzeysel analizler yapılarak verilmiştir (129,130). Çalışmamızın sonuçlarının genel bilgi kabul edilemeyecek kadar küçük bir hasta grubunun sonuçları olduğunun farkındayız, fakat daha önceki çalışmalarda erkek/kadın HLA-B27+/- verileri ayrıntılı analiz edilmiş olsaydı sonuçlarımızı karşılaştırma imkanıyla birlikte genel bilgilere daha önce ulaşmış olabilirdik.

HLA-B27 (+) hastalarda daha önceki çalışmalarda olduğu gibi güçlü bir aile hikayesi pozitifliği tespit ettik (142). HLA-B27 subgrup analizlerinde de aile hikayesinin HLA-B27 (+) benzer oranında devam ettiği gruplar arasında ise bir fark olmadığını gözledik. Aile hikayesi ile cinsiyet, klinik ve radyolojik veriler arasında bir korelasyon gözlemedik. Daha önceki çalışmalarda kadın hastalarda aile hikayesinin daha çok olduğunu ifade eden çalışmalar mevcut olmasına rağmen çalışmamızda böyle bir fark tespit etmedik (129). Hasta grubumuzda iki çekirdek ailede birden fazla hasta vardı. Anne, iki oğlu ve kızı AS olan hastalarımızın hepsi HLA-B2705 (+)'ti. Üç kardeşin üçünün de AS olduğu diğer aile kümemizde HLA-B2702 (+)'ti. Bu iki ailedeki gözlemimiz diğer AS hastalarına göre hastalığın erken (yirmili) yaşlarda başladığı ve progresif seyrederek kifotik deformiteye neden olmasıdır.

İlk aile kümümüzde üveit ve erken kalça eklemi tutulumu ön plandaydı. Bu iki ailedeki supgrupların ve klinik tablonun (aile bireyleriyle) benzerliği HLA-B27'nin hastalıkla sıkı ilişkisinin göstergesidir.

Semptom başlangıcından itibaren geçen sürenin kadın ve erkeklerde farksız olması hastalığın bıraktığı hasarı karşılaştırmada çalışmamıza objektivite kazandırdı. Hasta grubumuzun hastalık süresi ortalama 18.35 yıl gibi yeterli ve uzun bir süre olması, diğer çalışmalardan daha fazla sayıda denek sayısından dolayı ülkemizdeki farklı kesitsel çalışmalara göre AS'deki genetik ve hasar gelişimi sonuçlarını daha anlamlı hale getirmektedir (131-135).

AS'de aksiyel tutulum dışında; periferik eklem tutulumu, kalça eklemi tutulumu, üveit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı gibi farklı klinik tutulumlar görülebilir (127,128-b). Çalışmamızda aksiyel omurga tutulumu dışında en sık gözlediğimiz klinik tutulumlar; kalça eklemi (%59.42), periferik eklem tutulumu (%22.46), (en sık tutulan eklemi diz (%16.67) ve daha az oranda ayak bileği (%5.8), üveit (%18.12), inflamatuvar barsak hastalığı (%2.9), psöriasis (%1.45), daktilit (%0.72). Klinik tutulumlar ile HLA-B27 ve subgrupları arasında bir ilişki tespit edemedik.

İlk olarak Khan ve arkadaşları 1977 yılında HLA-B27 (+) ve HLAB-27 (-) hastalardaki klinik özellikleri karşılaştırmış; akut anterior üveit HLA-B27 (+) hastalarda yüksek bulurken bunun dışında diğer klinik özellikler açısından bir farklılık bildirmemiştir (143). Daha sonra yapılan farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş (140, 144); sadece DESIR kohortunda periferik eklem tutulumu HLA-B27 (+) hastalarda daha sık tespit edilmiştir (139). Yakın dönemde Çin'de yapılan geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında HLA-B27 (+)'liğinin genel olarak AS ile birliktelik gösterdiği, erkek cinsiyet, aile hikayesi, üveit, kalça ve periferik eklem tutulumu ile birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (154). Yine bu çalışmada AS gelişimi açısından HLA-B27 subgruplarından özellikle HLA-B2702 ve HLA-B2704'ü potansiyel risk olarak tespit edilmiş, HLA-B2704 periferik eklem tutulumuna eğilim yarattığı ifade edilmiştir. Bu bir meta-analiz çalışması olmasına rağmen; Çin'den bildirilmiş yayınlara ağırlık vermesi ayrıca HLA-B2704'ün Asya toplumlarında sık görülmesi nedeniyle yaptığı çıkarımlar şüphelidir.

Kalça eklemi tutulumu AS'de şiddetli hastalığın prediktif göstergelerinden bir tanesi olduğu gibi, erken dönemden itibaren hızlı seyir göstererek yaşam kalitesini bozup sakatlığa neden olmaktadır (145). Kalça artroplastisi geçiren AS'li hastalarda risk faktörü olarak erken hastalık başlangıcı, aksiyel ve entezal tutulumun yaygınlığı tespit edilmiştir. Çalışmalarda kalça eklemi tutulumu üç farklı yöntemle tespit edilmiştir (147). Klinik olarak hekim tarafından (klinik ve radyolojik değerlendirme yardımıyla), radyolojik olarak BASRI-h (≥ 1), kalça artroplastisi geçiren hastalar kalça tutulumu mevcut olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın uzun hastalık sürelerinden dolayı tüm tıbbi kayıtlarına ulaşma imkanımız olmadığı için objektif olması amacıyla kalça eklemi tutulumunu tespit etmede BASRI-h (≥ 2) skorlamasını kullandık. Hasta grubumuzda erkeklerde (%61) kadınlara (%21) oranla anlamlı düzeyde kalça eklemi tutulumu mevcuttu. Çalışmamızda HLA-B27 (+) hastalarda daha çok kalça tutulumu tespit etsek de (%63), HLA-B27 negatiflere göre (%50) anlamlı düzeyde değildi. HLA-B27 subgrupları arasında kalça eklemi tutulumu açısından bir fark yoktu. HLA-B27 (+) hastalarda kalça eklemi tutulumunun daha sık olduğunu gösteren çalışmalar (144, 146, 154) olduğu gibi; farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (140). Daha önce yapılan bir derleme çalışmasında kalça eklemi tutulumu AS'li hastalarda %22.5-%76.6 olarak tespit edilmiştir (146). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise %51 olarak bildirilmiş, kadın ve erkek hastalar arasında bir fark bulunmamıştır (158). Daha önce yapılan çalışmalarda da erkeklerde BASRI-kalça indeksini yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (129,147). AS'li hastalarda kadın-erkek klinik farklılığın araştırıldığı çalışmalarda kadınlarda semptomatik periferik eklem tutulumu (kalça eklemi dahil) fazla olsa da radyolojik skorların erkeklerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (148, 149). Kalça eklemi tutulumu olan ve olmayan hastalarda BASMI (0.000), BASFI (0.026), BASRI vertebra (0.000) ve mSASSS (0.000) skorları kalça tutulumu olanların aleyhine anlamlı düzeyde daha kötüydü. Çalışmamızın bu sonucu; kalça eklemi tutulumunun, AS'li hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu bir kez daha göstermiş oldu.

Akut anterior üveit AS'nin en çok görülen extraspinal tutulumlarından biridir. Çalışmamızda üveiti olan 25 hastanın (%18.12) 21'inde HLA-B27 (+) , bu hastaların 13'ünde HLA-B2702 (+), 6'sında HLA-B2705 (+) bulduk fakat istatistiksel bir anlamlılık tespit edemedik. İlk olarak Khan tarafından üveit ile HLA-B27'nin güçlü birliktelik gösterdiği tespit edilmiş (143), fakat sonraki çalışmalarda benzer birlikteliği gösteren çalışmalar olduğu gibi gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (137,150). HLA subgrupları ile üveit ilişkisini araştıran çalışmalarda HLA-B2705 ve HLA-

B2704 alellerinin daha sık olduğunu bildiren çalışmalar (151,154) olsa da; bu alellerin daha sık görüldüğü toplumları yansıtmaması ve heterojenite nedeniyle doğruluğu tartışmalıdır.

HLA-B27'nin hastalık aktivitesine ve bıraktığı hasarı değerlendiren çalışmalarda net bir sonuca ulaşılamamıştır. AS'yi değerlendirirken hastalık aktivitesini ölçen BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI gibi fonksiyonel indeksler kullanılırken, radyolojik hasarı değerlendiren BASRI, mSASSS gibi indeksler kullanılmaktadır. Radyolojik progresyon çalışmalarında mSASSS çok sensitif bir yöntemdir (152). BASRI-s çok dar aralıkta olması nedeniyle kesitsel çalışmalarda kısıtlı bilgiler vermektedir. Biz çalışmamızda her iki yöntemi de kullandık. Çalışmamızda hastalarımızın hepsi aktif tedavi gören hastalar olduğu için (81 hasta anti-TNF, 57 hasta NSAID ve DMARD tedavisi alıyordu) hastalık aktivite göstergeleri doğal seyirli hastalardan farklı çıkabilir. SpA tedavisinde günümüzde en etkili kabul edilen anti-TNF tedavilerin bile radyolojik progresyon üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Anti-TNF ilaçların AS'li hastalarda kısa sürede akut faz reaktanları, günlük yaşam ve hastalık aktivitelerini hızla düzeltirken, radyolojik progresyon üzerine kısmen etkili olduğu, bu etkinin 4. yıldan sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (152,159). Hastalarımızın ortalama anti-TNF kullanım süresi 2.81 ± 3.39 yıl olduğu göz önünde bulundurulursa çalışmamızdaki radyolojik veriler hastalığın doğal seyrine yakın olduğu kabul edilebilir.

Daha önceki AS cinsiyet karşılaştırması çalışmalarının çoğunluğunda olduğu gibi kadın ve erkeklerdeki hastalık aktivite göstergelerinden BASDAI, entezit skoru MASES, günlük yaşam aktivitesi skorlarından ASQoL, sabah tutukluğu süresi, VAS, ve sedimantasyon değerleri kadınlarda yüksek iken BASMI, mSASSS skorları, BASRI total ve BASRI vertebra skorlarını erkeklerde daha yüksek bulduk (129,148,149).

Fonksiyonel index BASFI ile hastalık aktivite göstergelerinden ASDAS ve CRP arasında cinsiyetler arasında bir fark bulamadık. ASDAS istatistiksel analizlerimizde kadın ve erkek hastalarımızda BASDAI gibi istatistiksel anlamlılık göstermese de tüm hastaların analizlerinde her iki test arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Kadın hastalardaki subjektif yakınmaların erkek hastalara göre fazla olması günlük yaşam aktivitesi testlerinde bu testlerin kadınlar aleyhine yüksek bulunduğu ve bu hastalarda fibromiyalji benzeri bir hastalık komponentinin de bulunabileceği daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (159). Akut faz reaktanlarından Sedimentasyon ve CRP; BASFI, ASDAS, VAS, ASQoL ile pozitif korelasyon gösterirken radyolojik skorlar ile korelasyon göstermiyordu.

HLA-B27'nin hastalık üzerine cinsiyet farkı gözetmeksizin etkisine baktığımızda, HLA-B27 (-) hastalarda BASDAI, VAS değerleri; HLA-B27 (+) hastalarda BASRI-s ve BASRI total anlamlı düzeyde yüksek; mSASSS, BASFI, BASMI, CRP yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık mevcut değildi. HLA-B27 (+) kadınlarda, HLA-B27 (-)'lere göre sadece BASRI-v ve BASRI-t anlamlı yükseklik gösterirken sabah tutukluğu, mSASSS skorları, BASMI, sedimentasyon ve CRP değerleri yüksek fakat anlamlılık mevcut değildi. Erkek HLA-B27 (+) hastalarda HLA-B27 negatiflere göre BASRI-v, BASRI-t, mSASSS, BASMI, BASFI yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Genel olarak HLA-B27(+)'lerdeki ve HLA-B27(+) kadınlardaki anlamlı yükseklik, erkeklerdeki yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan yüksek değerler; HLA-B27 (+)'liğinin, hastalarda daha çok radyolojik hasara neden olduğu anlamına geliyor. HLA-B27 (+)'liğinin radyolojik progresyon üzerine etkisi olmadığını iddia eden birçok çalışma olmasına rağmen (137), ülkemizde yapılan bir çalışmada (158) ve OASIS kohortunda (151), HLA-B27 (+) erkeklerde anlamlı spinal tutulum çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Sedimentasyon, CRP, ASDAS, MASES ve VAS, HLA-B27 negatiflerde yüksek fakat anlamlı değil; BASDAI ($p=0.048$) ve ASQoL ($p=0.041$) sınırda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Bu sonuç büyük bir olasılıkla HLA-B27 (+) hastalarda daha çok anti-TNF kullanımıyla ilintili gibi duruyor. Çünkü genel olarak HLA-B27 (+) hastalarda ve HLA-B27 (+) kadınlarda anlamlı düzeyde yüksek anti-TNF kullanma süresi tespit ettik.

Erkek HLA-B27 (+)'lerde ve genel olarak kadınlarda anti-TNF kullanma süresi yüksek bulunmasına rağmen anlamlı değildi (HLA-B27 (+)'lerde anti-TNF kullanma oranı 44 erkek, 21 kadın (65/100) %65, negatif hastalarda (11 erkek, 6 kadın) (17/38) %44).

Hastalar uzun süredir ilaç tedavisi altındayken hastalık aktiviteleri hakkında yorum yapmak zordur. Bununla birlikte erkek hastalarda genel olarak HLA-B27 (+)'liğine bakılmaksızın yapılan radyolojik skorları anlamlı yüksek bulurken, HLA-B27 (+) erkeklerde yükseklik devam ederken anlamlı olmadığını görüyoruz. Fakat HLA-B27 (+) kadınlarda ise BASRI-s, BASRI-t anlamlı yüksek, BASMI, sedimentasyon, CRP yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Daha fazla anti-TNF ilaç

etkisinde olan HLA-B27 (+) kadın hastaların (ortalama anti-TNF kullanma süresi HLA-B27 (+) kadınlarda ortalama 3.71 ± 4.22 , negatif kadınlarda ise 1.41 ± 2.45 yıl) gerek radyolojik skorlarının gerekse laboratuvar değerlerinin HLA-B27 (-) olanlara göre daha kötü olduğunu görüyoruz. Bu sonuç başlangıçta HLA-B27 (+) kadınlardaki anlamlı düzeydeki tanı gecikme süresinin uzunluğundan mı yoksa direk HLA-B27'nin kadın hastalardaki hastalık aktivitesine etkisinden mi olduğunu tespit etmek zor. Semptom başlangıç süresi ve tanıda gecikme süresi her iki cinsiyette eşitken, HLA-B27 (+) kadınlarda, HLA-B27 negatif kadınlara göre semptom başlangıç süresi ve tanıda gecikme süresinin anlamlı düzeyde yüksek olması HLA-B27 (+) kadınların sonuçlarının kötü olmasının nedenlerinden olabilir. HLA-B27 (+)'liği anti-TNF tedavi cevabı açısından olumlu bir belirteç olduğu birçok çalışmada teyit edilmiştir (160). Anti-TNF tedavi cevabı ve ilaçta kalma süresi erkeklerde daha iyi bulunan bir kayıt kütüğü verisinde, kadınlardaki tedavi cevabı azlığını BASFI ve BASDAI gibi skalalardaki subjektif yakınmalara bağlı olabileceği öngörülmüştür (159). Halbuki çalışmamızdaki HLA-B27 (+) kadın hastaların anlamlı objektif radyolojik skorları ile yüksek akut faz cevapları; HLA-B27 (+) kadın AS hastalarının daha dikkatli değerlendirilmesini işaret etmektedir.

Hastalık progresyonunu takip eden prospektif 12 yıl takipli OASIS çalışmasında radyografik progresyonun HLA-B27 (+) erkeklerde HLA-B27 (-) erkeklere göre daha hızlı olduğu tespit edilirken kadınlarda aynı üstünlük gösterilememiş (152).

Yine bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan biri de hastalık ve hastalık başlangıç süresinin radyolojik progresyonuna etkisi olmadığı, klasik ön yargımız olan hastalık progresyonunun zamanla yavaşlamadığıdır.

AS'li hastalarda radyolojik progresyon ondülan seyir ya da, hızlı ilerlemeyi takiben uzun süren inaktivasyonlarla ilerleyebilir (152). Bu sonuçlar çalışmamızdaki erken ve geç başlangıçlı hastalar ile tanıda gecikme olan ve olmayan hastaların radyolojik skorlarının farksız olmasını da açıklar niteliktedir.

Erken spondiloartritli hastalarda radyografik progresyon prediktörlerini araştıran bir çalışmada (GESPIC alman kohortu) spinal radyografik progresyon ile HLA-B27, cinsiyet, yaş, hastalık süresi, BASDAI, BASFI, periferik artrit, entezit, psöriasis, NSAID, DMARD tedavileriyle hiçbir ilişki bulunamazken, başlangıçtaki sindesmofitlerin varlığı, yüksek akut faz reaktanları, sigara içimi hastalık prediktörleri olarak tespit edilmiştir (157). Başka bir erken SpA kohortunda (DESIR kohortu) (3 yıl $\geq$ inflamatuvar bel ağrısı) MRI'da tespit edilen inflamatuvar lezyonlar, sakroiliak eklem ve omurgada tutulum gösteren strüktürel lezyonlar, sakroiliak eklemlerdeki aşık radyolojik değişiklikler HLA-B27 (+) grubunda negatiflere göre daha sık tespit edilmiştir (139). GESPIC kohortundaki hasta grubu 10 yıl altındaki AS'li hastalar ile 5 yıl hastalık süresinin altındaki aksiyel SpA'li hastalardan oluşurken direk grafi ile değerlendirilmiş, DESIR kohortu ise daha genç hasta grubundan oluşmuş ve MRI ile değerlendirilmiştir. SpA'deki hasar mekanizması RA ve eroziv

hastalıklardan farklı seyreder; SpA’te eroziv yıkımla birlikte yeni kemik yapımıyla ilerleyen bir tamir mekanizması olduğunu biliyoruz (156). Bu nedenlerle birlikte hasta ve hastalık sınıflandırması (erken geç vb) çok iyi yapılmaz ise yukardaki iki hasta grubunda olduğu gibi, çalışmalarda çok farklı radyolojik sonuçlarla karşılaşabiliriz.

HLA-B27 subgrupları arasında hastalık başlangıç özellikleri, hastalık aktivitesi, günlük yaşam aktiviteleri, radyolojik hasar ölçeklerinde bir fark bulunmamasına rağmen HLA-B27 negatiflere göre bazı farklılıklar mevcuttu. HLA-B2702 (+) hastalarda HLA-B27 negatiflere göre hastalık başlangıç süresi anlamlı düzeyde uzun (HLA-B27 (-) ve HLA-B2705 tanıda gecikme süresi 3.9 yıl HLA-B2702’de ise 5.9 yıl) tespit ettik. HLA-B27 (-) hastaların HLA-B2702 (+) hastalara göre BASDAI, VAS, ASDAS değerlerinin anlamlı yüksekliği (ortalama 2 kat daha yüksek oranda olması) kullanılan ilaç etkisine bağlı olabilir.

SpA’li hastaların tedavisinde en temel ilaçlar olan NSAID’in sürekli kullanıldığında radyolojik progresyonu azalttığı, özellikle CRP’si yüksek olan hastalarda tedaviye daha iyi vecap verdiği gözlenmiştir (162,163). NSAID tedavi alan çalışma grubumuzdaki CRP’si yüksek olan hastalarda anlamlı düzeyde tedavi yanıtı almamız bu çalışmaları destekler nitelikteydi.

Anti-TNF ilaçlar AS’de tedavisinde adeta yeni bir çağ açmıştır. Hastalarımızın önemli bir kısmı (%58.69) anti-TNF tedavi alırken, geri kalanı NSAID-DMARD tedavileri alıyordu. Anti-TNF tedavi alan hastaların %80.1’i HLA-B27 (+) (HLA-B2702 (%32), HLA-B2705 (%39.5)). %19,8’u HLA-B27 (-). NSAID ilaçlara CRP’si yüksek olan hastalarda anlamlı düzeyde iyi cevap alınması daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu. Anti-TNF kullananlarda anlamlı düzeyde NSAID ilaç kullanımı azalmış, BASRI-total anlamlı olmak üzere BASRI-s, mSASSS skorlarını anti-TNF kullanan hastalarda daha yüksek tespit ettik. Anti-TNF ilaç kullanımının daha önceki çalışmalarda olduğu gibi AS hastalarını NSAID ilaç alım maruziyetinden koruduğu çalışmamızla da doğrulandı. Anti-TNF alan hastalardaki tedavi süresiyle korele bir şekilde artan yüksek radyolojik skorlar, kohortumuzun ağır hastalar olmasından kaynaklanabilir (155). Anti-TNF tedavilere en iyi cevap veren hasta grubunun özellikleri; kısa hastalık süresi, genç yaş, iyi fonksiyonel durum, artmış CRP ve MRI’da tespit edilen aktif osteitis lezyonları olarak tanımlanmıştır. Ayrıca yapılan birçok çalışmada HLA-B27 (+) AS’li hastalarda tedavi cevaplarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (160). AS’li hastalarda MRI ile tespit edilen yağ dejenerasyonu mevcudiyetinde; anti-TNF tedavi verildikten sonra bu lezyonların progrese olarak sindesmotit gelişebileceğini (TNF brake hypothesis) bildiren çalışmalar da mevcuttur (156). Çalışma grubumuzdaki anti-TNF alan hastalardaki yüksek radyolojik skorlar bu teoriyle de açıklanabilir, elimizde bunu gösterecek MRI verisi mevcut değil, ayrıca TNF tedavilerine iyi cevap

için belirtilen özelliklerin aksine hastalarımızın uzun süredir olan hastalık maruziyetiyle birlikte kötü prognostik faktörleri mevcuttu.

Çalışmamızda anti-TNF direnci olan hastalar ile direnci olmayan hastalar ya da kullanmayan hastaları karşılaştırdığımızda direnci olan hastaların anlamlı düzeyde daha yüksek BASRI-v, BASRI-t, BASMI skorları olduğunu gördük.

Ayrıca birden fazla switch yapılan hastalar yapılmayanlara göre anlamlı düzeyde kötü BASFI skorlarına sahipti.

Bu sonuç anti-TNF direncinin, progresif hastalık belirteçlerinden biri olarak kabul edilmesini gösteriyor. 13 hastanın ilk anti-TNF tedaviye cevap vermeyerek 1 kez, 4 hastada 2 kez switch yapıldığını tespit ettik. Bu hastalardan sadece 2 tanesi HLA-B27(-) diğerleri HLA-B27 (+) idi. Anti-TNF dirençli hastaların 6 tanesi HLA-B2702 subgrupundan, 2'si HLA-B2705, 1 tanesi HLA-B2707 diğer 2 hastada subgrup analizi teknik nedenlerle yapılamadı. HLA-B2702 (+) alt grubundaki hastalarımızın tanıda gecikme süresinin HLA-B27 (-) ve HLA-B2705 (+) alt grubuna göre daha uzun olması, anti-TNF direnci olan hastaların ve üveiti olan hastaların çoğunluğunun yine HLA-B2702 olması bu alt grubu şüpheli hale getirirse de kesin bir yargı için elimizdeki veriler yetersizdir. Anti-TNF tedavi direnci tespit ettiğimiz 6 HLA-B2702 (+) (%46) hastadaki direncin nedeni bu gruptaki hastaların tanıda gecikme sürelerinin uzun olması da olabilir.

AS'li hastalarda en fazla maduriyet nedeni kalça tutulumu ile spinal tutulumdur. Çalışmamızda BASRI-kalça eklemi tutulumu ile hem mSASSS hem de BASRI-vertebra, BASRI-total skorları arasında güçlü korelasyon tespit ettik ($p<0.0001$). Bazı çalışmalarda kalça eklemi tutulumu ile spinal tutulum arasında bir korelasyon gözlenmezken; bizim çalışmamızda olduğu gibi güçlü korelasyon gösteren çalışmalar da mevcuttur (147,158). SpA'li hastaların ortak noktalarından birisi de sakroiliak eklem tutulumudur. Fakat her SpA'li hastada spinal tutulum olmayabilir. Sakroiliak eklem tutulumunun şiddeti ile spinal tutulum arasında korelasyon tespit edilen çalışmalar olduğu gibi tespit edilemeyen çalışmalar da mevcuttur (157). Bizim çalışmamızda sakroiliak eklem tutulumu ile spinal tutulum arasında güçlü korelasyon mevcuttu. SpA tedavisinde RA'te olduğu gibi bir fırsat penceresi dönemi olabilir. Fakat bu zaman konusunda çok fazla bilgimiz yok. AS'li hastalarda spinal progresyonu araştıran bir çalışmada hastalığın erken döneminde, hastalık süresi 5 yıldan az olan hastalar ile 5 yılın üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında; 5 yılın üzerinde olan hastalarda sindesmofit gelişiminin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (157). Hastalık progresyonunun erken dönemde sigara içimi ile ilintili bulan çalışmalar varken geç dönem hastalarda aynı prediktif özelliği görmüyoruz. Bizim çalışmamızda da sigara içen ve içmeyen hastaların radyolojik skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yine geç dönem hastalarda sindesmofit progresyonu ile CRP ve ESH'nin korele olmadığı, bu hasta grubunda anti-TNF ilaçların 2 yıllık süreçte radyolojik progresyon üzerine etkisiz olduğu tespit edilmiş (161). Bu sonuçlar bize fırsat penceresin AS'de hastalığın ilk yılları özellikle ilk 5 yılı olduğunu gösteriyor.

Uzun süredir takipte olan hasta grubumuzdaki yüksek radyolojik skorlar, fırsat penceresini kaçırarak hastalığın ilerlediğini gösteriyor.

AS'li hastaların en çok yaşadığı sorunlardan bir tanesi sabah tutukluğudur. Çalışmamızda sabah tutukluğu süresinin BASDAI, BASFI, ASDAS, ASQoL, entezit skoru, VAS gibi parametrelerle güçlü korelasyon gösterdiğini tespit ettik ($p<0.001$). Ankilozan spondilitli hastalarda fonksiyonel kısıtlılığı araştıran yakın dönemde yapılmış bir çalışmada; yüksek hastalık aktivitesi, gece ağrısı, sabah tutukluğu gibi faktörler fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkili bulunmuş (164). Bu çalışmanın sonucuyla birlikte bizim verilerimiz; 'sabah tutukluğu'nun gündelik hayatta hastayı sorgularken ne kadar önemli olduğunu gösterirken, günlük yaşam aktivite testlerini yapmaya zaman bulamadığımız durumlarda kullanabileceğimiz, bize kabaca fikir veren bir ölçü olabilir.

Çalışmamızda; önceki çalışmalardan farklı olarak; HLA-B27'nin özellikle erkek hastalarda erken başlangıçla ilişkili olduğu, kadın hastalarda tanıda gecikmeye neden olabileceği, önceki çalışmalarda olduğu gibi kadın HLA-B27 (+) hastaların tedaviye dirençli olabileceği ve genel bilgilerin tersine bu hastaların (kadın AS'li hastaların) daha yüksek radyolojik skorlara sahip olabileceği verilerine ulaştık.

HLA-B27 subgruplarından özellikle HLA-B2702 (+) hastalarımızda farklı klinik gözlemlerimiz olsa da anlamlı verilere ulaşmak için daha çok hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

ANKİLOZAN SPONDİLİTTE HASTALIK PROGRESYONUNU ETKİLEYEN KLİNİK DEMOGRAFİK, GENETİK VE BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi bilinmeyen omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondiloartrit ve sınıflandırılmayan spondiloartriti de içeren spondiloartropatiler (SpA) grubunun prototipi ve en sık rastlanan üyesidir (1). Bu çalışmada, Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış (en az 10 yıl) hastalarda radyolojik progresyonu etkileyen faktörleri ve bölgemizdeki HLA-B27 alt tiplerini belirlemek, ayrıca; HLA-B27 (+), B27(-) ve B27 alt tiplerinde hastalık başlama yaşı, artiküler tutulum özellikleri (periferik artrit, kalça tutulumu, entezit, daktilit), ekstraartiküler tutulumlar (üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı), radyolojik progresyon (lomber ve servikal tutulum özellikleri) ve tedaviye cevap farklılıklarını araştırmak için planladı. Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Romatoloji bölümünde takipli 138 hasta klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Radyolojik progresyonla HLA-B27(+)lığının, kalça tutulumunun, anti-TNF direncinin ilişkili olduğunu gördük. Sabah tutukluğunun klinik değerlendirmede önemli bir parametre olduğunu saptadık. Çalışmamızda; önceki çalışmalardan farklı olarak; HLA-B27'nin özellikle erkek hastalarda erken başlangıçla ilişkili olduğu, kadın hastalarda tanıda gecikmeye neden olabileceği, kadın HLA-B27 (+) hastaların tedaviye dirençli olabileceği ve genel bilgilerin tersine bu hastaların (kadın AS'li hastaların) daha yüksek radyolojik skorlara sahip olabileceği verilerine ulaştık. HLA-B27 subgruplarından özellikle HLA-B2702 (+) hastalarımızda farklı klinik gözlemlerimiz olsa da anlamlı verilere ulaşmak için daha çok hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Özgöçmen S. Tanı ve Sınıflama Kriterleri. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler, çeviri ed: Özgöçmen S. Birinci baskı. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008 ;1:24-26.

2. Taurog, JD, Lipsky, PE. Ankylosing Spondylitis , Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci AS, Braunward E, Isselbacher KJ, et al. 14th edition,1998; 2:1904-1906.
3. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N.The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 183-9.
4. Galocha B, de Castro JA. Folding of HLA-B27 subtypes is determined by the global effect of polymorphic residues and shows incomplete correspondence to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 401-12.
5. 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. *JRheumatol* 1999; 26: 971-974.
6. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265.
7. Cui X, Hawari F, Alsaaty S, Lawrence M, Combs CA, Geng W, et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest.* 2002;110(4):515-26.
8. Spencer DG, R.D. Sturrock, and W.W. Buchanan, Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Medical history*, 1980. 24(01): p. 60-69.
9. Strumpell A, Observations on chronic-ankylosing inflammation of the vertebrae and hip joints. *Clinical orthopaedics and related research*, 1971. 74: p. 4-6.
10. Koopman W.J. and L.W. Moreland, *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Vol. 1. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA editors. *Rheumatology*. Mosby, St. Louis, 1994: 24.1-6.
12. Van der Linden (1997) Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sled-ge CB (eds) *Textbook of rheumatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 969–982.
13. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Classification of sponyloarthropathies. In: Hochberg M et al., eds. *Rheumatology*. Section. 9: Sponyloarthropathies. Elsevier 2003;1149-1151.
14. Arnett,F.C.: Ankylosing Spondylitis. *Arthritis and Allied Conditions*, (Ed) Koopman,W.J., 14th Edition, Volume 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001, 1311-1323.
15. Arnett F. Seronegative sponyloarthropathies. *Bull Rheum Dis* 1987;37:1.
16. Van der Linden S, Van der Heijde D,Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology çeviri: Sivrioglu K. çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2006;1154-57.
17. Linden S, van der Heijde.: Ankylosing Spondylitis. Kelley's Textbook of Rheumatology, (Eds) Ruddy,S., Haris,E.D., Sledge,C.B., Sixth Edition, Volume 2, Philadelphia, Saunders 2001, 1039-1053.
18. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota. 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-82.
19. Kaipiainen–Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-9.
20. Kaipiainen–Seppanen O, Savolainen A. Incidence of chronic juvenile rheumatic diseases in Finland during 1980-1990. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:441-4.

21. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos c, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:615-8.
22. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Sponyloarthropathies in Japan: Nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001;28:554-9.
23. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J, Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*, 1998.41(1): p. 58-67.
24. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, (Eds) Beyazova,M.,Gökçe-Kutsal,Y., Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2000, 1577-1591.
25. Taurog JD. Seronegative spondyloarthropathies. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH editor. *Primeron the Rheumatic Disease*. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997: 180-183.
26. Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F, Chou CT. Spondyloarthropathies in easternAsia. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:285.
27. Falkenbach A, Franke A, van der Linden S. Factors associated with body function and disability in patients withankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*, 2003.30(10): p. 2186-92.
28. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol*, 1993. 20(12): p. 2069-72.
29. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalance of ankylosing spondylitis and related spondyloarthopathies in urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008 35 :305-9.
30. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalance of rheumatoid arthritis spondyloarthopathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest . J Rheumatol* 1999 ;26 :2622-7.
31. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ editor. *Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 1197-1208.
32. Braun j, Sieper J. Ankylosing Spondylitis, *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
33. Brophy, S. ve Calin, A.,Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol*, 2001. 28(10): p. 2283-8.
34. van Vlasselaer, P., Punnonen, J., ve de Vries, J.E., Transforming growth factor-beta directs IgA switching in human B cells. *J Immunol*, 1992. 148(7): p. 2062-7.
35. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis*, 2001.60(1): p. 36-42.
36. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel 56 disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol*, 2001. 28(12): p. 2667-73.
37. Vernon-Roberts,B.: Ankylosing spondylitis: Pathology. *Rheumatology*, (Eds) Klippel,J.H., Dieppe,P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:28.1-6.
38. Khan,M.A.: Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, (Eds) Klippel,J.H.,Dieppe,P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994,3:25.1-10.
39. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26(9):1953-8.

40. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and insitu hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499.
41. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Etiyoloji ve patogenezi. Enfeksiyon ve spondilartrit. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008;s.38-52.
42. Tani Y, Tiwana H, Hukuda S. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *JRheumatol* 1997;24:109.
43. Lipsky PE. Ankylosing spondylitis: Etiology and Pathogenesis. *Rheumatology*, (Eds) Klippel JH, Dieppe PA. London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994;3:1-6.
44. Ridgway WM, Fathman CG. The association of MHC with autoimmune disease: understanding the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Clin Immunopathol* 1998; 86:3-10.
45. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85:311-318.
46. Uçar F, Ovalı E, Değer O, Önder E, Kartı SS. MHC gen kompleksi ve HLA doku tiplmesi testlerinin önemi. *İbni Sina Tıp Dergisi*. 2001; 6: 117-124.
47. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995; 25:3199.
48. Ramos M, Lopez de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002;60:191.
49. Wordsworth P. Genes in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. Nov 1998; 24: 845–63.
50. Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. Jul 2008; 20: 384–91.
51. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Ankilozan spondilitin patogenezi. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık 2008; 21-37.
52. Ekman P, Saarinen M, He Q et al. HLA-B27 transfected and HLA-A2 transfected human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun* 2002 ;70:1609-1614.
53. Inman RD, Payne U. Determinants of synoviocyte clearance of arthritogenic bacteria. *J Rheumatol* 2003;30:1291 -1297.
54. Popov I, Dela Cruz CS, Barber BH et al. Breakdown of CTL tolerance to self HLAB2705 induced by exposure to Chlamidya trochomatis. *J Immunol* 2002;169:4033-4038.
55. Allen RL, Raine T, Haude A et al. Leukocyte receptor complex encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J Immunol* 2001;167:5543–5547.
56. Brown MA, Laval SH, Brophy S et al. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:883–886.
57. Hohler T, Schaper T, Schneider PM et al. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1998;41:1489 –1492.
58. Fraile A, Collado MD, Mataran L et al. TAP1 and TAP2 polymorphism in Spanish atients with ankylosing spondylitis. *Exp Clin Immunogene*. 2000;17:199 -204.
59. Maksymowych WP, Tao S, Vaile J et al. LMP2 polymorphism is associated with extraspinal disease in HLA-B27 negative Caucasian and Mexican Mestizo patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; 27 :183–189.

60. Reveille, J.D., HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*, 1998. 316(4): p.239-49.
61. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, deVlam 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(4): p. 980-4.
62. Edward D. Harris JR, Ralph C. Budd. *Kelley Romatoloji: (Çev.Tansu Arasil)*, 7. Baskı, Güneş Kitabevi 2006, No:2 1131-32.
63. Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM et al. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1219-22.
64. Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D et al. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 616-9.
65. Reveille J. Clinical Features of Ankylosing Spondylitis. In: Hochberg MC, Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., Weisman, M. H., editor. *Rheumatology: Elsevier Publishers*; 2008. p. 1109-14.
66. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
67. Kabasakal Y. Spondilartritler. Doğanavsargil E, Gümüşdis G(ed). *Romatoloji Elkitabı*. İzmir. Güven Kitabevi, 2003;501-539.
68. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* 2005; 118:592–603.
69. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 –1053.
70. Mori, M., A. Iwashita, and M. Enjoji, Squamous cell carcinoma of the stomach: report of three cases. *American Journal of Gastroenterology*, 1986. 81(5).
71. Altan L, Bingol U, Karakoc Y et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255–259.
72. Beuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; 51:154-159.
73. Linden S, Heijde VD. Ankylosing Spondylitis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, (Eds) Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Sixth Edition, Philadelphia, Saunders 2001;2:1039-1053.
74. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:233-7.
75. Özdolap G, Sarıkaya S, Beyza A. Ankilozan spondilite hastalık aktivitesi ve süresinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Romatizma* 2004;1:37-42.
76. Khan MA, Braun WE, Kushner I. Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977;20:909-12.
77. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54:128-30.

78. Özdal PÇ. Üveit özel sayısı. Türkiye Klinikleri J Ophtalmol-Special Topics 2008;1:27-37.
79. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Ankilozan Spondilitin Klinik Yönleri İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008.s.145-153.
80. Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Curr Opin Pulm Med 2006 ;12 :342 -345
81. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al.Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis.Rheumatology (Oxford) 2005; 44:1538-41.
82. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnan N, Misra R. Prevalence of Subclinical Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 2007 ;34 :371-373.
83. Lei KN, Ktli P, Hawkins B, Lai F. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis:occurence in women as well as in men. Ann Rheum Dis 1989;8:435-437.
84. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 1997;26:19-23.
85. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:451-471.
86. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology.Mosby,Philadelphia, 2003:1161-81.
87. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. J Rheumatol Suppl 2006; 78:12-23.
88. Davis and Gladman:Editorial. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. J Rheumatol 2007;34:666-670.
89. Macrae IF, Wright V.Measurement of back movement.Ann Rheum Dis 1969;28:584-9.
90. Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. Ann Rheum Dis 1972;31:1-8.
91. J Sieper, M Rudwaleit, X Baraliakos, J Brandt, J Braun, R Burgos-Vargas, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis
92. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, Conner-Spady B, Jauregui E,Chung C, Zappala L, Pile K, Russell AS. Development and validation of theEdmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. Arthritis Rheum 2006;55:575-82.
93. Kabasakal Y. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Türkiye Klinikleri J Int MedSci 2007;3:2-29.
94. Atagündüz P, Aydın SZ, Direskenli H. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:39-49.
95. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How todiaognose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis. 2004; 63 :535-43.
96. Linden SVD, Heijde DVD, Braun J.Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED,JR. Kelley's text book of Rheumatology.Seventh Edition,20051125-1141.
97. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use ofdynamic magnetic resonance imaging with fasti imaging in the detection of earlyand advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. Arthritis Rheum.1994; 37:1039-45.
98. Taylor H.G., Wardle T., Beswick E.J., Dawes P.T., The relationship of clinical and laboratory measurements to radiologicalchange in ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol, 1991. 30(5): p.330-5.

99. Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?. *J Rheumatol*.2007; 34:110-6.
100. Bennett PH, Burc TA. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica 1968; 456-57.
101. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–8.
102. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110:1696-703.
103. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-176.
104. Lange, U. ve Teichmann, J., Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res*, 1999. 4(1): p. 1-7.
105. Gould B.A, Turner J, Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*,1992. 51(2): p. 227-32.
106. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, Listrat V, Doudados M. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. *Journal of Rheumatology* 1994;21:1883-1887.
107. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52: 1756–65.
108. Pradeep DJ, Keat A, Gaffney K. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:942-945.
109. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316-20.
110. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-454.
111. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondyliti: Bath ankylosing spondylitis acivity index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:228691.
112. 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.
113. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:699-712.
114. Zochling J, Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations fort he management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.
115. Thomson GT, Thomson BR, Thomson KS, et al. Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2000; 27: 714-8.
116. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39: 2004–12.
117. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Dec 2005; 64:1761–4.
118. Williamson L, Illingworth H, Smith D, et al. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 2054-5.

119. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1356-63.
120. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249–254.
121. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817-24.
122. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:229-234.
123. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity *Int. J. Rheumatol.* 2005 May;25(4):280-4.)
124. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24.
125. Vesovic-Potic V, Mustur D, Stanisavljevic D, Ille T, Ille M. Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 Jun;29(8):879-84. doi: 10.1007/s00296-008-0759-5. Epub 2009 Jan 27.
126. 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(12):2263-70.
127. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:362.doi 10.1007/s11926-013-0362.
- 128.a. Haroon N, Paterson JM, Li P. Increasing proportion of female patients with ankylosing spondylitis: a population-based study of trends in the incidence and prevalence of AS. *BMJ Open.* 2014;4(12):e006634. doi:10.1136/bmjopen-2014-006634.
- 128.b. Ziade NR. HLA B27 antigen in Middle Eastern and Arab countries: systematic review of the strength of association with axial spondyloarthritis and methodological gaps *BMC Musculoskeletal Disorders* 2017, 18:280
129. MS de Carvalho H, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, José Braga da Silva A, Ximenes AC. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* (2012) 31:687–695
130. Chen HH, Chen TJ, Chen YM, Ying-Ming C. Gender differences in ankylosing spondylitis-associated cumulative healthcare utilization: a population-based cohort study. *Clinics* 2011;66(2):251-254

131. Gunal EK, Savran FO, Kamalı S, Gul A, Inanc M, Carın M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine*, Volume 75, Issue 3, Pages 299-302
132. Acar M, Cora T, Tunc R, Acar H. HLA-B27 subtypes in Turkish patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Rheumatol int* 2012 Oct;32(10):3103-5. Epub 2011 Sep 17.
133. Kim TJ, Na KS, Lee HJ, Lee B, Kim TH. HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):574–9
134. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 May;16(5):456-8. doi: 10.1089/gtmb.2011.0183. Epub 2012 Mar 21.
135. Diyarbakir E, Eyerci N, Melikoglu M, Topcu A, Pirim I. HLA B27 subtype distribution among patients with ankylosing spondylitis in eastern Turkey. *Genetic Test Mol Biomarkers*. May 2012 DOI: 10.1089/gtmb.2011.0183
136. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis 2017. doi:10.1007/s00296-017-3741-2
137. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B27-Positive Versus HLA-B27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:26
138. Woodrow JC, Eastmond CJ. HLA B27 and the genetics of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1978;37(6):504–9.
139. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1930–6. doi:10.1136/ard.2011.152975.
140. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61–6. doi:10.1007/s00296-002-0237-4.
141. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):775–80. doi:10.1136/ard.2005.041103.
142. van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. *Br J Rheumatol*. 1983;22(4 Suppl 2):18–9.
143. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1977;20(4):909–12.
144. Kim TJ, Na KS, Lee HJ, Lee B, Kim TH. HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*.

- 2009;27(4):574–9.
145. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1883–7
 146. Yang M, Xu M, Pan X, Hu Z, Li Q, Wei Y, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B*27 carrier status of Chinese ankylosing spondylitis patients. *Tissue Antigens*. 2013;82(5):338–43. doi:10.1111/tan.12186. This nationwide epidemiological study from China investigated and reported on the clinical diversity between HLA-B27+ and HLA-B27– AS patients.
 147. Van der Cruyssen B, oz-Gomariz EM, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A. et al. on behalf of the ASPECT- REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology* 2010;49:73–81
 148. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Rheum* 2008;59:449–454
 149. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633–638
 150. Li Sun, Rui Wu, Qin Xue, Feng Wang, Peirong Lu. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jul; 95(28): e4233.
 151. Chavan H, Samant R, Deshpande A, Mankeshwar R. Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; 14: 369–374
 152. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, Landewé R . Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study *Ann Rheum Dis* 2015;74:52–59. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204055
 153. Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, Balbir-Gurman A, Boulman N, Elias M, et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1075–1080
 154. Lin Hai, Gong Yi-Zhen. Association of HLA-B27 With Ankylosing Spondylitis and Clinical Features of the HLA-B27-associated Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Rheumatol int*. doi:10.1007/s00296-017-3741-2.
 155. Moltó A, Granger B, Wendling D, Breban M, Dougados M, Gossec L . Brief Report: Nonsteroidal Antiinflammatory Drug–Sparing Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Early Axial Spondyloarthritis: Results From the DESIR Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2363–8. doi: 10.1002/art.39208
 156. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal

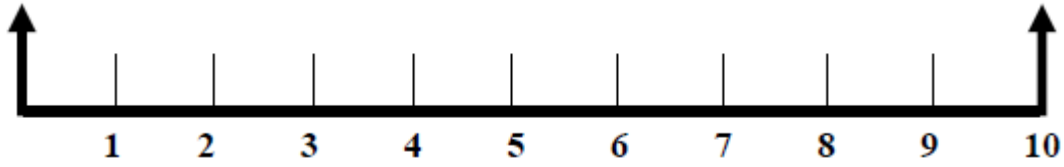
- lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1819-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203425. Epub 2013 Jul 14.
157. Poddubnyy 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 May;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465
 158. Atagunduz P, Aydin SZ, Bahadir C, Erer B, Direskeneli H. Determinants of early radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Journal of rheumatol* 2010;37;2356-2361
 159. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen KL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:202–208
 160. Vastesaegeer N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* (2011). doi:10.1136/ard.2010.147744
 161. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):363-9.
 162. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252. Epub 2012 Mar 29.
 163. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheu*. 2005 Jun;52(6):1756-65.
 164. Song Y, Wang C, Chen H. Functional limitation and associated factors in outpatients with ankylosing spondylitis in Southwest China. *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):871-877

8. EKLER

8.1. VAS (Ek-1)

Visual Analog Skala (VAS) Değerlendirmesi

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.



8.2. BASDAİ (Ek-2)

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

1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

6.Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 ½ saat 1 saat 1,5 saat 2 saat veya daha fazlası

I _____ I _____ I _____ I _____ I

BASDAİ SKOR:

5-6.sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

8.3. BASFI (Ek-3)

- Aşağıdaki aktiviteleri ne ölçüde ne ölçüde yapabileceğinizi göstermek için lütfen aşağıdaki çizgiler üzerinde işaret koyunuz.(son bir hafta için)
- 1 Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor musunuz ?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 2.Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 3.Yüksek bir rafa başkasından yardım almadan ya da yardımcı bir araç olmadan uzanabiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 4.İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 5.Yerde sırustü yatarken yardım almadan kalkabiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 6.Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 7.Her basamağa bir adım atarak , merdiven trabzanı veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 8.Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor musunuz ?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 9.Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri , spor yababiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- 10.Evde ya da iş yerinde , bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz?
KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ
- TOPLAM 100
- TOPLAM /10 (BASFI SKOR)

8.4. ASQoL (Ek-4)

- Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan tek seçeneği işaretleyiniz.
- 1.Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor. Evet Hayır
- 2.Bazen içimden ağlamak geliyor. Evet Hayır
- 3.Giyinmekte zorluk çekiyorum. Evet Hayır
- 4.Evdeki işlerimi yapmakta zorlanıyorum. Evet Hayır

- 5.Hastalığımdan dolayı uyumam imkansız. Evet Hayır
- 6.Ailem ve arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor. Evet Hayır
- 7.Her zaman yorgunum. Evet Hayır
- 8.Bir işi yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum. Evet Hayır
- 9.Dayanılmaz ağrılarım var. Evet Hayır
- 10.Sabahları kendimi toparlayıp işe başlamam uzun süre alıyor. Evet Hayır
- 11.Evdeki işlerimi yapmam imkansız. Evet Hayır
- 12. Kolayca yoruluyorum. Evet Hayır
- 13.Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum. Evet Hayır
- 14.Her zaman ağrım var. Evet Hayır
- 15.Hastalığımdan dolayı çok şey kaçırdığımı hissediyorum. Evet Hayır
- 16.Saçımı yıkamakta zorlanıyorum. Evet Hayır
- 17.Hastalığım moralimi bozuyor. Evet Hayır
- 18.Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum. Evet Hayır

8.5. MASES (Ek-5)

- 1.Kostokondral bileşke; sağ ☐ sol ☐
- 7. Kostokondral bileşke; sağ ☐ sol ☐
- SIAS; sağ ☐ sol ☐
- Crista iliaka; sağ ☐ sol ☐
- SIPS; sağ ☐ sol ☐
- L5 spinöz proçes ☐
- Aşıl tendonun insersiyosu, sağ ☐ sol ☐
- Toplam skor:____(0-13)

8.6. BASMI (Ek-6)

	0	1	2
	Hafif	Orta	Ağır
Lateral lomber fleksiyon (cm)	☐ >10 cm	☐ 5-10cm	☐ <5 cm
Tragus-duvar mesafesi (cm)	☐ <15cm	☐ 15-30cm	☐ >30cm

Modifiye lomber schober(cm)	□ >4 cm	□ 2-4 cm	□ <2 cm
Maksimal internalleoler mesafe(cm)	□ >100 cm	□ 70-100 cm	□ <70 cm
Servikal rotasyon (derece)	□ >70°	□ 20-70°	□ <20°

