

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA AEROBİK
EGZERSİZ PROGRAMININ HASTALIK AKTİVİTESİ,
SEMPTOMLAR, YAŞAM KALİTESİ, SPİNAL MOBİLİTE VE
SERUM KALPROTEKTİN, VİSFATİN, LEPTİN DEĞERLERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: ULTRASONOGRAFİK ÇALIŞMA**

Dr. Faruk Emre YULCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

2025-AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA AEROBİK
EGZERSİZ PROGRAMININ HASTALIK AKTİVİTESİ,
SEMPTOMLAR, YAŞAM KALİTESİ, SPİNAL MOBİLİTE VE
SERUM KALPROTEKTİN, VİSFATİN, LEPTİN DEĞERLERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: ULTRASONOGRAFİK ÇALIŞMA**

Dr. Faruk Emre YULCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 23.TUS.004 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

2025-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Dr. Faruk Emre YULCU



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Ankilozan Spondilitli Hastalarda Aerobik Egzersiz Programının Hastalık Aktivitesi, Semptomlar, Yaşam Kalitesi, Spinal Mobilite ve Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin Değerleri Üzerindeki Etkisi: Ultrasonografik Çalışma

Tez Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Faruk Emre YULCU

Tez Savunma Tarihi: 11.03.2025

Tez Kabul Tarihi: 11.03.2025

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

İş bu çalışma jürimiz tarafından FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD Başkanı

Üye

Doç. Dr. Sevda ADAR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

Öğretim Üyesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

Öğretim Üyesi

Onay

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, klinik deneyim ve bilgilerinden yararlandığım, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ümit DÜNDAR'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve özverisiyle eğitimime katkıda bulunan, her koşulda yanımda olup desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ'a;

Yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan TOKTAŞ, Prof. Dr. Hilal YEŞİL, Doç. Dr. Selma EROĞLU, Doç. Dr. Sevda ADAR ve Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEŞTAŞ'a;

Tezimin laboratuvar örneklerinin toplanması ve analizinde katkısı olan Prof. Dr. Halit Buğra KOCA'ya;

Bu zorlu süreçte gösterdiği anlayış ve özveri ile bana destek olan, her konuda her zaman en büyük yardımcım sevgili eşim ve yol arkadaşım Dr. Hilal ERGUN YULCU'ya;

Uzun yıllardır hayatımda olan tüm zorlukları beraber aştığımız, bana desteklerini esirgemeyen başta Dr. Mehmet ERANIL olmak üzere tüm çocukluk arkadaşlarıma;

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp zorlukların üstesinden geldiğimiz çalışma arkadaşlarım Dr. Rahim BAYRAMLI, Uzm. Dr. Ahmet Çağdaş YILMAZ, Dr. Ayşenur BEYSEL, Dr. Duygu KESKİN ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım süresince birlikte ekip çalışması çerçevesinde uyumlu bir çalışma ortamı paylaştığım ve desteklerini gördüğüm tüm hemşire, fizyoterapist, tekniker ve klinik personeline;

Beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında benim için ellerinden gelenin fazlasını yapan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim annem merhum Sadriye YULCU, babam Tüner YULCU ve ablam Betül YILMAZ başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Faruk Emre YULCU

AFYONKARAHİSAR 2025

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA AEROBİK EGZERSİZ
PROGRAMININ HASTALIK AKTİVİTESİ, SEMPTOMLAR, YAŞAM
KALİTESİ, SPİNAL MOBİLİTE VE SERUM KALPROTEKTİN, VİSFATİN,
LEPTİN DEĞERLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: ULTRASONOGRAFİK
ÇALIŞMA**

Dr. Faruk Emre YULCU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Mart 2025

Danışman: Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı Ankilozan Spondilitli (AS) hastalarda germe egzersizleri ve bisiklet ergometrisinde uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz kombinasyonunun; hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, spinal mobilite, USG parametreleri ve kalprotektin, visfatin, leptin, IL-33 serum değerlerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 20-60 yaş aralığında, 2009 ASAS kriterlerine göre AS tanılı toplam 56 hasta dahil edildi. Hastalar aerobik + germe egzersiz grubu (28 hasta) ve sadece germe egzersiz grubu (28 hasta) olmak üzere iki tedavi grubuna randomize edildi. Her 2 gruba da gözetim altında 4 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere toplam 20 seans servikal, torakal ve lomber omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı ve germe egzersizleri verildi. Birinci gruba ek olarak kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitemizde bisiklet ergometrisinde yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz programı uygulandı. Aerobik egzersiz alan hastaların egzersiz şiddeti $W_{max} (W) = (0.122 \times 6DYT) + (72.683 \times \text{boy [m]}) - 117.109$ formülü ile belirlendi; hastalara toplam 25 dakika olmak üzere 4x4 dakikalık aralıklarla belirlenen yükün tamamı, ardından 3x3 dakikalık aralıklarla belirlenen yükün %50'si verildi. Zorlanma derecesi Borg skalasına göre yüksek yoğunluklu aralıklar için 15-17 değerleri, düşük yoğunluklu aralıklar için 12-14 değerleri arasında olacak şekilde takip edildi. Hastalar tedavi öncesi (T0), tedavi bitimi (T1: 4.haftada) ve tedaviden sonra 12.hafta (T2) olmak üzere toplam üç kez değerlendirildi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, ek komorbidite varlığı, hastalık süresi, daha önce aldığı tedaviler ve kullandığı ilaçlar) ve HLA-B27 durumu kaydedildi. Akut faz reaktanları CRP (mg/L) ve ESH (mm/saat) ile, hastalık aktivitesi BASDAİ ve ASDAS-CRP ile, fonksiyonel durum BASFI ile, yaşam kalitesi ASQoL ile, spinal mobilite BASMI ve alt parametreleri (sağ ve sol lateral fleksiyon, sağ ve sol servikal rotasyon, maksimal intermalleolar mesafe, tragus duvar mesafesi ve modifiye schober testi) ve ultrasonografik değerlendirme parametreleri (T11-12 prone, T11-12

max fleksiyon, T11-12 fark, L4-5 prone, L4-5 max fleksiyon, L4-5 fark) ile, aerobik kapasite 6DYT ile, vücut ağırlığı ve kompozisyonu TANİTA BC 418 kullanılarak BİA yöntemi ile değerlendirildi. Ek olarak göğüs ekspansiyonu değerlendirildi. T0, T1 ve T2'de biyobelirteç olarak serum kalprotektin (ng/ml), visfatin (ng/ml), leptin (ng/ml) ve IL-33 (ng/L) düzeylerinin ölçümü ELISA kitleri ile yapıldı ve sonuçlar kaydedildi.

Bulgular: Çalışmayı tamamlayan 56 hastanın 18'i (%32,1) kadın, 38'i (%67,9) erkekti. Gruplar arasında başlangıçta demografik veriler açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Aerobik + germe egzersiz grubunda T1 ve T2'de BASDAİ, ASDAS-CRP, ASQoL ve 6DYT'deki iyileşme sadece germe egzersizi alan gruptaki iyileşmeye göre üstündü ($p<0,05$). Her iki grupta T1 ve T2'de BASFİ, BASMİ ve alt parametreleri, ultrasonografik değerlendirme parametreleri (T11-12 prone, T11-12 max fleksiyon, T11-12 fark, L4-5 prone, L4-5 max fleksiyon, L4-5 fark) açısından anlamlı iyileşmeler gözlemlendi ($p<0,05$), ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Göğüs ekspansiyonundaki iyileşme aerobik + germe egzersiz grubunda diğer gruba göre üstün bulundu ($p<0,05$). Grup içi göğüs ekspansiyonu ölçümlerinde izlenen iyileşme her iki grupta T2'de anlamlıyken; aerobik + germe egzersiz grubunda T1'de de anlamlı düzeydeydi ($p<0,05$). Biyobelirteçler açısından aerobik + germe egzersiz grubunda kalprotektin ve leptin seviyesinde T1 ve T2'de iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$); kalprotektindeki iyileşme aerobik + germe grubunda üstündü ($p<0,05$). Leptindeki değişimler açısından tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tedavi sonrasında her iki grupta da CRP, ESH, Visfatin ve IL-33 düzeylerinde anlamlı değişiklikler izlenmedi ($p>0,05$). Vücut ağırlığı ve VKİ yalnızca aerobik + germe egzersiz grubunda T1'de iyileşme gösterdi; vücut yağ kütlesinde aerobik + germe egzersiz grubunda T1 ve T2'de iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arası vücut ağırlığı, VKİ ve yağ kütlesi açısından tedavi sonrası anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Korelasyon analizinde serum kalprotektin ile T1 ve T2'de visfatin, leptin ve IL-33 arasında orta-güçlü düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Tedavi sonrasında serum kalprotektin seviyesi ile hastalığa özgü parametreler, CRP ve ESH arasında korelasyon saptanmadı. Ultrasonografik değerlendirme parametreleri (T11-12 Max fleksiyon, T11-12 Fark, L4-5 Max fleksiyon, L4-5 fark) ile BASMİ arasında negatif yönde hafif-orta; MST arasında pozitif yönde hafif-orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: AS tanılı hastalarda, sadece germe egzersizlerine kıyasla, yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersizler ile kombinasyonun hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi açısından ek faydalar sağladığı görülmüştür. Ayrıca hem aerobik hem de germe egzersizleri spinal mobilitenin iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde metrik ölçümlerin yanı sıra ultrasonografik ölçümlerin klinik iyileşmeyi yansıtabileceği belirlenmiştir. Bununla birlikte AS'de hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde inflamatuvar biyobelirteçlerden biri olan serum kalprotektin seviyelerinin katkı sağlayabileceği sonucuna ulaşılmıştır. AS hastalarında farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin bir parçası olarak aerobik egzersizlerin, egzersiz reçetelerine eklenmesi tedavi yönetiminde önemli katkılar sunabilir. Aerobik egzersizlerin inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkisini daha kapsamlı değerlendirebilmek için geniş popülasyonlarla ve daha uzun takip süreleriyle yürütülecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, Aerobik egzersiz, Kalprotektin, Ultrasonografi, Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz

ABSTRACT

Objectives: The aim of our study is to investigate the effects of the combination of stretching exercises and high-intensity interval aerobic exercise applied in bicycle ergometry on disease activity, quality of life, spinal mobility, USG parameters and calprotectin, visfatin, leptin, IL-33 serum values in patients with Ankylosing Spondylitis (AS).

Materials and Methods: A total of 56 patients between the ages of 20-60 who were diagnosed with AS according to the 2009 ASAS criteria were included in the study. The patients were randomized into two treatment groups as aerobic + stretching exercise group (28 patients) and stretching exercise only group (28 patients). Both groups were given a total of 20 sessions of cervical, thoracic and lumbar spine range of motion and stretching exercises, 5 days a week for 4 weeks under supervision. In addition the first group underwent a high-intensity interval aerobic exercise program on bicycle ergometry in our cardiopulmonary rehabilitation unit. Exercise intensity of the patients who received aerobic exercise was determined by the formula $W_{max} (W) = (0.122 \times 6MWT) + (72.683 \times \text{height [m]}) - 117.109$; patients were applied the entire load determined in 4×4 minute intervals, followed by 50% of the load determined in 3x3 minute intervals; for a total of 25 minutes. The patients perceived degree of exertion was monitored according to the Borg scale with values between 15-17 for high-intensity intervals and 12-14 for low-intensity intervals. The patients were evaluated three times before treatment (T0), at the end of treatment (T1: 4th week), and 12th week after treatment (T2). The patients demographic data (age, gender, height, weight, body mass index (BMI), education status, presence of additional comorbidities, disease duration, previous treatments and medications) and HLA-B27 status were recorded. Acute phase reactants were evaluated with CRP (mg/L) and ESR (mm/hour), disease activity with BASDAI and ASDAS-CRP, functional status with BASFI, quality of life with ASQoL, spinal mobility with BASMI and subparameters (right and left lateral flexion, right and left cervical rotation, maximal intermalleolar distance, tragus wall distance and modified schober test (MST)) and ultrasonographic evaluation parameters (T11-12 prone, T11-12 max flexion, T11-12 difference, L4-5 prone, L4-5 max flexion, L4-5 difference), aerobic capacity with 6MWT, body weight and composition with BIA method using TANITA BC 418. Additionally, chest expansion was evaluated. Serum calprotectin (ng/ml), visfatin (ng/ml), leptin (ng/ml) and IL-33 (ng/L) levels were measured as biomarkers at T0, T1 and T2 using ELISA kits and the results were recorded.

Results: Of the 56 patients who completed the study, 18 (32.1%) were female and 38 (67.9%) were male. There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic data at baseline ($p > 0.05$). Improvement in BASDAI, ASDAS-CRP, ASQoL and 6DWT at T1 and T2 in the aerobic + stretching exercise group was superior to the improvement in the stretching exercise only group ($p < 0.05$). Significant improvements were observed in both groups in terms of BASFI, BASMI and its sub-parameters, ultrasonographic evaluation parameters (T11-12 prone, T11-12 max flexion, T11-12 difference, L4-5 prone, L4-5 max flexion, L4-5 difference) at T1 and T2 ($p < 0.05$), but no statistically significant difference was found between the groups ($p > 0.05$). Improvement in chest expansion was superior in the aerobic + stretching exercise group compared to the other group ($p < 0.05$). The improvement in intragroup chest expansion measurements was significant at T2 in both groups, and was also significant at T1 in the aerobic + stretching exercise group

($p < 0.05$). In terms of biomarkers, improvement was observed in calprotectin and leptin levels in the aerobic + stretching exercise group at T1 and T2 ($p < 0.05$); improvement in calprotectin was superior in the aerobic + stretching group ($p < 0.05$). There was no significant difference between the groups after treatment in terms of changes in leptin ($p > 0.05$). No significant changes were observed in CRP, ESR, Visfatin and IL-33 levels in both groups after treatment ($p > 0.05$). Body weight and BMI improved only in the aerobic + stretching exercise group at T1; body fat mass improved in the aerobic + stretching exercise group at T1 and T2 ($p < 0.05$). There was no significant difference in body weight, BMI and fat mass between the groups after treatment ($p > 0.05$). Correlation analysis showed a moderate to strong positive correlation between serum calprotectin and visfatin, leptin and IL-33 at T1 and T2 ($p < 0.05$). There was no correlation between serum calprotectin level and disease-specific parameters, CRP and ESR after treatment. Ultrasonographic evaluation parameters (T11-12 max flexion, T11-12 difference, L4-5 max flexion, L4-5 difference) were negatively correlated with BASMI at mild to moderate level and positively correlated with MST at mild to moderate level ($p < 0.05$).

Conclusions: In patients with AS, it has been observed that the combination of high-intensity interval aerobic exercises provides additional benefits in terms of disease activity, quality of life and functional exercise capacity compared to stretching exercises alone. In addition, both aerobic and stretching exercises were found to be effective in improving spinal mobility. It was determined that ultrasonographic measurements, as well as metric measurements, could reflect clinical improvement in the assessment of spinal mobility. In addition, it was concluded that serum calprotectin levels, one of the inflammatory biomarkers, may contribute to the assessment of disease activity in AS. Adding aerobic exercises to exercise prescriptions as part of non-pharmacological treatment methods in AS patients may provide important contributions to treatment management. In order to evaluate the effect of aerobic exercises on inflammatory biomarkers more comprehensively, studies with larger populations and longer follow-up periods are needed.

Key Words: Ankylosing spondylitis, Aerobic exercise, Calprotectin, High intensity interval training, Ultrasonography

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
KISALTMALAR	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SPONDİLOARTROPATİLER	3
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT	3
2.2.1. Tanımı	3
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Etiyoloji.....	4
2.2.3.1. Genetik Faktörler.....	4
2.2.3.2. Çevresel Faktörler.....	7
2.2.4. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri	9
2.2.5. Klinik Bulgular	12
2.2.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları	12
2.2.5.2. Eklem Dışı Bulgular	14
2.2.6. Fizik Muayene.....	19
2.2.7. Labaratuar Bulguları	21
2.2.8. Görüntüleme Bulguları	22

2.2.8.1. Konvansiyonel Radyografi	22
2.2.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	23
2.2.8.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	24
2.2.8.4. Ultrasonografi (USG)	25
2.2.9. Değerlendirme.....	26
2.2.10. Prognoz	29
2.2.11. Ayırıcı Tanı	29
2.2.12. Tedavi.....	29
2.2.12.1. Farmakolojik Tedavi.....	30
2.2.12.2. Non-farmakolojik Tedavi.....	33
2.2.12.3. Cerrahi Tedavi	43
2.3. KALPROTEKTİN	43
2.3.1. Tanımı	43
2.3.2. Ankilozan Spondilit ve Egzersiz ile İlişkisi	43
2.4. VİSFATİN	44
2.4.1. Tanımı	44
2.4.2. Ankilozan Spondilit ve Egzersiz ile İlişkisi	44
2.5. LEPTİN	45
2.5.1. Tanımı	45
2.5.2. Ankilozan Spondilit ve Egzersiz ile İlişkisi	45
2.6. IL-33.....	46
2.6.1. Tanımı	46
2.6.2. Ankilozan Spondilit ile İlişkisi.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Çalışma Tasarımı.....	48
3.2. Hastaların Seçimi	49
3.3. Bilgilendirme ve Onam	51

3.4. Hastaların Değerlendirilmesi.....	52
3.5. Tedavi Grupları.....	52
3.5.1. Germe Egzersiz Grubu.....	52
3.5.2. Aerobik Egzersiz + Germe Egzersiz Grubu	53
3.6. Sonuç Değerlendirme Ölçütleri.....	55
3.6.1. BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)	55
3.6.2. BASMİ (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi).....	56
3.6.3. Servikal Rotasyon	56
3.6.4. Tragus-Duvar Mesafesi	56
3.6.5. Lateral Lomber Fleksiyon.....	56
3.6.6. İntermalleolar Mesafe	57
3.6.7. Modifiye Schober Testi	57
3.6.8. BASFİ (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)	58
3.6.9. ASQoL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi).....	58
3.6.10. ASDAS-CRP (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-CRP)	58
3.6.11. Göğüs Ekspansiyonu	59
3.6.12. 6 Dakika Yürüme Testi.....	59
3.6.13. Vücut Ağırlığı ve Kompozisyonunun Değerlendirilmesi	59
3.6.14. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri.....	60
3.6.15. Rutin Kan Parametreleri Ölçümü.....	63
3.6.16. Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 Ölçümü	64
3.7. İstatistiksel Analiz.....	64
3.8. Çıkar Çatışması	65
4. BULGULAR.....	66
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK VERİLERİ	66
4.2. GRUPLARIN TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRMELERİ	68
4.2.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve ESH)	68

4.2.2. Hastalık Aktivitesi (BASDAİ ve ASDAS-CRP).....	69
4.2.3. Fonksiyonel Değerlendirme (BASFI).....	69
4.2.4. Yaşam Kalitesi (ASQoL).....	70
4.2.5. Spinal Mobilite (BASMI)	70
4.2.6. Göğüs Ekspansiyonu.....	71
4.2.7. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT).....	72
4.2.8. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri.....	72
4.2.9. Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 düzeyleri.....	73
4.3. TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRMELERİ.....	74
4.3.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve ESH)	74
4.3.2. Hastalık Aktivitesi (BASDAİ ve ASDAS-CRP).....	75
4.3.3. Fonksiyonel Değerlendirme (BASFI).....	77
4.3.4. Yaşam Kalitesi (ASQoL).....	77
4.3.5. Spinal Mobilite (BASMI)	78
4.3.6. Göğüs Ekspansiyonu.....	80
4.3.7. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT).....	80
4.3.8. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri.....	81
4.3.9. Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 düzeyleri.....	83
4.3.10. Vücut Ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve Vücut Yağ Kütlesi ...	85
4.3.11. Serum Kalprotektin ile Hastalığa Özgü Parametrelerin Korelasyon Analizi.....	86
4.3.12. Serum Kalprotektin ile Diğer İnflamatuvar Biyobelirteçlerin Korelasyon Analizi	87
4.3.13. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri ile BASMI ve MST'nin Korelasyon Analizi	89
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇLAR.....	107

7. KAYNAKÇA.....	109
EKLER.....	123
EK-1: İntihal Oranı.....	123
EK-2: Hasta Değerlendirme Formu	124
EK-3: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ).....	125
EK-4: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI).....	126
EK-5: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C Reaktif Protein (ASDAS-CRP).....	127
EK-6: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL).....	129



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Modifiye New York Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2: Amor SpA Kriterleri.....	10
Tablo 3: ESSG Kriterleri	10
Tablo 4: Aksiyel SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri	12
Tablo 5: Periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri	12
Tablo 6: İnflamatuar bel ağrısı (İBA) için kriterler	13
Tablo 7: Modifiye New York kriterlerine göre sakroiliit derecelendirmesi	23
Tablo 8: ASAS temel klinik kayıt tutma setinin değerlendirilmesi.....	27
Tablo 9: Aerobik Egzersiz Kontraendikasyonları	36
Tablo 10: Aerobik Egzersizi Sonlandırma Kriterleri.....	37
Tablo 11: Egzersiz reçetesinin FITT-VP ilkesi.....	38
Tablo 12: Borg skalası.....	40
Tablo 13: Çalışma gruplarının demografik verileri	68
Tablo 14: Tedavi öncesi gruplar arası CRP ve ESH değerleri.....	69
Tablo 15: Tedavi öncesi gruplar arası hastalık aktivitesi değerlendirilmesi.....	69
Tablo 16: Tedavi öncesi gruplar arası fonksiyonel değerlendirme skoru.....	70
Tablo 17: Tedavi öncesi gruplar arası yaşam kalitesi.....	70
Tablo 18: Tedavi öncesi gruplar arası spinal mobilité.....	71
Tablo 19: Tedavi öncesi gruplar arası göğüs ekspansiyonu değerlendirilmesi	71
Tablo 20: Tedavi öncesi gruplar arası 6DYT değerlendirilmesi.....	72
Tablo 21: Tedavi öncesi gruplar arası ultrasonografik değerlendirme parametreleri	73
Tablo 22: Tedavi öncesi gruplar arası serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin, IL-33 düzeyleri.....	74
Tablo 23: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP ve ESH değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri	75
Tablo 24: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ ve ASDAS-CRP değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri.....	76
Tablo 25: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASFİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri	77
Tablo 26: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ASQoL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri	78

Tablo 27: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASMİ total skorları ve BASMİ alt parametrelerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri.....	79
Tablo 28: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göğüs ekspansiyonu ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri.....	80
Tablo 29: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6DYT ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri	81
Tablo 30: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ultrasonografik değerlendirme parametrelerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri.....	82
Tablo 31: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kalprotektin, visfatin, leptin ve IL-33 düzeylerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri	85
Tablo 32: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlığı, VKİ ve yağ kütlesi ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri	86
Tablo 33: Serum kalprotektinin AS'ye özgü parametreler ile korelasyonu	87
Tablo 34: Serum kalprotektinin inflamatuvar biyobelirteçler ile korelasyonu.....	88
Tablo 35: BASMİ ve MST ile ultrasonografik değerlendirme parametrelerinin korelasyonu	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hasta akış şeması	51
Şekil 2: Kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesindeki bisiklet ergometrisi ve monitörize hasta	54
Şekil 3: Monitörize hastada kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesinde uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersize bağlı ERS yazılımındaki değişkenler.	55
Şekil 4: TANİTA cihazında biyoelektriksel impedans analiz yöntemi ile vücut ağırlığı ve kompozisyonu ölçümü	60
Şekil 5: Ultrasonografi rehberliğinde L4-L5 vertebraların prone ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe ölçümü	62
Şekil 6: Ultrasonografi rehberliğinde T11-T12 vertebraların prone ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe ölçümü	63
Şekil 7: BASDAİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği	76
Şekil 8: ASDAS-CRP değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) göre değişim grafiği	76
Şekil 9: ASQOL değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği	78
Şekil 10: T11-T12 Ultrasonografik ölçüm değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği	83
Şekil 11: L4-L5 Ultrasonografik ölçüm değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği	83

KISALTMALAR

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

AS: Ankilozan Spondilit

ASAS: Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu

ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

ASDAS-CRP: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C Reaktif Protein

ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği

AxSpA: Aksiyel Spondiloartrit

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-Reaktif Protein

csDMARD: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç

DAMP: Hasarla İlişkili Moleküler Patern

DİSH: Yaygın İdiyopatik İskelet Hiperostoza

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç

EKG: Elektrokardiyografi

ER: Endoplazmik Retikulum

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESSG: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu

HLA-B27: İnsan Lökosit Antijeni B27

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

IL-1: İnterlökin-1

IL-17: İnterlökin-17

IL-33: İnterlökin-33

İBA: İnflamatuar Bel Ağrısı

JİA: Juvenil İdiyopatik Artrit

KMD: Kemik Mineral Dansitometri

KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MET: Metabolik Eşdeğer
MHC-I: Majör Histokompatibilite Kompleksi-I
MHC-β: Majör Histokompatibilite Kompleksi-β
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSASSS: Modifiye Edilmiş Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru
MST: Modifiye Schober Testi
Nr-axSpA: Radyografik Olmayan Aksiyel Spondiloartrit
NRS: Sayısal Derecelendirme Ölçeği
NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
PBEF: Pre-B Hücre Koloni Geliştirici Faktör
PsA: Psoriatik Artrit
PSpA: Periferik Ağırıklı SpA
RA: Romatoid Artrit
RDUS: Renkli Doppler Ultrason
ReA: Reaktif Artrit
SF-36: Günlük Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (Short-Form 36)
SİAS: Spina İliaka Anterior Superior
SİPS: Spina İliaka Posterior Superior
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SpA: Spondiloartrit
SSZ: Sülfasalazin
STIR: Short Tau Inversion Recovery
TLR: Toll Like Reseptör
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
USG: Ultrasonografi
USpA: Undiferansiye Spondiloartrit
VAS: Vizüel Analog Skala
VO2max: Maksimum Oksijen Tüketimi
YYAE: Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz

1. GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi net olmayan, oransal olarak erkeklerde daha sık görülen, esas olarak aksiyel iskeletin ve sakroiliak eklemlerin etkilenmesine bağlı sırt-bel ağrısı ile kendini gösteren, tendonlar ve bağlar gibi ek yumuşak dokuların etkilendiği, spondiloartropatiler (SpA) grubunda yer alan inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1,2). AS'li hastalar klinik olarak inflamatuvar sırt-bel ağrısının eşlik ettiği sabah tutukluğu, kalça, omuz ve periferik eklemlerin inflamasyonuna bağlı semptomlar ile seyreder. AS hastalarında ek olarak inflamatuvar deri değişiklikleri, inflamatuvar barsak hastalığı, entezit ve anterior üveit de mevcut olabilir (2). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, fibrozis ve kalsifikasyona bağlı olarak esneklik kaybı ve vertebraların tam ankiloza gitmesiyle postür bozuklukları gelişebilir (1).

AS tedavisinin amaçları arasında postürün normal olmasını sağlamak ve sürdürmek, spinal mobilitayı iyileştirmek, semptomları, fonksiyonel sınırlamaları ve komplikasyonları azaltmak vardır (3). AS ve semptomlarını farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin kombinasyonu ile tedavi etmek önerilen ideal yaklaşımdır. AS'nin farmakolojik tedavisinde steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), sülfasalazin (SSZ) gibi hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ve tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri, interlökin-17 (IL-17) inhibitörleri gibi biyolojik tedaviler yer almaktadır (4). Semptomları azaltmak ve tedavi etmek için non-farmakolojik tedavilerin ana unsurları düzenli egzersiz yapmak ve hastaları hastalığı hakkında eğitmektir (2).

Germe egzersizleri AS'de en sık uygulanan egzersizlerdendir ve esas olarak spinal mobilitayı iyileştirmeyi amaçlar (5). Spinal mobilite egzersizlerine aerobik egzersizlerinin eklenmesi AS'de etkili bir egzersiz seçeneği olarak uygulanmaktadır. (6). Aerobik egzersizin yoğunluğu tedavi açısından önem teşkil etmektedir. YYAE (Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz), yüksek yoğunluklu egzersizin aralarında düşük yoğunluklu egzersiz dönemlerinin olduğu bir aerobik egzersiz çeşididir. Isınma ve soğuma periyotlarını içeren 4'er dakika süren 4 set yüksek yoğunluklu interval ve set aralıklarında her biri 3 dakika süren 3 set düşük yoğunluklu interval olarak, YYAE'ın uygulanma çeşitlerinden biri olabilir ve bu program bisiklet ergometrisinde uygulanabilir (7).

Kalprotektin nötrofil, makrofaj ve monositlerin granüositlerinin sitozolünde bulunan bir DAMP (Hasarla ilişkili moleküler patern) proteindir. Kalprotektinin kalsiyum ve çinko bağlayıcı özelliği vardır. Yapılan çalışmalar kalprotektin serum seviyelerinin AS'de yükseldiğini ve hastalık aktivitesi ile ilgili parametreler ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8). AS hastalarında uygulanan egzersiz programlarından sonra serum kalprotektin seviyelerinde anlamlı düşüş gözlenebilmektedir; serum kalprotektindeki bu düşüşün AS tanılı hastalarda düşük hastalık aktivitesi ve iyileşmiş klinik sonuçla ilişkili olabileceği görülmektedir (9).

Visfatin, nikotinamid fosforibosiltransferaz ve pre-B hücre koloni geliştirici faktör (PBEF) olarak bilinir ve adipokin ailesindendir. Visfatin inflamasyon, ateroskleroz ve glukoz metabolizmasında rol oynar. Visfatin AS hastalarında normal popülasyona göre önemli derecede yüksektir ve hastalık aktivitesini yansıtmaktadır (8). Aralıklı ve sürekli aerobik egzersizin faydalarından biri de inflamatuvar bir belirteç olan visfatini azaltmaktır (10).

Leptin; endotel, nötrofil ve makrofajlarda reaktif oksijen ürünlerini artırabilen ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırabilen bir adipokindir (8). AS hastalarında, hasta olmayanlara göre leptin seviyeleri belirgin bir şekilde artmış olarak gözlenmektedir. Serum leptin seviyeleri AS'li hastalarda yapısal hasarı yansıtabilir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (11). Aerobik egzersizler, serum leptin seviyelerini azaltmada etkin bir egzersiz türü olarak öne çıkmaktadır (12).

İnterlökin-33 (IL-33), IL-1 sitokin ailesinin yeni bir üyesidir (8). IL-33, AS patogeneğinde rol almaktadır. Hasta olmayanlara göre ölçülen serum IL-33 seviyeleri daha yüksektir ayrıca hastalık aktivitesi ile pozitif ilişki göstermektedir (13,14).

Çalışmamızın amacı; AS tanılı hastalarda germe egzersizleri ve bisiklet ergometrisinde uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz kombinasyonunun; hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, spinal mobilite, USG parametreleri ve kalprotektin, visfatin, leptin, IL-33 serum değerlerine olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTROPATİLER

Spondiloartropatiler (SpA) genetik altyapısı olup bazı ortak klinik özellikleri olan, başlıca aksiyel iskeleti etkileyen ve bunun yanında sinovit, entezit gibi klinik görünümüler içeren, kronik inflamatuvar hastalıklar grubudur (15). Spondiloartrit terimi (SpA); ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit, akut ön üveit, psoriatik artrit (PsA), juvenil idiyopatik artrit (JİA) bir alt grubu ve undiferansiye spondiloartrit'i (USpA) de içeren çeşitli hastalıklar kümesi için kullanılan ortak bir terimdir. SpA grubunun sakroiliit, entezit, daktilit gibi eklem belirtileri ve üveit, sedef hastalığı, bağırsak iltihabı gibi ortak eklem dışı belirtileri olmaktadır. Ayrıca bütün SpA alt grupları genetik altyapıya sahip olup, insan lökosit antijeni B27 (HLA-B27) ile ilişkilidirler (16).

SpA'lar; aksiyel tutulum ve sakroiliit gibi bulgular ön plandaysa aksiyel ağırlıklı SpA (axSpA); daktilit, entezit, periferik artrit gibi bulgular ön plandaysa periferik ağırlıklı SpA (pSpA) olarak gruplara ayrılır (17).

AxSpA, hem radyolojik olarak kanıtlanan omurga ve sakroiliak eklemlerde etkilenimi olan hastaları (radyografik aksiyel spondiloartrit, ayrıca ankilozan spondilit (AS) olarak da adlandırılır); hem de radyolojik olarak omurga ve sakroiliak eklemlerde yapısal hasarı olmayan, radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA) olarak adlandırılan hastaları kapsar (18).

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.2.1. Tanımı

AS en bilinen SpA türü olup, etyolojisi net olmayan, erkeklerde daha sık görülen, esas olarak aksiyel iskeleti etkileyen, aksiyel iskelet etkilenimine ve sakroiliite bağlı inflamatuvar bel ağrısına (İBA) neden olan kronik inflamatuvar otoimmün romatizmal bir hastalıktır; daha ileri vakalarda omurga füzyonuna neden olabilir (1).

2.2.2. Epidemiyoloji

Son yapılan araştırmalara göre genel popülasyonda AS prevalansının, çalışmanın yapıldığı bölgeye, popülasyona, veri kaynağına, tespit yöntemlerine bağlı 10.000'de 9 ila 30 arasında değiştiğini bildirmiştir (19). AS daha çok gençleri etkileyen, genellikle 12 ila 45 yaş arasında başlayan bir hastalıktır. Semptomların başlama süresi 1930'larda ortalama 18 yaş olarak bildirilirken, bu sayı 1980'lerde 28 yaşa kadar yükselmiştir. Özellikle gelişmiş ülkelerde AS'nin başlangıç yaşı giderek artmaktadır ve cinsiyet olarak yıllar geçtikçe erkek baskınlığında azalma olmuştur. AS'li hastalarda 1940'larda saptanan 9:1 olan erkek/kadın oranı, son zamanlarda yapılan çalışmalar ile 2-3:1'e d şm ştir (20). Fakat nr-axSpA'da erkekler ve kadınlar arasındaki sıklık benzerdir (1).

AS hastalarının çoğunluğu HLA-B27 pozitifliği göstermektedir, bu yüzden prevalansı HLA-B27 sıklığı ile doğru orantılıdır. Yapılan alışmalar HLA-B27 alelinin coğrafi bölgelerde çeşitlilik gösterdiğini belirtmiştir. Bu yüzden hastalık prevalansı da coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilir (21).

2.2.3. Etiyoloji

AS otoimmün romatizmal bir hastalık olarak, çevresel faktörler ve genetik altyapı zeminindeki karmaşık ilişkiler sonucunda gelişir. Yapılan çalışmalarla önemli ilerlemeler sağlanmış olsa da AS etyolojisi hala net olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar genetik altyapı, mikrobiyal enfeksiyonlar, endokrin anormallikler ve immün reaksiyonlar gibi faktörlerle AS etyolojisini ilişkilendirmişlerdir (1).

2.2.3.1. Genetik Faktörler

SpA'ların prototip hastalığı olan AS büyük ölçüde ailevi bir hastalıktır; AS'li hastaların kardeşlerinin, genel popülasyona oranla hastalığı taşıma riski 50 kat daha fazla olabilir (22).

AS'nin, HLA-B27 ile ilişkisi 40 yıldan uzun süredir bilinmektedir ve kalıtsal bir belirtele romatizmal hastalık ilişkisini gösteren iyi örneklerden biri olmaya devam etmektedir (23,24).

Esas olarak 6.kromozomun üzerindeki MHC- β geni tarafından kodlanan MHC-I yüzey proteinine ait olan HLA-B27 bir kalıtsal belirteç olarak AS için en büyük risk faktörüdür, AS hastalarının oransal olarak %90'ından fazlasında HLA-B27 pozitifliğine rastlanır. Ancak genel popülasyondaki HLA-B27 pozitif kişilerde AS ortaya çıkma riski %5'ten azdır (1,25).

AS hastalarının HLA-B27 pozitif olan akrabalarının %20'sine kadarında hastalık gelişeceği öngörülmektedir. AS için aile üzerine yapılan çalışmalarda HLA-B27'nin genel kalıtsal riskin %40'ından daha azına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (26).

Geçmişten bugüne HLA-B27 molekülünün 100'den fazla moleküler alt tipi bulunmuştur. HLA-27'nin alt tipleri molekülün peptit bağlama özelliklerini değiştiren birkaç amino asit ile birbirinden farklılık gösterir. HLA-B*2705 molekülü “ana” veya orijinal HLA-B27 molekülü olarak bilinmektedir ve tüm popülasyonlarda mevcut bulunmaktadır. Diğer alt tipler ise ana molekülden birinci ($\alpha 1$) ve ikinci ($\alpha 2$) alanlardaki amino asit değişikliklerinin örüntüsü olarak ortaya çıkmış olarak gözükmektedir. HLA-B27'nin alt tiplerinin farklı coğrafi bölgelere göre yaygınlık oranları değişir. Sırasıyla yaygın alt tipler HLA-B*2705, B*2702, B*2704 ve B*2707 molekülüdür ve AS ile ilişkili olarak bulunmuştur (27,28).

2.2.3.1.1. HLA-B27 Dışındaki Diğer MHC Genleri

AS etyolojisindeki genetik faktörlerden yalnızca HLA-B27 sorumlu tutulmamaktadır, HLA-B27'ye ek olarak diğer MHC genleri de AS etyolojisinde rol oynamaktadır. Aile çalışmaları MHC genlerinin hastalık üzerinde tüm etkisini %50 olarak bulmuştur (25).

Robinson ve arkadaşları HLA-B60'ın HLA-B27 pozitif olan hastalarda AS duyarlılığını artırdığını bildirmişlerdir (29).

Kafkasyalı HLAB-27 negatif saptanan AS hastalarından oluşan bir grupta yapılan çalışmada; AS'nin HLA-A-29, HLA-B-38, HLA-B-49, HLA-B-52, HLA-DRB1-11 ve HLA-DPB1-03:01 ile pozitif, HLA-B-07, HLA-B-57, HLA-DRB1-15:01, HLA-DQB1-02:01 ve HLA-DQB1-06:02 ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (30).

Mevcut alışmalar MHC sınıf I ve MHC sınıf II alellerinin AS gelişiminde farklı rolleri olduğunu göstermektedir fakat hastalık gelişimindeki diğer rolleri henüz netleşmemiştir (30).

2.2.3.1.2. MHC Dışı Genler

AS gelişiminde 100’den fazla genin rol oynadığı düşünülmektedir (31). AS kalıtımının %20,4’ünün HLA-B27 ile; %7,4’ünün ise HLA-B27 dışı genlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kalıtımının toplam olarak %27,8’inin bilindiği öngörülmektedir (32).

AS ile ilişkilendirilen MHC dışı genler LNPEP (lsil/sisteinil aminopeptidaz), ERAP-1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), ERAP-2, IL-23 reseptörü (IL-23R), IL-12B, IL-6 reseptörü (IL-6R), TYK2, IL-27 reseptörü (IL-27R), IL-1 reseptörü tip 2 (IL-1R2), IL-1 reseptörü tip 1 (IL-1R1) ve STAT-3 olarak sıralanabilir. RUNX3 (RUNX transkripsiyon faktörü 3), T-bet (T-kutusu transkripsiyon faktörü/TBX21), EOMES (Eomesodermin)/TBR2 (T-kutusu beyin proteini 2), IL-7R ve ZMIZ1 (1 içeren çinko parmak MIZ tipi) gibi CD8+ T hcreti farklılaşması ile ilişkili genler de AS ile ilişkilendirilmiştir (32,33).

Son zamanlarda yapılan immnlojik ve genetik araştırmalar, AS’nin patofizyolojisinde IL-17/IL-23 sitokin yolağının önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (34). IL-17 ve IL-23 fizyolojik olarak ilişkilidir, IL-23’n uyardığı CD4+ T helper hücrelerindeki IL-23R aracılığıyla T helper 17 (Th17) hücreleri farklılaşır, bu sinyal uyarımı sayesinde proinflatuar sitokin olan IL-17 retilir. Bu yolak sayesinde lokal dokuda iltihabi reaksiyonlar indüklenir (35). Yapılan alışmalarda IL-23 ve IL-17 seviyeleri normal popülasyona göre AS tanısı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur, IL-17+ hücrelerin varlığına faset eklemlerde rastlanmıştır. Bu alışmalar IL-17/IL-23 yolağının bloke edilmesinin AS tedavisinde kullanılabilecek bir yol olacağını göstermiştir (1).

Bilinen sitokinlere ek olarak yeni bir sitokin olan IL-33’n T helper 2 (Th2) aracılı bağışıklıkta görev aldığı ve ilişkili sitokinlerin üretimini indüklediği gösterilmiştir. Li, G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IL-33/ST2 yolağının AS patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve hastalarda hastalık aktivitesiyle bağlantılı olduğunu gösterilmiştir (14).

HLA-B27'nin hastalık yatkınlığında var olan etkisini açıklayan net bir mekanizma yoğun araştırmalara rağmen henüz belirlenememiştir. HLA-B27'nin hastalıktaki rolünü açıklayan değişen derecede kanıtlarla teoriler öne sürülmüştür (25,34).

İlk olarak artritogenik peptit teorisi öne sürülmüştür. Bu teori HLA-B27'nin eklem-spesifik peptitlerinin CD8+ sitotoksik T hücrelerine sunulmasında anahtar patojenik rol oynadığını belirtmektedir. Self ya da çevresel peptitlerin HLA-B27'ye bağlanıp sonra sitotoksik T hücrelerini aktive ettiği düşünülmektedir (36). AS'de şu ana kadar ikna edici artritogenik peptitler tanımlanmamıştır bu nedenle ek hipotezlerin önerilmesine yol açmıştır (22).

Diğer bir teori HLA-B27'nin yanlış katlanma teorisidir. HLA-B27, $\alpha 1$ alanındaki sistein-67 kalıntıları aracılığıyla kovalent homodimerler ve polimerler oluşturabilir. HLA-B27 molekülleri diğer HLA moleküllerine kıyasla daha yavaş katlanma hızı gösterir, endoplazmik retikulumda (ER) HLA-B27 yanlış katlanmış proteinlerinin birikmesi, nükleer faktör- κB 'yi (NF- κB) aktive eder, katlanmamış protein yanıtı oluşturur ve ER stresini tetikler. Bu kaskad ile tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlekin-1 (IL-1), interlekin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler tetiklenir ve inflamatuvar durumlar oluşur (37,38).

AS'de HLA-B27'nin patogeneze yönelik üçüncü teori, HLA-B27'nin hücre yüzeyinde homodimerler oluşturmak üzere anormal bir şekilde katlanma yeteneği üzerinde durmaktadır (39). HLA-B27 homodimerleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, T-lenfositleri ve miyelomonositik hücrelerde ifade edilen spesifik reseptörlere bağlanır ve bu nedenle otoimmün bozuklukların patogenezinde rol oynayabilir (22).

Dördüncü teori HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması teorisidir, CD4+ T hücreleri HLA-B27'yi otoantijenik olarak tanıyabilir, bu süreçte de HLA sınıf II (DR, DQ ve DP) heterodimerleri tarafından CD4+ T lenfositlere otoantijen olarak sunulabilir. Hastalığın gelişmesinde bu teori de bir adım olarak düşünülmüştür fakat, HLA-B27 pozitif popülasyonda oran olarak düşük AS'ye rastlanması bunun birincil mekanizma olarak düşünülmendiğini göstermektedir (40).

2.2.3.2. Çevresel Faktörler

Geçmişte sigara içmiş olmak bir risk faktörü sayılmasa da mevcut olarak sigara içmek AS için bir risk oluşturmaktadır. Sigara kullanımı, AS'li hastalarda hastalık

aktivite skorlarının artışıyla ilişkili olarak gözlemlenmektedir. Sigara mevcut sistemimizde prooksidatif ve proinflamatuvar bir rol oynamaktadır. Bu özellikleri hastalık başlangıcına ve hastalık aktivitesinin artmasına katkıda bulunmaktadır (41).

AS tanısı olan hastaları etkileyecek diğer bir önemli faktör hastanın günlük hayatındaki fiziksel aktivite düzeyidir. Daha önce yapılan çalışmalara göre hareketsiz yaşam biçimi AS hastalarında genel olarak daha yüksek hastalık aktivite düzeyi ile bağlantılı bulunmuştur (42). Sveass ve arkadaşlarının yürüttüğü AS tanısı olan 100 hastadan oluşan bir randomize kontrollü çalışmada yüksek yoğunluklu egzersiz ile hastalık aktivite düzeyleri anlamlı bir şekilde azalmış ve klinik iyileşme ile sonuçlanmıştır (43).

Simbiyotik bakteri, virüs ve mantarların gastrointestinal sistem mukozasına kolonize olmasıyla mikrobiyal organ adı da verilen bağırsak mikrobiyomu veya bağırsak mikrobiyotası oluşur. Bu mikrobiyota bağışıklık sisteminin sürdürülebilirliği ve işlevi açısından önem arz etmektedir. Mikrobiyota ile ilgili olumsuz değişiklikler bağışıklık sisteminin etkilenmesine yol açıp insanlarda AS, İBH, ReA gibi hastalıkların gelişmesine sebep olabilir (44). AS'li bireylerin yaklaşık %60'ında subklinik düzeyde bağırsak inflamasyonu saptanmış olup, %4-16'sında inflamatuvar bağırsak hastalığı geliştiği belirlenmiştir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının AS patogenezindeki rolüne işaret etmektedir. *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Yersinia* gibi ReA'nın etiyolojisinde yer alan patojen bakteriler, bağırsak mikrobiyotasının SpA spektrumu ile ilişkisi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, moleküler taklit mekanizmasıyla AS gelişiminde etkili olduğu düşünülen *Klebsiella pneumoniae*, bağırsak mikrobiyotası ile AS patogenezi arasındaki bağlantıyı daha da desteklemektedir (45).

Klingberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bağırsak inflamasyonunun bir göstergesi olan fekal kalprotektin seviyeleri AS'li hastalarda artmış olarak bulunmuştur, bu bulgular da AS ile bağırsak mikrobiyotası arasında bir etkileşim olduğunu kanıtlar niteliktedir (46).

HLA-B27 pozitifliği, erkek ve kadınlarda eşit yaygınlıkta olsa da AS erkeklerde daha sık görülür. Ancak, nr-axSpA kadınlarda daha yaygındır ve erkekler nr-axSpA'nın radyografik aksiyel spondiloartrit dönüşmesi açısından risk altındadır. Cinsiyet, klinik belirtiler ve tedaviye yanıtı etkiler; örneğin, erkeklerde üveit daha sık, kadınlarda ise periferik artrit ve sedef hastalığı daha fazla görülür. Erkeklerin genetik

ve bağımsızlık özellikleri, AS'ye yatkınlıklarını artırırken, sigara içme ve diyet gibi yaşam tarzı faktörleri de cinsiyet farklarını etkileyebilir (47).

2.2.4. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

AS tanısı için geçmişte farklı tanı kriterleri dizileri kullanılmıştır. İlk olarak 1961'de belirlenen Roma kriterleri AS tanısı için kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında Roma kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün yeterli oranda fazla olmaması nedeniyle zaman içinde değişikliklere uğrayarak 1966'da New York kriterleri geliştirilmiştir. 1977 yılında ise Calin kriterleri geliştirilmiş olup, bu kriterler inflamatuvar bel ağrısını diğer bel ağrısı nedenlerine göre çok iyi karakterize etmeyi başarmıştır. 1984'te ise hala günümüzde de kullanılan modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1) (48).

Tablo 1: Modifiye New York Tanı Kriterleri (1984) (48)

1. Klinik Kriterler
a. En az üç aydır var olan egzersizle düzelip istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
b. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
c. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
2. Radyolojik Kriterler
a. Evre 2-4 bilateral sakroiliit
b. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit

Spondiloartropatiler için ilk defa 1990'da Amor kriterleri (Tablo 2) ve bunu izleyen dönemde aksiyel ve periferik SpA'nın tüm spektrumunu kapsayan hem de kronik direkt grafi değişiklikleri olmaksızın hastalığın erken evresini kapsayan 1991'de Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından klasifikasyon kriterleri (Tablo 3) önerilmiştir (49).

Tablo 2: Amor SpA Kriterleri (1990) (49)

Klinik öykü ve semptomlar	PUAN
1. Gece ağrısı (omurgada) veya sabah tutukluğu	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Tek taraflı / yer değiştiren gluteal ağrı	1/2
4. Sosis parmak (daktilit; el veya ayakta)	2
5. Entezit (Aşıl, plantar fasya)	2
6. Üveit	2
7. Artritten önceki 1 ay içinde üretrit-servisit	1
8. Artritten önceki 1 ay içinde ishal	1
9. Psöriazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
Direkt Radyografi	
10. Sakroiliit (bilateral evre 2 – unilateral evre 3)	3
Genetik Zemin	
11. HLA-B27(+)’liği veya ailede AS, ReA, üveit, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü	3
NSAİİ yanıtının iyi olması	
12. NSAİİ alımını takiben 48 saat içinde iyi yanıt alınırken kesildikten 48 saat sonra ağrının tekrar başlaması	2
SpA tanısı için en az 6 puan gereklidir.	

Tablo 3: ESSG Kriterleri (1991) (49)

İnflamatuvar Bel Ağrısı veya Sinovit (Asimetrik, alt ekstremitte) + Aşağıdakilerden biri
- Entezit (Topuk) - Pozitif Aile Öyküsü - Psöriazis - Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit - Artritten önceki 1 ay içinde üretrit-servisit-diyare - Gluteal bölgede ağrı (yer değiştirebilen) - Sakroiliit

Modifiye New York kriterlerine göre (1984) direkt grafi ile bilateral evre 2-4 ya da unilateral evre 3-4 sakroiliitin tanımlanması gerekir. Fakat sakroiliak grafinin yorumlanması güç olabilir ve de hastalığın erken evrelerinde sakroiliitin tanımlanması zor olabilir, yorumlama çeşitliliğine de açıktır. Bu kriterlere göre AS tanısı koyabilmek için direkt grafi kanıtı gerekir, böylece de tanı koyma aşamasında 10 yıla kadar geç kalınabilir. Bu durum hastanın tedavisinde geç kalınmasına sebep olabilir ve morbiditesini artırabilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) direkt grafi ile saptanamayan akut inflamatuvar durumları; kronik yapısal lezyonları ve de kemik iliği ödemi göstermede altın standart görüntüleme yöntemidir bu sayede de sakroiliak eklemlerin MRG ile görüntülenmesi direkt grafi ile saptanamayan sakroiliit durumlarında hayati önem taşır (50).

Amor ve ESSG kriterleri de uzun yıllardır kullanılmaktadır fakat bu kriterleri kullanmanın da iki büyük dezavantajı mevcuttur, birincisi periferik ve aksiyel SpA'ya ayrı ayrı tanı koyamazlar; ikincisi ise bu tanı kriterlerinin tanımlandığı yıllarda MRG'nin tanı amacıyla sık kullanılan bir yöntem olmamasıdır. Mevcut klasifikasyonlardaki limitasyonlar sebebi ile yeni tanı kriterleri tanımlama ihtiyacı duyulmuştur (51).

2009'da Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu (ASAS) tarafından ax-SpA (Tablo 4) ve pSpA (Tablo 5) için ayrı ayrı yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. ASAS tanı kriterleri, 3 aydan daha fazla olan İBA ve bu semptomları 45 yaş öncesi başlayan hastalara uygulanır. Bu şartlar hastada mevcut ise, görüntüleme ve klinik kol olmak üzere iki kol üzerinden hastalar değerlendirilir. Görüntüleme kolunda MRG ya da konvansiyonel grafilerde sakroiliit saptanmalı ve buna ilave olarak bir ya da daha fazla SpA bulgusu hastada olmalıdır. Klinik kol ise HLA-B27 pozitifliğini ve SpA'nın klinik özelliklerinden 2 veya daha fazlasını gerektirir (52).

Tablo 4: Aksiyel SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri (2009) (52)

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

Tablo 5: Periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterleri (2009) (52)

Sadece periferik tutulumu olan hastalarda Artrit veya Entezit veya Daktilit		
+		
≥ 1 SpA bulgusu	VEYA	≥ 2 SpA bulgusu
Üveit Psöriazis Crohn/ Kolit Öncül enfeksiyon HLA-B27 Görüntülemelerde sakroiliit	Artrit Entezit Daktilit Geçmişte İBA SpA için aile öyküsü	

2.2.5. Klinik Bulgular

2.2.5.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

Aksiyel Tutulum

AS'deki bel ağrısı karakteristik olarak İBA özellikleri taşır ve AS'nin ana ve ilk klinik semptomu olarak bilinir. İBA'ya genelde sabah tutukluğu eşlik eder, fakat bu

semptomlar aksiyel tutulumun olduğu diğer SpA spektrumundaki hastalıklarda da karşımıza çıkabilir (53).

İBA'nın karakteristiği sinsi olarak başlaması ve zamanla giderek şiddetlenmesi; dinlenme ile artıp egzersiz, NSAİİ alımı ile azalması, genelde 3 aydan uzun sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi ve genelde 50 yaşından önce başlaması olarak sıralanabilir (2,53).

Ağrı semptomların başlangıcında hasta tarafından lokalize edilmesi zor olsa da tek taraflı olarak özellikle gluteal bölgede hissedilebilir fakat zamanla iki taraflı olarak lomber bölgelerde kalıcı hale gelebilir (2).

İBA'nın tanımlanabilmesi için ilk kriterler Calin ve arkadaşları tarafından 1977'de önerilmiştir (Tablo-6) (54). Calin kriterlerinin özgüllük ve duyarlılığının düşük olarak saptanması nedeniyle zamanla yeni kriterlere ihtiyaç duyulmuştur. İBA için geliştirilen Berlin ve ASAS kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 6) (49).

Tablo 6: İnflamatuar bel ağrısı (İBA) için kriterler (49)

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

Periferik eklem tutulumu

AS periferik eklemleri de tutabilir, periferik artrit tablosu sıklıkla mono-artiküler ya da oligo-artiküler tutulum olarak görülmektedir. AS'de periferik artrit

tablosu genelde alt ekstremitede ortaya çıkmaktadır, fakat kalça ve omuz eklemleri de yaklaşık %20 oranda etkilenmektedir (2). AS’de kalça tutulumu omuz tutulumuna göre daha sık görülmektedir, daha şiddetli seyretmektedir ve kötü prognostik faktör olarak rol almaktadır. Kalça tutulumu AS’nin klasik değişikliklerinin aksine etkilenen bölgede yeni kemik oluşum gibi değişikliklere yol açmayıp daha çok tahribat oluşturunca, eklemi destrükte eden bir özellik seyreder. Bu nedenle de total kalça replasmanı AS’nin ilerleyen dönemlerinde tedavi edici bir seçenek olarak karşımıza çıkabilmektedir (55). Temporomandibular eklem (TME) de AS hastalarında tutulan eklemlerdendir ve bu tutulum oran olarak yaklaşık %3 ila %20,5 arasındadır (56).

Torakal omurga, kostovertebral, sternoklaviküler ve sternomanubrial eklemlerin etkileniminden dolayı dorsal kifoz gelişir, bu sebeple solunum kötü anlamda etkilenir göğüs ekspansiyonunda azalmayla sonuçlanır. Kısıtlı göğüs duvarı hareketi nedeni solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip akciğer hastalığının olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (57).

Entezit

SpA’ların ortak özelliklerinden biri, entezis adı verilen ve tendon, bağ, anulus fibrosus, aponöroz veya eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerde inflamasyonun görülmesidir. Entezit olarak adlandırılan bu durum, lokalize ağrı, hassasiyet ve şişlik gibi semptomlarla ortaya çıkabilir, ancak asemptomatik de seyredebilir. İlerlemiş vakalarda ossifikasyona ve ankiloza yol açabilen entezit, AS’nin klinik gidişatında önemli bir süreç olarak karşımıza çıkabilmektedir. Araştırmalarda AS’de entezit sıklığı %25-58 arasında bildirilmiştir. Aşil tendonu ve plantar aponörozlar, AS’de en sık etkilenen bölgeler arasında yer alırken, diğer tutulum alanları arasında spinöz çıkıntılar, iliak krest, manubriosternal, kostovertebral, kostokondral eklemler, medial ve lateral epikondil ve trokanter majör bulunmaktadır (58,59).

2.2.5.2. Eklem Dışı Bulgular

AS’nin eklem dışındaki tutulumları hem sıklık hem de şiddet açısından büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Çalışmalar eklem dışı bulguların da sık gözükmesinin sebebini kontrol altına alınamayan sistemik inflamasyon ile açıklamışlardır. Eklem dışı bulgular AS’de tedavi kararı açısından da önem arz etmektedir. En yaygın

saptanan eklem dışı bulgular üveit, gastrointestinal sistem tutulumu, pulmoner ve kardiyovasküler sistem etkilenimi, böbrek, cilt ve kemik tutulumu olarak açıklanabilmektedir (60).

Göz Tutulumu

Üveit, dışta konjonktiva, ön kamara ve sklera ile iç tarafta retina arasında bulunan gözün orta tabakası olan üveal yolun iltihaplanma durumuna verilen isimdir (61). Üveit, AS hastalarında en yaygın ekstra-artiküler bulgudur, %20-30 arasında görülme sıklığı mevcuttur ve hastalık süresi uzadıkça görülme olasılığı artar. HLA-B27 pozitif AS hastalarında ve periferik eklem tutulumu olanlarda üveit daha sık ve şiddetli seyreder. Üveit vakalarının %90'ı akut, anterior ve tek taraflıdır, ancak semptomlar genellikle karşı gözde de gelişebilir. Fotofobi, yaşarma, bulanık görme ve ağrılı kırmızı göz gibi belirtilerle kendini gösterir. Genellikle 2-3 ay içinde, kalıcı sekel bırakmadan iyileşir. Tedavi gecikirse, sineşi, katarakt, glokom gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Üveit iyi prognoz gösterir ve topikal midriyatikler, sikloplejikler ve kortikosteroidlerle tedaviye olumlu yanıt verir; ancak komplikasyonları önlemek için tedaviye hızla başlanmalıdır (60,62). Çeşitli çalışmalar ile üveit alevlenmeleri (yılda 3'ten daha fazla) sık görüldüğü zaman SSZ kullanıldığında, SSZ'nin üveitin tekrarlama olasılığını ve de yeni atak şiddetini azalttığını göstermiştir (63). Yapılan yeni çalışmalar ile AS'de üveit tedavisinde anti-TNF-alfa antikörlerinin (infiximab ve adalimumab) etkili olduğunu ve alevlenme olasılığını azalttığını göstermiştir (64).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Eklem tutulumuyla bağırsak inflamasyonu arasında bir bağlantı bulunmaktadır. Örneğin, genetik yatkınlığı olan bireylerde *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* veya *Yersinia* gibi bakteriler bağırsakta enfeksiyona ve diyareye yol açabilir. Bu durumun ardından birkaç gün veya hafta içinde periferik artrit gelişebilir ve bu tablo ReA olarak adlandırılır. ReA genellikle kendi kendini sınırladığı için iyi huylu kabul edilir. Ancak, bu durumun kronikleştiği vakalarda, hastaların yaklaşık %20'sinde 10-20 yıl içinde AS gelişebilmektedir. AS hastalarının %25-49'unda ileokolonoskopi ile subklinik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır. Ayrıca, AS hastalarının %5-10'u Ülseratif Kolit veya Crohn gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarına sahiptir. Bağırsak inflamasyonunun makroskopik belirtileri, histolojik inceleme ile tespit edilen

mikroskopik lezyonlara göre daha nadir görülmekte olup, mikroskopik lezyonlar AS hastalarının %50-60'ında rapor edilmiştir (65).

Günümüzde bağırsak iltihabının kanıtı olarak gösterilebilecek belirteçler tanımlanmıştır. Kalprotektin, AS tanısı konulan hastalarda bağırsak inflamasyonunu yansıtan önemli belirteçlerden biridir. Romatoid artrit (RA), JİA, PsA gibi diğer romatizmal hastalıklara sahip hastaların serum ve sinoviyal sıvılarında da kalprotektin seviyelerinin artış gösterdiği bulunmuştur. Kalprotektin inflamasyon belirteci olmasının yanında aynı zamanda inflamatuvar durumların patogenezinde de rol almaktadır (66).

Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

AS'li hastalarda kardiyak patolojilerin görülme oranının %10 ila %30 arasında olduğu bildirilmiştir. AS'li hastalarda iskemik kalp hastalıkları, iletim bozuklukları, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler gibi kardiyak olaylar normal popülasyona göre daha yüksek oran ile görülmektedir. En sık görülen kardiyak komplikasyonlar iletim defektleri ve aort yetmezliğidir. Hastalık ve periferik eklem tutulumu süresi arttıkça kardiyovasküler tutulum oranı artış göstermiştir. AS hastalarında normal popülasyona kıyasla ölüm riski 2 kat fazla bulunmuştur ve bunun en büyük sebebi olarak kardiyovasküler riskler görülmüştür (67,68).

AS'de mevcut olan inflamatuvar süreç aterosklerozun tüm aşamalarına katkıda bulunarak artmış kardiyovasküler riskin önemli etkenlerinden biri olarak görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma sağlıklı popülasyona kıyasla AS'li hastalarda ateroskleroz gelişimde önemli başlatıcı faktörlerden biri olan bozulmuş endotel fonksiyonunu kanıtlamıştır. Visfatin visceral yağ dokusundan salınan bir adipokin olmasının yanı sıra monosit ve vasküler endotel hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırıp şiddetli inflamasyona sebep olan bir proinflamatuvar sitokindir. Artmış visfatin seviyeleri, vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu, arterlerde artmış plak formasyonu ile ilişkili bulunarak artmış kardiyovasküler olayın bir sebebi olarak görülebilir (69).

AS'de kardiyak tutulum hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir, aerobik egzersizler uygulanan kardiyak rehabilitasyon programı egzersizin bilinen olumlu etkilerinin yanında AS'de fonksiyonel iyileşmeyi de sağlayabilmektedir (70).

Pulmoner Tutulum

Hastalığın akciğer tutulumuna bağlı komplikasyonları ve oluşturduğu sonuçlar olarak; üst lobların fibrozisi, interstisyel akciğer hastalığı ve buna bağlı restriktif akciğer hastalığı, uyku apnesi, spontan pnömotoraks, amfizem ve bronşektazi olarak sıralanabilir. Akciğerin görüntülenmesindeki artmış teknoloji, parankimdeki hastalık ve anormalliklerin tanımlanmasına eskiye nazaran daha fazla izin verse de bu hastalıkların doğal geçmişi ve tedavinin akciğer hastalığının gelişmesini durdurma potansiyeli hakkında henüz çok az kanıt ortaya konmuştur (57).

AS'de solunum fonksiyon testlerine bağlı oluşan restriktif patern, kostovertebral, sternoklaviküler, sternomanubrial eklemlerin tutulumuna bağlı göğüs duvarının ekspansiyonunun bozulmasına ve torasik omurga etkileniminden kaynaklanan dorsal kifoza bağlı olabilmektedir (57).

Akaltun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AS hastalarına uygulanan aerobik egzersiz içeren pulmoner rehabilitasyon programının hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, işlevsellik ve pulmoner fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (71).

Renal Tutulum

AS'de renal anormallikler nadirdir, görülme sıklığının yapılan çalışmalar ile %10 ila %35 arasında değiştiği gösterilmiştir. En sık renal komplikasyon olarak sekonder renal amiloidoz görülür; bunun dışında immunoglobulin A (IgA) içeren komplekslerin birikimi, mikroskobik hematüri, mikroalbuminüri, glomerülonefrit gibi manifestasyonlar da görülebilir. Amiloidoz, aktif AS'de ve uzun hastalık süresi olan hastalarda yaygın bulunmuştur (68).

AS'de görülen böbrek hasarı, bazen uzun süreli medikal tedavide tercih edilen nefrotoksik etkileri iyi bilinen NSAİİ'lere bağlı görülebilir. Bu yüzden medikal tedavi başlanmadan böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmeli, ilaç kullanımı sırasında da yan etki profilleri açısından dikkatli olunmalıdır (72).

Cilt Tutulumu

AS tanısı konulan hastaların %10-%25'inde eş zamanlı olarak psöriazis lezyonları görülebilmektedir. Psöriazis hastalarının %5'inde vertebra ve sakroiliak eklem tutulumu görülebilmektedir (68).

Nörolojik Tutulum

AS'de travma, fraktürler, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, intervertebral disk hernileri, spinal stenoz gibi etyolojik nedenler ile oluşan basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. Hastalık sürecinin ilerlemesiyle vertebral ligamanların ossifikasyonu, vertebral eklemlerin füzyonu, osteoporoz ve kifoz gelişebilmektedir. Bu patolojik nedenler ile spinal eksen yeniden şekillenir ve vertebral kolon zayıflar, kırıklara yatkın hale gelir ve omurilik yaralanması ihtimali kolaylaşır. Ankiloze omurgada kırıklar gözden kaçıp spinal epidural hematoma gelişebilmekte nörolojik bulguların şiddeti daha da kötüleşebilmektedir (73).

AS'de lomber ve torakal omurgada olduğu gibi daha nadir olarak servikal omurgada da vertebral kareleşme, sindesmofitler, ankiloz görülebilir. RA'da daha sık rastlanan servikal vertebra tutulumuna bağlı instabiliteden kaynaklanan atlantoaksiyel subluksasyon; AS'de de %2 ila %6,7 prevalansında görülebilmektedir. Boyun ağrısı, tutukluk, hareket kısıtlılığı bazen de basıya bağlı nörolojik semptomlar ile karşımıza çıkabilmektedir (74).

Kauda equina sendromu, AS'li hastalarda nadir görülür fakat en ciddi komplikasyonlarından biridir. Uzun tanı süresi olan AS hastalarında görülmektedir, lumbosakral sinir köklerinin tutulumuna bağlı ağrı, eyer tarzı anestezi, idrar ve gaita inkontinansı gibi semptomlar ile kendini gösterebilir. Patofizyolojisi ve tedavisi net olarak ortaya konmamıştır; fakat patogenezinde en sık vertebral kolonun kronik entezitinin dural sertleşme ve dektazi oluşumuyla sonuçlanan süreci başlattığı, bu sürecin sonucu olarak da sinir kökü hasarına neden olup bu duruma sebep olduğu fikri suçlanmıştır (75).

Osteoporoz

Osteoporoz, diğer inflamasyon ile giden romatizmal hastalıklar gibi AS'de de görülmektedir. AS'de görülen osteoporoz, daha çok uzun hastalık süresi ile ilişkili ve

de azalmış omurga hareketliliğiyle bağlantılı olmakla birlikte, erken AS'de de düşük kemik mineral dansitometri (KMD) sonuçları karşımıza çıkmıştır. AS'de gözlenen sistemik inflamasyon, kemik yeniden şekillenmesinde olumsuz etkili olmaktadır, bu yüzden inflamasyonu medikal tedavi ile baskılayarak AS'de görülen osteoporoz üzerinde de olumlu etkiler elde edilebilir (76). Yapılan son çalışmalar ile TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilen AS hastalarında yapılan ardışık KMD sonuçları ile iyileşmeler gözlenmiş, bu açıdan ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (68).

AS'nin geç dönemlerinde oluşan vertebral kırıklar, nörolojik defisitlere de sebep olarak morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. KMD osteoporoz için altın standart ölçüm yöntemidir, fakat AS'de kronik inflamasyonun ortaya çıkardığı faset eklem füzyonları, sindesmofitler, vertebral ligamanlardaki ossifikasyonlar nedeni KMD sonuçları abartılı yüksek olabilir. Bu nedenle AS hastalarındaki osteoporoz değerlendirmesinde KMD alternatifi olarak dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilmektedir (68).

Spondilodiskit

Spondilodiskit AS'de görülebilen nadir bir komplikasyondur, radyografik olarak vertebral son plağın erozyonu ve sklerozuyla karakterizedir, bazen de intervertebral disk boşluğunun daralması ile karakterize olabilir. Andersson lezyonu olarak da adlandırılır ve genelde asemptomatik seyreder fakat semptomatik olursa en çok alt torakal ve lomber vertebra etkilenir. Spondilodiskit uzun süreli AS hastalarında daha sık görülmektedir ve AS'nin geç bir komplikasyonudur (77).

2.2.6. Fizik Muayene

AS'de tanı aşamasında ve hastalığın takip edilmesinde fiziksel muayene önem arz eder. Kas iskelet sistem muayenesinin yanı sıra hipertansiyonu dışlamak için kan basıncının ölçülmesi, iletim bozuklukları açısından nabıza bakılması, üveit açısından göz muayenesi, cilt lezyonlarının ve tırnak değişikliklerinin değerlendirilmesi gereklidir. AS açısından özellikle aksiyel omurga ve sakroiliak eklemleri de kapsayan fizik muayene yapılmalıdır. Spinal mobilite değerlendirilebilmesi için servikal, torakal ve lomber omurgaların fizik muayenesi önemlidir. Servikal omurga tutulumu daha çok geç hastalıkta görülmektedir. Fleksiyon, lateral fleksiyon, rotasyon ve ekstansiyon gibi

her yöne eklem hareket açıklığı kısıtlaması gelişebilir. Servikal eklem hareket açıklığı gonyometre ile ölçülebilir. Servikotorasik mobilite aynı zamanda oksiput-duvar mesafesi ve tragus-duvar mesafesi ile ortaya konulabilir (78).

Göğüs ekspansiyonu ölçümünde, ölçüm yapılan metre ile hastanın cildi arasında kıyafet olmamalıdır. Hasta istirahat halindeyken ellerini başının arkasına koyması söylenir, erkeklerde 4.interkostal aralık kadınlarda ise göğsün altından, maksimal zorlu ekspirasyon sonrasında ve maksimal inspirasyon bitiminde ölçülür. İki ölçüm sonrası sonuçları değerlendirmek önerilmektedir. Cinsiyet ve yaşa göre değişmek ile birlikte, iki ölçüm arasındaki 5 cm'den fazla fark anormal kabul edilmekte ve bu değer AS için anlamlı olup kostovertebral eklem tutulumunu gösterebilmektedir (49,79).

Lomber spinal mobilite modifiye schober testi (MST), lateral spinal fleksiyon ve el-parmak zemin mesafesinin ölçümleri ile değerlendirilmektedir. MST'de hasta ayakta dik pozisyonda venüs gamzelerine yakın her iki spina iliaka posterior superioru (SİPS) birleştiren bir çizgi çizilip işaretlenir. Bu işaretin 5 cm altına ve 10 cm üstüne yeni işaretler konulur. Hastaya dizlerini tam ekstansiyonda tutacak şekilde maksimal öne eğilmesi istenir. Son konulan işaretlerin arası cm cinsinden tekrar ölçülür. Normal sağlıklı bir kişide son ölçümün 20 cm'nin üstünde olması beklenmektedir, eğer 20 cm'den az bir ölçüm olduysa bu lomber spinal mobilitenin kısıtlandığını gösterir ve AS için anlamlı kabul edilmektedir (79,80).

Lateral spinal fleksiyonu değerlendirirken hasta ayakta dik bir pozisyonda topukları ve sırtı duvara yaslanmış şekilde dururken her iki kolunu gövdesinin yanında el orta parmak uçlarının yeri göstermesi istenir, her iki parmak ucu ile zemin arasındaki mesafe kaydedilir. Sonrasında hastaya dizleri bükmeden, öne eğilmeden ve gövdesi rotasyona gelmeden laterale doğru eğilebildiği kadar eğilmesi söylenir, her iki taraf için tekrar orta parmak ucu ve zemin arasındaki mesafe kaydedilir. Kaydedilen iki ölçüm arasındaki fark bize lateral spinal fleksiyon hakkında bilgi vermektedir (49).

İntermalleolar mesafe ölçümü ile AS'de kalça eklem mobilitesi değerlendirilebilir. İki farklı yöntem ile değerlendirilebilir; birincisi hasta sırt üstü uzanır pozisyonda ayak parmakları yukarı bakacak şekilde, dizler ekstansiyonda, her iki kalçaya maksimum derecede abduksiyona getirmesi söylenir ve her iki medial malleol arasındaki mesafe ölçülür. Alternatif olarak hasta ayakta iken her iki kalçasını

maksimal abdüksiyona getirmesi söylenip her iki medial malleol arasındaki mesafe ölçülebilmektedir (49).

Kalça eklem mobilitesi ve servikal-torakal-lomber spinal mobilitayı beraber değerlendirilen Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir. BASMI’de servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, lateral lomber fleksiyon, MST ve intermalleolar mesafe ölçümü olarak 5 ayrı parametre değerlendirilir (80).

Fizik muayenede AS için sakroiliak eklem muayenesi önemlidir. Sakroiliak kompresyon testi, Gaenslen testi, Faber testi ile sakroiliak eklemler muayene edilebilir. Sakroiliak kompresyon testinde yüz üstü yatan hastada sakrum üzerine, sırt üstü yatan hastada her iki spina iliaka anterior superior (SIAS) üzerine, yan yatan hastada da pelvis üzerine uygulanan basınç ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürebilir. Gaenslen testinde sırt üstü yatan hastada hekime uzak olan kalça fleksiyona getirilir, test edilecek kalça aşağı doğru sarkıtılarak ekstansiyona getirilirken her iki dize zıt yönde güç uygulanır, test edilen tarafta sakroiliak eklemde ağrının ortaya çıkması anlamlıdır. Faber testinde supin pozisyonda yatan hastanın test edilecek alt ekstremitesi fleksiyon, abdüksiyon, dış rotasyon pozisyonunda olacak şekilde diğer alt ekstremitesinde dizin üzerine konur. Karşı taraf pelvis stabilize edilirken, muayene edilen taraftaki diz yere doğru bastırılır ve sakroiliak eklem bölgesinde ağrı hissedilmesiyle test pozitif kabul edilir. Testlerin yalnızca sakroiliitte değil çevre yapılarıdaki ve kalça eklemdeki patolojileri ile de pozitif olabileceği akıldan çıkmamalıdır (79).

AS’de tendon, bağ veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapıştığı bölgelere entezis denir ve iltihaplanması durumuna entezit adı verilir. Fizik muayenede entezit bölgelerini saptamak önemlidir bunun için MASES (Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru) geliştirilmiştir. MASES’te toplam 13 entezis bölgesi palpe edilir, bunlar: bilateral olarak; 1.kostokondral eklem, 7.kostokondral eklem, SIAS, krista iliaka, spina iliaka posterior, aşilin proksimal yapışma yeri ve tek olarak L5 vertebranın spinöz çıkıntısıdır (49).

2.2.7. Labaratuar Bulguları

AS’de görülen labaratuar bulguları hastalığa spesifik olmamak ile birlikte tanı aşamasında yardımcı olabilir. Çünkü özellikle hastalık aktivitesi yüksek AS hastalarının %50 ila %70’inde CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut

faz reaktanlarının yükselmiş seviyeleri görülebilmektedir. Ama ESH ve CRP gibi akut faz reaktanlarının normal seviyelerde olması AS tanı olasılığını dışlamaz (81). CRP, serum amiloid A (SAA), IL-6 gibi inflamatuvar hastalık belirteçleri AS'de hala tedavi yanıtını öngörmede kullanılmaktadır. Yüksek CRP seviyeleri, sakroiliitin ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. ASAS grubu AS'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve takibinde ASDAS (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru)'ı önerir. ASDAS laboratuvar parametrelerinden CRP ya da ESH'yi de kullanır, bunun yanında sabah tutukluluğu, bel ağrısı, hasta vizüel analog skalası (VAS) ve periferik eklemlerdeki ağrı, şişlik gibi parametreleri de sorgular. Daha ileri vakalarda hafif normositer anemi ve trombositoz da görülebilir (82).

2.2.8. Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme AS'nin tanısı, sınıflandırması, hastalığın aksiyel veya periferik eklemlerdeki tutulumunun belirlenmesi, prognostik olarak değerlendirilmesi gibi birçok neden ile kullanılmaktadır. Uzun yıllardır AS tanısında konvansiyonel radyografi kullanılsa da son zamanlardaki gelişmeler BT, ultrasonografi (USG) ve özellikle MRG gibi görüntüleme yöntemleri öne çıkmıştır ve bu sayede hasta ve hastalık adına edinilen bilgi kapsamı ve düzeyi artmıştır (83).

2.2.8.1. Konvansiyonel Radyografi

Diğer yöntemlere göre ulaşımı zor olmayan, ucuz, genel olarak kabul görmüş olan konvansiyonel radyografi, AS için omurga ve sakroiliak eklemleri değerlendirmede ilk önerilen görüntüleme yöntemidir hala yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. 1984 modifiye New York kriterlerine göre konvansiyonel radyografiler ile saptanmış sakroiliit tanının önemli, ayrılmaz bir parçasıdır ve tanı için bilateral olarak grade >2 veya unilateral olarak grade 3-4 sakroiliit olmalıdır. Direkt grafi ile sakroiliit 5 evrede derecelendirilmektedir (Tablo 7) (49,84).

Tablo 7: Modifiye New York kriterlerine göre sakroiliit derecelendirmesi (49)

Derece 0	Normal
Derece 1	Şüpheli değişiklikler
Derece 2	Minimal anormallik: Eklem genişliğinde değişiklik olmaksızın erozyon veya sklerozlu küçük lokalize alanlar.
Derece 3	Kesin anormallik: Erozyonlar, skleroz kanıtı, genişleme, daralma veya kısmi ankilozdan bir veya daha fazlasıyla orta veya ileri sakroiliit.
Derece 4	Ciddi anormallik: Total ankiloz

2.2.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1984 Modifiye New York kriterleri kısa semptom süresi olan hastalarda ya da genç hastalarda hastalığın erken evresini teşhis etmek için yeterli duyarlılık gösterememiştir. Bunun sebebi sakroiliitin ve AS'ye bağlı diğer değişikliklerin konvansiyonel radyografide geç ortaya çıkması olarak görülmüştür, bu da AS tanısı konmasında gecikmelere sebep olmaktadır. Erken AS durumunda MRG hem yapısal lezyonları hem de aktif inflamatuvar lezyonları saptayabildiği için erken tanıda yararlıdır, bu durum 2009 ASAS kriterlerinde de vurgulanmaktadır. MRG kemik iliği ödemi, osteiti ve erozyonları konvansiyonel radyografiden önce saptayabilmektedir, bu nedenle konvansiyonel radyografi ile tanı konulamayan durumlarda sakroiliak eklemler MRG ile değerlendirilmelidir. Aynı zamanda radyasyona maruziyet istemediğimiz genç kadın hastalarda ve çocuklarda MRG belirgin bir avantaj sağlamaktadır (84).

MRG çekim teknikleri açısından protokoller standardize edilmiştir. Dokusal yapıda var olan değişiklikleri değerlendirmek için T1 ağırlıklı görüntülerde dokusal yapıda var olan değişiklikler değerlendirilir, kemik iliği ödemi/osteit ve aktif inflamatuvar durumlar T2 veya short tau inversion recovery (STIR) sekanslarda görüntüleme gerekmektedir. Entezis, sinovit gibi dokusal iltihap durumlarını göstermek için kontrast madde (gadolinium) kullanılan yağ baskılı T1 görüntüleme gereklidir. Kemik iliği ödemi/osteit, entezit, sinovit ve kapsülit AS ve diğer spondiloartropatilerde MRG ile saptanabilen aktif inflamatuvar lezyonlardır ve MRG ile T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülürken; STIR sekansta, T2 görüntülerde ve

kontrast kullanılan yağ baskılı T1 görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri olarak görülmektedir. MRG ile AS tanısı koyabilmek için aktif sakroiliit varlığı gösterilmelidir. Aktif sakroiliit diyebilmek için mutlaka kemik iliği ödemi/osteit varlığı görülmeli, tek bir odakta görülürse en az iki bitişik kesitte bulunmalı, birden fazla odakta görülürse tek bir kesitte bulunması yeterli olmaktadır. 2009 ASAS kriterlerine göre AS tanısı koyabilmek için en az bir anlamlı klinik bulguyla beraber MRG ile sakroiliit varlığının gösterilmesi %97,2 duyarlı ve %94,2 özgüldür. Entezit, sinovit ve kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonların varlığı tanı için yeterli olmasa da sakroiliit ile beraber bulunmaları tanısı desteklemektedir (85).

MRG ile özellikle T1 sekanslarda görülen erozyonlar, skleroz, yağ birikimleri ve ankiloz/kemik köprüler gibi kronik inflamasyonun sebep olduğu yapısal değişiklikler de görülmektedir (49).

AS'de vertebraların MRG ya da konvansiyonel radyografi ile görüntülenmesi tanı için önerilmez fakat hastalık aktivite değerlendirilmesi, izlemi, yapısal hasar ve yeni kemik oluşumları ile ilgili bilgi sağlayabilir (86). Vertebralarda özellikle diskovertebral eklemlerin kenarlarında görülen entezit nedeniyle radyografik bulgular oluşur. Romanus lezyonu, AS'de erken bir bulgu olarak vertebra köşelerinde düzensizlik ve erozyon olarak karşımıza çıkmaktadır, bu sebeple vertebral son plakların uç noktalarında oluşan parlak reaktif skleroz alanları olarak görülmektedir (83).

2.2.8.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

AS tanısı ve değerlendirilmesinde BT genellikle önerilmez, bunun sebebi BT'nin daha çok yapısal lezyonları gösterip yumuşak dokuda oluşan patolojileri göstermedeki yetersizliğidir. Konvansiyonel radyografi, patolojik süreçlerin görüntülenmesinde yapıların üst üste gelmesinden dolayı bazen dezavantajlı konumda olmaktadır. BT ile aynı patolojik süreçler birden fazla düzlemde ardışık görüntüler ile tanımlanabilmektedir. BT'nin AS'de öncelikle kullanımı kemik erozyonunu tanımlaması ve fraktürleri ayırt edebilmesidir (83).

2.2.8.4. Ultrasonografi (USG)

USG kas-iskelet sisteminin görüntülenmesinde son dönemlerde öne çıkan hassas, invaziv olmayan, pratik, güvenli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Power Doppler US gibi öne çıkan teknik yenilikler AS de dahil birçok romatizmal hastalıkta sinovyum ve çevre yapılarıdaki inflamatuvar durumlarda artmış vaskülititeyi göstererek tanı anlamında kolaylık sağlamaktadır (87). USG tendonun iç yapısını ayrıntılı gösteren bir görüntüleme yöntemi olduğu için, AS'li hastalarda entezitin tespiti ve periferik değerlendirmede MRG'den ve klinik muayeneden daha üstün bulunduğu çalışmalar bulunmaktadır. Kalınlaşmış tendon, hipoekojenite, lokal kalsifikasyonlar ve kemik erozyonları entezitin USG'de saptanan bulgularıdır ve artmış vaskülitite Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ile gösterilebilir. AS'de başlıca kalkaneal (aşıl tendonu ve plantar fasya), diz (patellar tendonun proksimal ve distal tutunma yerleri, kuadriseps tendonu), kalça (gluteus medius tendonu) ve dirsek (lateral ve medial epikondil) entezis bölgeleri incelenmektedir (85,88).

AS'de periferik eklemlerin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olan USG, aksiyel eklemlerin değerlendirilmesi açısından genelde bu kadar yaygın tercih edilmemektedir. USG, AS'de en sık tutulan yapılardan olan sakroiliak eklemleri de görüntüleyebilmektedir. Fakat USG ile sakroiliak eklemlerin sadece yüzeysel bölümü ve çevresindeki yumuşak dokular görüntülenebilmektedir; USG kırıkta içeren derin yapıları göstermede yetersiz kalmaktadır (89). AS'de şikayetlerin genel olarak başladığı yer olan sakroiliak eklemlere yönelik kortikosteroid enjeksiyonlarını yönlendirmek için de USG sıklıkla kullanılmaktadır. USG ile sakroiliak eklemlerde eklem efüzyonu da gösterilebilmektedir (83).

AxSpA'lı 45 hastayı içeren bir çalışmada, Spadaro ve ark. axSpA'lı hastaların sakroiliak eklemlerinin %38,9'unda ve kontrol grubunun sakroiliak eklemlerinin %1,7'sinde yüksek çözünürlüklü USG kullanılarak eklem efüzyonu bildirilmiştir (90). Yapılan başka bir çalışmada RDUS ile sakroiliak eklemlerin ve vertebraların arka kısmında artan vaskülitite sayesinde sakroiliak eklemlerdeki ve omurgadaki iltihabın saptandığı bulunmuştur (91). Yapılan çalışmalarda görülen bulgular, USG'nin tanısal anlamda sınırlı fakat hastalık aktivitesini yansıtmada önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (85).

USG, AS'de sakroiliak ve periferik eklemler dışındaki yapıları incelemek için yeterince kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. AS'de spinal mobilité değerlendirilmesinde metrik ölçümler yaygın olarak kullanılmaktadır fakat bu ölçümlerin bazı sınırlamaları mevcuttur. Bu nedenle spinal mobilité değerlendirilmesi için USG alternatif bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı 50 AS hastası ve 50 kontrol içeren çalışmada USG ile spinal mobilitenin değerlendirilebileceği ve USG ölçümlerinin BASMI skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). USG'nin segmental spinal hareket ölçümünde kullanıldığı başka bir çalışmada, ardışık vertebraların spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe hem fleksiyonda hem nötral pozisyonda ölçülebilmüş olup bu ölçümler MRG'deki ölçümlerine benzer bulunmuştur. Spinal mobilitéyi arttırmaya yönelik müdahaleler ile saptanabilen klinik sonuçları ölçümde USG'nin güvenli bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (93).

2.2.9. Değerlendirme

AS'de her hastalıkta olduğu gibi hasta değerlendirilmesi önemli bir alandır. ASAS ve OMERACT gibi grupların çalışmalarıyla bu alanda ilerlemeler kaydedilmiştir. AS'nin değerlendirilmesinde esas olarak 3 ana madde öne çıkmıştır: hastalık aktivitesi, fiziksel işlev ve yapısal hasar. ASAS grubu bu 3 ana maddenin değerlendirilmesi ve değerlendirmede kullanılacak ölçekleri tanımlamak için çekirdek setler yayınlamıştır (Tablo 8) (80).

Tablo 8: ASAS temel klinik kayıt tutma setinin değerlendirilmesi (80)

ALAN	DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ
Fiziksel Fonksiyon	BASFİ
Ağrı	NRS/VAS (Önceki hafta gece ve gündüz için ayrı ayrı omurga için)
Spinal Mobilite	Göğüs Ekspansiyonu Modifiye Schober Testi Oksiput-Duvar mesafesi Servikal Rotasyon Lateral Spinal Fleksiyon veya BASMİ
Hasta Global Değerlendirilmesi	NRS/VAS (geçen hafta)
Periferik Eklemler ve Entezler	Şiş eklem sayısı (44 eklem) MASES, San Francisco ve Berlin gibi doğrulanmış entezit skoru
Tutukluk	NRS/VAS (Omurga için geçen hafta sabah tutukluluğunun süresi)
Akut Faz Reaktanları	CRP veya ESH
Yorgunluk	BASDAİ'deki yorgunluk sorusu

NRS (sayısal derecelendirme ölçeği) 0–10; VAS (Vizüel Analog Skala) 0–100

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için ilk olarak 1994'te yayınlanan ve hasta tarafından bildirilen yanıtları esas alan BASDAİ kullanılmıştır. Daha sonra BASDAİ'ye alternatif olarak 2008'de geliştirilen ASDAS hasta tarafından bildirilen yanıtların yanında nesnel olarak CRP ya da ESH ölçümlerini de hesaba katarak hastalık aktivitesini ölçmektedir. CRP'yi içeren versiyonu ASDAS-CRP tercih edilen versiyondur, buna alternatif olarak ESH içeren ASDAS-ESH versiyonu da yayınlanmıştır (94).

AS hastalarının fonksiyonel olarak değerlendirilmesi için 1994 yılında görsel analog skalaları kullanılarak BASFİ geliştirilmiştir. Bu indekste ilk 8 madde fonksiyonel anatomiye, son 2 madde de günlük yaşam ile başa çıkma yetisini değerlendirmektedir (94).

Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL), 2003'te geliştirilmiş olup AS hastalarının gözünden 18 maddeye evet ya da hayır cevaplarını vererek, sağlık ile

ilişkili yaşam kalitesini hastalığa spesifik ölçen bir indekstir. ASQoL sonuçları genel yaşam kalitesini değerlendiren sık kullanılan bir anket olan Günlük Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (Short-Form 36 (SF-36)) ile iyi bir korelasyona sahiptir (80,94).

Periferik entezitlerin değerlendirilmesi için Mander Entezit İndeksi (MEI), Berlin Entezit İndeksi (BEI), MASES geliştirilmiştir. MASES'te toplam 13 entezis bölgelerin palpasyonu ile ağrı var (1 puan) ya da yok (0 puan) olmasına göre 0-13 arasında skorlanmaktadır (80).

AS'de hastalık sürecinin bir sonucu olarak gelişen yapısal hasarlar radyolojik olarak görüntülenebilmektedir. Hastalarda gelişen yapısal hasarların radyografik olarak skorlanabileceği de gündeme gelmiştir ve bunlardan en sık kullanılan 2 skorlama sistemi modifiye edilmiş Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru (mSASSS) ve Bath Ankilozan Spondilit Radyografik İndeksi'dir (BASRI)'dir (80).

Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için yapılan ölçümler ve bu ölçümlerin değerlendirilmesi ile mevcut geliştirilen skorlar izole olarak bilgilendirici değildir, görüntüleme bulguları ile desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü spinal mobilite kısıtlanmasının akut inflamasyon nedeniyle mi geliştiği yoksa kronik omurga ankilozuna sekonder mi ortaya çıktığını anlamak mümkün değildir. Yapılan çalışmalar ile spinal mobilite değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler ile lomber omurgada gelişen radyolojik değişiklikler arasında iyi korelasyon olduğunu göstermiştir (80). Rezvani ve arkadaşlarının yaptığı spinal mobilitayı değerlendiren başka bir çalışmada ise özellikle MST ile lomber omurganın radyografik ölçümlerinin analizi arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (95).

BASMI, tragus-duvar mesafesi, servikal rotasyon açısı, lomber fleksiyon, lateral lomber fleksiyon ve intermalleolar mesafe gibi toplam 5 klinik ölçümü içeren AS hastalarında spinal mobilite değerlendirilmesinde yer alan bir indekstir. İlk olarak 1992'de BASMI-2 olarak her bir ölçümün 0-2 arasında puanlandığı bir ölçek olarak yayınlanıp, 1 yıl sonra bu puanlanmanın 0-10 arasında yapıldığı BASMI-10 olarak güncellenmiştir. İlerleyen zamanlarda ise klinik ölçümlerin bilgisayar ortamında girilip, skor hesaplamasını doğrusal bir denklem ile yapan BASMI lineer (BASMI-lin) geliştirilmiştir (96). ASAS çekirdek setinde de BASMI yer almaktadır, bu set oksiput duvar mesafesi ve göğüs ekspansiyonunu da içermektedir (49). BASMI-10 ve BASMI-lin, değişikliklere karşı daha duyarlı olmasıyla ve BASMI-lin'in bilgisayar

ortamında değerlendirilmesi sayesinde BASMI-2'ye karşı üstün kabul edilmektedir (96).

2.2.10. Prognoz

AS hastalarında yüksek hastalık aktivitesi, kardiyovasküler komplikasyonlar, spinal mobilitede kısıtlılık, amiloidoz, radyolojik olarak hasar gelişmesi, osteoporoz ve buna bağlı kırıklar gibi değişkenler uzun vadeli prognozu öngörmeye olası adaylardır. Hastalığın progresyonu ilk 10 yılda en hızlı gibi görünmekle beraber, geciken tanı ve bunun sonucu olarak müdahalede gecikme olması da hızlı progresyona yol açmış olabilmektedir. Erken başlangıçlı hastalık daha kötü işlevsel sonuçlara yol açmak ile beraber AS'de çoğu hasta hayatına aktif olarak devam edebilir, ciddi fiziksel kısıtlılık nadir görülmektedir. AS'de artmış ölüm oranı genellikle kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir (81,97).

2.2.11. Ayırıcı Tanı

AS'nin ayırıcı tanısında reiter sendromu, İBH, PsA gibi sakroiliit yapan hastalıklar ve tüberküloz, brusella gibi enfeksiyona bağlı sakroiliit yapan nedenler akla gelmelidir (79). Yaygın idiyopatik iskelet hiperostozu (DİSH), AS gibi sırt ağrısı ve duruş bozukluğu gösterebilmektedir. Anterior longitudinal ligaman, paravertebral yapılar, annulus fibrosusun periferik bölgelerinde ossifikasyon meydana getiren bir hastalıktır. DİSH, AS'den farklı olarak inflamatuvar bel ağrısının karakterlerini göstermez, sabah tutukluğu yoktur ve ağrıları dinlenmeyle geçer. Aynı zamanda daha geç başlangıçlıdır, HLA-B27 ile ilişkisi yoktur, büyük geniş ligamentöz ossifikasyonlar ile kendini gösterir ve radyografik olarak sakroiliit kanıtı bulunmamaktadır (81).

2.2.12. Tedavi

AS multidisipliner yaklaşım ve tedavi gerektiren çeşitli komplikasyonlar ile kendini gösteren ciddi bir romatolojik hastalıktır (4). AS'yi tedavi ederken birden fazla amaç mevcuttur. Bu tedavi etme hedefleri arasında normal duruşu korumak, spinal mobilitayı iyileştirip sürdürmek, semptomları ve hastalık aktivitesini azaltmak, işlevselliği sürdürmek, ilerleyici yapısal hasarı önlemek ve komplikasyonları azaltmak vardır. Bu hedeflerin sonucunda hastalarda yaşam kalitesini olabilecek en iyi seviyeye

getirmek AS tedavisinin amaçlarındandır (1,4). AS tedavisi hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, komplikasyonları gibi özellikleri dikkate alınarak hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Hasta eğitimi, non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin kombinasyonu AS'nin ideal olarak tedavi edilmesinde önemlidir (4). Sigaranın bırakılması hasta olsun olmasın her kişi için önerilmesi gereken bir durumdur, fakat AS'li hastalarda bu öneri daha da önem kazanmaktadır çünkü sigara içimiyle AS'de hastalık aktivitesi ve inflamatuvar bulgular, sindesmotit oluşumları gibi MRG bulguları arasında bir ilişki mevcuttur (98).

2.2.12.1. Farmakolojik Tedavi

Non-Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lerin sabah tutukluluğunu iyileştirmedeki etkisi, bel ve eklemlerdeki ağrılar üzerine faydaları olması nedeniyle, bu gruptaki ilaçlar AS'de ilk basamak tedavi olarak hastalar tarafından kullanılmalıdır. Hastalar üzerindeki etkinliği açısından farklı NSAİİ'ler arasında fark bulunamamıştır, bu nedenle NSAİİ seçimini yan etkiler, doz aralıkları, ilaç etkileşimleri gibi faktörler belirlemektedir. Tedavi yüksek doz ile başlatılıp duruma göre doz ayarlaması yapılmalıdır, eğer gece semptomları ve sabah tutukluluğu ön plandaysa uzun etkili gece dozları da kullanılabilir. NSAİİ alımı hastaların semptomlarını baskılıyorsa eğer sürekli kullanım da düşünülebilir, bu kullanım şekliyle radyografik progresyon da baskılanabilmektedir. NSAİİ'lerin kardiyovasküler sistemde, gastrointestinal sistemde ve renal yan etkileri bulunmaktadır; gastrointestinal açıdan yan etki riski yüksek hastalara bir proton pompa inhibitörü ile COX-2 selektif ajan tercih edilmelidir. Eğer kardiyovasküler açıdan riskli hasta ise naproksen tercih edilebilmektedir (99). 1 aylık sürede en az 2 farklı NSAİİ ile maksimum doza rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hastalar tedaviye yanıtız kabul edilir Anti-TNF'ler gibi ileri basamak tedaviler bu durumlarda düşünülebilmektedir (100).

Analjezikler

NSAİİ'lerin başarısız olması ya da yan etki geliştirmesi gibi durumlarda ağrı kontrolü için parasetamol veya opioid türevi gibi analjezikler kullanılabilir. Opioid türevi ilaçların kısa vadede kullanımı önerilmektedir fakat uzun süreli

kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir ve genellikle önerilen bir durum değildir (4).

Glukokortikoidler

ASAS/EULAR (2022) önerilerine göre aksiyel hastalık için uzun süreli glukokortikoid kullanımı önerilmez, sistemik hastalık için yalnızca kısa süreli glukokortikoid kullanımının yararına dair kanıt bulunmaktadır. Artrit, entezit gibi inflamasyonlu durumlarda lokal olarak glukokortikoid enjeksiyonları düşünülebilir, USG gibi görüntüleme kılavuzluğunda enjeksiyonlar daha başarılıdır. Yapılan çalışmalara göre özellikle sakroiliak glukokortikoid enjeksiyonlarında uygulanan işlem fayda sağlamış gözükmemektedir (4,99).

Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

ASAS/EULAR (2022) önerilerine göre AS’de kullanılan sülfasalazin, metotreksat, leflunomid gibi konvansiyonel sentetik DMARD’lar (csDMARD) yalnızca aksiyel hastalık varlığında önerilmemektedir. Periferik eklem tutulumu için sülfasalazin önerilmektedir. (4)

Sülfasalazin (SSZ)

AS tedavisinde en sık kullanılan csDMARD’dır. Periferik artritte kullanılabilir fakat daktilit, entezit gibi manifestasyonlarda yararlı bulunamamıştır. Önerilen doz 2g/gün’dür maksimum 3g/gün’e çıkılabilir. SSZ’nin plaseboya oranla AS hastalarında sabah tutukluluğunu, ağrı şiddetini, ESH’yi iyileştirdiği bulunmuştur (99).

Metotreksat

AS’de etkili olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır, ASAS/EULAR önerileri de bunu doğrulamaktadır (99).

Biyolojik Ajanlar

Nonfarmakolojik tedavi ve maksimum dozda en az 2 NSAİİ’nin 4 hafta boyunca kullanımına rağmen yüksek hastalık aktivitesi mevcut olan hastalarda tedavi başarısız kabul edilip TNF-a inhibitörü, IL-17 inhibitörü, Janus Kinaz inhibitörü (JAKi) düşünülmelidir. Yüksek hastalık aktivitesi için kriterlerden ASDAS ≥ 2.1 ya da

BASDAİ ≥ 4 kullanılmaktadır. ASDAS, BASDAİ'ye göre tedaviye yanıt verme olasılığını daha iyi veren bir parametredir bu nedenle hastalık aktivite değerlendirmesinde ASDAS kullanımı önerilmektedir (4,99). Kısa hastalık süresi, HLA-B27 pozitifliği, CRP yüksekliği, 40 yaşından küçük olmak gibi etkenler hastanın Anti-TNF tedavisine iyi yanıt vereceğinin öngörücüleridirler. Aktif enfektif durum, tüberküloz, ileri kardiyak yetmezlik, multipl skleroz ve malignite varlığı durumlarında Anti-TNF'ler kontraendikedir (1). İnflksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab AS'de kullanılan TNF-a inhibitörleridir (99).

İnflksimab

İnflksimab insan-fare şimerik monoklonal anti-TNF-a antikorudur, AS tedavisi için randomize kontrollü çalışmalarda denenen ilk biyolojik ajandır. Tedavinin 2.haftasında genellikle yanıt alınır. Başlangıçta, 2.haftada ve 6.haftada, sonrasında her 6-8 haftada bir 5mg/kg dozunda intravenöz infüzyon olarak uygulanmaktadır (99).

Etanercept

TNF reseptörüne, immünoglobulin G1'in Fc parçasına bağlanan dimerik yapısı olan insan füzyon proteinidir. Önerilen kullanım subkutan uygulama şeklinde haftada bir 50mg ya da haftada iki kez 25mg'dır (99).

Adalimumab

Her iki haftada bir 50mg subkutan uygulanan insan monoklonal antikorudur. Yüksek hastalık aktivitesi olması durumunda haftada bir 50mg subkutan da kullanılabilir (99).

Golimumab

Diğer bir insan monoklonal antikoru olarak her 4 haftada bir 50mg subkutan olarak uygulanır (99).

Sertolizumab Pegol

Pegile rekombinant bir Fab parçası olan insan monoklonal antikorudur. Başlangıçta, 2.haftada ve 4.haftada 400mg subkutan sonrasında 2 haftada bir 200mg ya da aylık 400 mg subkutan olarak kullanım önerilmektedir (101).

Sekukinumab

IL-17A'ya spesifik olarak bağlanan insan monoklonal antikorudur. Önerilen doz başlangıçta 0-1-2-3-4. Haftalarda her defasında öncekinden farklı bir enjeksiyon bölgesine subkutan olarak 150mg'dır, sonrasında 4 haftada bir ya da ayda bir olarak 150mg'dır. Anti-TNF'lere yetersiz yanıt veren, tolerans gelişen ya da yan etkiler nedeniyle kullanamayan hastalarda sekukinumab yeni bir tedavi seçeneğidir (102). Tekrarlayan üveit ve aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı durumunda sekukinumab tercih edilmez, fakat eşlik eden psöriazis var ise sekukinumab iyi bir tedavi seçeneğidir (4).

2.2.12.2. Non-farmakolojik Tedavi

Egzersiz

ASAS/EULAR 2022 önerilerine göre, AS'nin yönetiminde hasta farmakolojik tedavi almakta olsun ya da olmasın, spinal mobilitiyi artırmak, fonksiyonel durumu iyileştirmek, kardiyovasküler zindeliği artırmak için egzersiz mutlaka tedavinin temel yönlerinden biri olmalıdır, hastalar üzerinde kanıtlanmış faydaları mevcuttur (4). AS'de fizyoterapinin etkinliğini inceleyen bir meta-analizde olağan bakım yerine uygulanan gözetimli egzersizlerin hastalık aktivitesini azaltmada, fonksiyonel kapasiteyi iyileştirmede, ağrıyı azaltmada önemli bir rolü bulunmaktadır. Fakat belirli bir farmakolojik olmayan tedavi protokolü açıkça tanımlanmamıştır ve hangi egzersiz türünün daha faydalı olacağı konusunda net bir sonuca varılamamıştır. Bu nedenle egzersizlerin orta-uzun vadedeki etkilerini araştırmak ve mobilizasyonun omurga üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (103). Çok ileri hastalık evresindeki hastalarda egzersiz tedavisine başlamak mümkün olmayabilir, bu istisnai durumlar dışında kanıtlar hastalığın aşamasına ne olursa olsun egzersizin önemini vurgulamaktadır ve egzersiz ile mevcut klinik sonuçların düzeldiği gözlenmektedir. AS'li hastalarda güçlendirme egzersizleri, germe egzersizleri ve aerobik egzersizlerinin hastalar üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış olup bu egzersizlerin kişinin semptom, motivasyon, bulgularına göre düzenlenmesi önemlidir (98). AS, kronik sistemik inflamasyon ile giden romatizmal hastalıklardan birisidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar ile egzersizin anti-inflamatuvar etkisi kanıtlanmıştır. Bazı miyokinler egzersiz ile anti-inflamatuvar yanıtlar

oluşturmakta bu da kardiyovasküler risk faktörlerinde de uzun vadeli egzersiz nedenli iyileşmeler ile sonuçlanmaktadır (104).

2.2.12.2.1. Güçlendirme egzersizleri

Güçlendirme egzersizleri izometrik, izotonik ve izokinetik olarak 3 şekilde yapılabilmektedir. İzometrik egzersizler kas uzunluğu değişmeden sadece kas kasılmasının eşlik ettiği statik bir egzersizdir. Akut inflamatuvar durumlarda eklem basıncını artırması dezavantajı olsa da alet gerektirmez ve her yerde yapılabilmesi gibi avantajları da vardır. İzotonik egzersizler sabit bir yüke karşı yapılmaktadır. Eklem inflamasyonunu alevlendirebileceği için yüksek dirençli izotonik egzersizler önerilmez ama orta yoğunluklu dirençli egzersizler önerilmektedir. İzokinetik egzersizler ise bir cihaz yardımı ile sabit hıza karşı yapılmaktadır (105).

AS'li hastalarda normal popülasyona göre kas güçlerinde azalma tespit edilmiştir. İnflamatuvar bir romatizmal hastalık olan AS'de, TNF-a ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımına bağlı olarak kas hipertrofisini uyaran yolların inhibe olması ve kastaki proteolitik yolların aktive olması gösterilmiştir. Aynı zamanda tutukluluk, eklem ağrısına bağlı olarak hareketsizlik de kas güçsüzlüğüne sebep olmaktadır. Bu hastalarda özellikle spinal mobilité kısıtlılığına bağlı paravertebral kas atrofisi görülmekte, eklem tutulumuna bağlı olarak da proksimal kas güçleri etkilenebilmektedir. Bu nedenle kas kuvvetlendirme egzersizleri AS'li hastalarda hedef kaslara yönelik mutlaka tedavide bulunmalıdır (106).

2.2.12.2.2. Germe Egzersizleri

Germe egzersizlerinin statik, dinamik, balistik ve propriyoseptif nöromüsküler kolaylaştırma gibi tipleri mevcuttur. Germe egzersizleri kas grubunun uzamasını sağlayarak esnekliği kronik olarak artıran bir egzersiz türüdür (107).

AS'de özellikle vertebra tutulumuna bağlı ağrı, tutukluk, spinal mobilitéde azalma görülebilir. Spinal mobilitéde kısıtlanma AS için önemli bir prognostik faktördür. AS'de ayrıca lomber ve servikal lordozun kaybolması, artan torakal kifoz; eklem tutulumunun sonucu olarak kalçada iç rotasyon, fleksiyon kontraktürü ve dik duruşu korumak amacıyla diz fleksiyonu kompanzasyonu gibi yapısal değişiklikler mevcuttur. (108). Hasta için uzun vadede en önemli hedeflerden biri iyi postürün korunması ve özellikle kalıcı kifotik postürün gelişmesini önlemektir. Bu amaçla

postüral egzersizler, servikal torakal ve lomber omurgaya yönelik germe egzersizleri, erector spina, hamstring, iliopsoas, superior-inferior abdominal kaslara yönelik esneme egzersizleri önerilmektedir. Yapılan çalışmalara göre germe egzersizlerinin AS'li hastalarda fonksiyonel iyileşme sağladığı, eklem hareket açıklıklarını artırdığı, spinal mobilitayı iyileştirdiği ve ağrıyı azalttığı sonucu çıkarılmıştır (109).

2.2.12.2.3. Aerobik Egzersizler

Aerobik egzersizler, kardiyorespiratuvar dayanıklılığı ve kas-iskelet sisteminin işlevselliğini geliştiren, vücudun oksijen kullanma yeteneğine katkı sağlayan, büyük kas gruplarının tekrarlayan, ritmik hareketlerini içeren fiziksel aktiviteler olarak tanımlanmaktadır. Aerobik egzersizler “dayanıklılığı artıran egzersizler” ve “endurans egzersizleri” olarak da adlandırılmaktadır. Genel komorbiditeler, cinsiyet, genetik yatkınlık, hareketsizlik, yaş gibi bireye bağlı faktörler bireyin aerobik egzersiz kapasitesini etkilemektedir. Aerobik egzersizler, tempolu yürüyüş, koşu bandı, merdiven çıkma, bisiklet ergometrisi, koşu, yüzme ve dans etme gibi aktiviteler ile yapılabilmektedir (110).

Aerobik kapasite, kardiyovasküler dayanıklılık ile eş anlamda kullanılan bir ibare olup; hem kardiyovasküler, solunum, kas-iskelet sistemlerinin hem de oksijen kullanım kapasitesinin bir göstergesidir ve metabolik eşdeğer (metabolic equivalent of task, MET) ya da maksimum oksijen tüketimi (VO_{2max} , mL O_2 /kg/dk) düzeyi ile değerlendirilir (111).

Aerobik egzersiz uygulanırken her seanstan önce hastanın vital bulguları değerlendirilmeli, seanslar arası hastada olan değişiklikler incelenmeli, aerobik egzersiz açısından kontraendikasyonlar değerlendirilmelidir. Aerobik egzersizlerin kontraendike olduğu durumlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 9) (112).

Tablo 9: Aerobik Egzersiz Kontraendikasyonları (112)

• Unstabil anjina, aktif koroner sendrom
• Kontrolsüz hipertansiyon (istirahat sistolik kan basıncı >180 mm Hg ve/veya istirahat diyastolik kan basıncı >110 mm Hg)
• Semptomlarla birlikte ortostatik kan basıncında >20 mm Hg düşüş
• Aort stenozu (aort kapak alanı <1,0 cm ²)
• İstirahat EKG'sinde >2mm ST depresyonu (dijitalize hastada >3mm)
• Kontrolsüz atriyal veya ventriküler aritmi, tam atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi
• Kontrolsüz sinüs taşikardisi
• Kompanse olmayan kalp yetmezliği
• Kalp pili olmadan üçüncü derece atriyoventriküler blok
• Aktif perikardit veya miyokardit
• Yakın zamanlı geçirilmiş emboli (pulmoner veya sistemik)
• Akut tromboflebit
• Aort diseksiyonu
• Akut sistemik hastalık veya ateş
• Kontrolsüz diyabet, tirotoksikoz
• Egzersizi engelleyecek şiddetli ortopedik rahatsızlıklar
• Akut tiroidit, hipokalemi, hiperkalemi veya hipovolemi (yeterince tedavi edilene kadar) gibi diğer metabolik rahatsızlıklar
• Şiddetli psikolojik bozukluk

Sistemik bir değerlendirme sonrasında, eğer Tablo 9'da belirtilen kontraendikasyonlar mevcut değilse, hastanın aerobik egzersize başlaması uygun görülmektedir. Ancak, egzersiz sırasında hastanın toleransını değerlendirmek amacıyla dikkatli bir izlem yapılmalıdır. Bu süreçte çarpıntı, nefes darlığı, aşırı yorgunluk veya göğüs ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkmamalıdır. Ayrıca, egzersize uygun bir pozitif kronotropik yanıt gözlenmeli, sistolik kan basıncında 10-40 mmHg arasında bir artış sağlanmalı ve elektrokardiyografi (EKG) izlemi sırasında ritim bozuklukları veya ST segment değişiklikleri olmamalıdır. Egzersiz sırasında, Tablo 10'da belirtilen kriterlerden herhangi birinin gözlemlenmesi durumunda, egzersiz seansı derhal sonlandırılmalı ve hastanın durumu yeniden değerlendirilmelidir. (113).

Tablo 10: Aerobik Egzersizi Sonlandırma Kriterleri (113)

EKG’de ST segmentinde ≥ 1 mm elevasyon
Ciddi hipertansiyon ($>220/120$ mmHg)
Sistolik kan basıncında >10 mmHg düşüş, semptomatik hipotansiyon
Semptomatik supraventriküler taşikardi, 2. veya 3. derece atriyoventriküler blok, ventriküler taşikardi, ventriküler ektopi, egzersiz ile tetiklenen sol dal bloğu
Yeni gelişen atrial fibrilasyon
Kronotropik yetersizlik
Anjina pectoris
Aşırı kas yorgunluğu, siyanoz, bitkinlik
Konfüzyon, ataksi, dispne, baş dönmesi, presenkop
Hastanın egzersizi bırakmak istemesi
Kazalar (düşme, travma, ekipmanda bozulma vb.)

2.2.12.2.3.1. Aerobik Egzersiz Reçetelendirme Prensipleri

Aerobik egzersiz programı, hastanın mevcut tanısına, belirlenen hedeflere, risk faktörlerine ve bireysel tercihlerine uygun şekilde özelleştirilerek planlanmalı ve reçetelendirilmelidir. Bu egzersiz programı üç temel aşamadan oluşur: ısınma, kondisyon artırıcı eğitim aşaması ve soğuma (114).

Isınma: Bu aşama, genellikle 5-15 dakika süren düşük yoğunluklu büyük kas grubu aktivitelerini içerir. Yavaş tempoda yürüyüş, koşu, düşük dirençli ya da dirençsiz bisiklet ergometrisi gibi aktiviteler, kardiyovasküler sistem ile kas-iskelet sistemini egzersize hazırlamayı amaçlar. Isınma fazı, kaslara giden kan akışını ve ısıyı artırarak hem egzersiz sırasında hem de sonrasında oluşabilecek yaralanmaları ve aşırı kas yorgunluğunu önlemeye yönelik önemli bir işlev üstlenir. Ayrıca, bu aşama sinir-kas koordinasyonunu iyileştirerek fiziksel performansı optimize eder ve egzersiz toleransını artırır. (114)

Kondüsyon artırıcı eğitim aşaması: Aerobik egzersizin aktif olarak uygulandığı temel evredir. Genellikle 20-60 dakika arasında süren bu faz, ritmik ve sürekli ya da aralıklı egzersiz formatında gerçekleştirilmelidir. Egzersiz sırasında, bireyin hedef kalp hızı aralığında kalması büyük önem taşır. Bu aşama,

kardiyovasküler dayanıklılığı geliştirmeyi, oksijen kullanım kapasitesini artırmayı ve enerji metabolizmasını optimize etmeyi amaçlar. Egzersizin süresi ve yoğunluğu, bireyin fiziksel kapasitesine, sağlık durumuna ve belirlenen hedeflere uygun şekilde ayarlanmalıdır (114).

Soğuma: Bu aşama, genellikle 3-10 dakika süren, ritmik ve düşük yoğunluklu aerobik hareketlerden oluşmaktadır. Normal hızda yürüyüş veya düşük dirençli bisiklet ergometrisi gibi aktiviteler, kalp atış hızını ve kan basıncını kademeli olarak düşürerek periferik kan birikimini önlemeye yardımcı olabilir. Soğuma evresi, egzersizin dolaşım sistemi üzerindeki etkilerini normal seviyelere döndürmek, venöz dönüşü desteklemek ve egzersiz sonrası hipotansiyon ile baş dönmesini önlemek için kritik bir rol oynar. Ayrıca, bu evre vücut sıcaklığının normale dönmesine, egzersiz sonrası plazma katekolamin seviyelerindeki artışın sınırlandırılmasına ve böylece ventriküler aritmi riskinin azaltılmasına katkı sağlar. Soğuma aşaması, egzersiz sonrası toparlanma sürecini hızlandırarak kas yorgunluğunu azaltır ve genel egzersiz güvenliğini artırır (110).

Egzersiz antrenmanının parametreleri, Tablo 11’de gösterildiği üzere FITT-VP (Frekans (sıklık), Intensity (şiddeti), Time (süre), Type (egzersizin çeşidi), Volüm (toplam miktar) ve Progresyon (ilerleme)) prensibine uygun şekilde düzenlenmelidir (113).

Tablo 11: Egzersiz reçetesinin FITT-VP ilkesi (113)

Egzersiz Parametresi	Tanım
Sıklık (F)	3-7 gün/hafta
Şiddet (I)	Maksimum egzersiz kapasitesi, kardiyopulmoner egzersiz testi veya saha testleri yardımıyla belirlenmelidir
Süre (T)	30-60 dakika
Egzersiz tipi (T)	Yürüme, koşma, bisiklet, yüzme gibi büyük kas gruplarının katıldığı egzersizler
Toplam miktar (V)	Egzersiz hacmi, frekans, yoğunluk ve zamanın ürünüdür (Hacim = Frekans × Yoğunluk × Zaman).
İlerleme (P)	Eğitim süresi yük veya frekans artırılmadan önce artırılır. 1-2 hafta boyunca 5-10 dakika artırmak makuldür.

Aerobik egzersizin sıklığı: Haftada en az 3 gün uygulama şeklinde önerilmekle birlikte haftada 6-7 güne kadar uygulanabilir. Egzersiz sıklığı, bireyin fiziksel yeterliliği ve hedeflenen çıktılara göre düzenlenebilir. Fakat, haftada 6 gün ve daha fazla uygulanan egzersiz programları, kas-iskelet sistemini yaralanmalara yatkın hale getirdiğinden ve işlevsel kapasitedeki gelişime sınırlı katkıda bulunduğundan genellikle önerilmez (110).

Aerobik egzersiz şiddeti: Aerobik egzersiz programına başlamadan önce yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı, hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından birey değerlendirilmelidir ve riskine göre egzersiz testi yapılmalıdır. Kardiyak açıdan riski olmayan genç bireylerde yalnızca bir risk faktörü mevcut ise egzersiz testi genellikle gerekli görülmez; ancak erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üstü ve iki veya daha fazla risk faktörü bulunan bireylerde egzersiz testi önerilir (114).

Egzersiz şiddeti, bir aktivitenin gerçekleştirilme hızını veya uygulamak için gereken gücü (watt) ifade eder. Aerobik egzersiz reçetesi oluştururken egzersiz testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) önerilse de bu testler Amerika Birleşik Devletleri'nde bile %70 oranında kullanılmamaktadır. Bu nedenle, egzersiz şiddetini belirlemek için alternatif yöntemlerin kullanılması da mümkündür (115).

1) Kalp hızı yöntemi

Maksimal kalp hızı ve Karvonen formülü olarak iki farklı yöntem ile hesaplanabilir. (112)

a) Maksimum kalp hızı

220-yaş (erkeklerde), 200-yaş (kadınlarda). Hedef kalp hızı aralığı, maksimal kalp hızının egzersiz şiddet yüzdesinin alt ve üst sınırları çarpılarak bulunur (112). Tanaka ve arkadaşları, yetişkinlerde maksimum kalp hızını hesaplamak amacıyla, cinsiyetten bağımsız olarak $208 - (0.7 \times \text{yaş})$ formülünü geliştirmiştir (116).

b) Kalp hızı rezervi (Karvonen formülü)

İstirahat kalp hızının, maksimal kalp hızından çıkarılması ile kalp hızı rezervi elde edilir. Egzersiz şiddetinin alt ve üst sınırları, kalp hızı rezervinin yüzdeleri alınarak her birine istirahat kalp hızı eklenerek bulunmaktadır (112).

2) Algılanan zorluk düzeyi

Kalp hızı hesaplamasının yanlış sonuçlar verebileceği durumlarda (beta-bloker kullanımı, atrial fibrilasyon vb.) uygulanmaktadır. Tablo 12’de gösterildiği üzere Borg skalasına göre değerlendirilmektedir. Örneğin Borg skalasında 12-16 arasında egzersiz yapan bir hasta, maksimal kalp hızının %60-85’i arasında aktivite yapıyor gibi değerlendirilmektedir (112).

Tablo 12: Borg skalası

SKOR	Zorlanma derecesi
6	
7	Çok, çok hafif
8	
9	Çok hafif
10	
11	Oldukça hafif
12	
13	Biraz zor
14	
15	Zor
16	
17	Çok zor
18	
19	Çok, çok zor
20	

3) MET düzeyi yöntemi

MET birimi, 70 kg ağırlığında, 40 yaşında bir erkek için dinlenme hacmi oksijen tüketimini (VO_2) yansıtır ve bir MET, vücut ağırlığının 3,5 mL/dak/kg'ına eşdeğerdir. Farklı tür aktiviteleri yapmak için gereken MET düzeyi belirlidir. Bu doğrultuda, hastanın fiziksel kapasitesine uygun egzersiz şiddeti aralığında sürdürebileceği aktiviteler tespit edilebilir (113).

4) Maksimum oksijen tüketimi

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), maksimum oksijen tüketimini (VO_{2max}) ölçmede altın standart olarak kabul edilmekte olup, egzersiz sırasında vücudun oksijen alma, taşıma ve kullanma kapasitesini değerlendiren bir yöntemdir. Ancak, O_2 ve CO_2 seviyelerini ölçebilen özel teknolojik ekipman gerektirdiği için yaygın olarak uygulanabilen pratik bir yöntem değildir. VO_{2max} birim zamanda kilogram başına tüketilen maksimum oksijen miktarıdır. VO_{2max} seviyeleri cinsiyet, yaş, boy ve önceki fiziksel aktivite düzeyi gibi faktörlerden etkilenir. Önceden belirlenen formüller ile de ortalama bir değer elde edilebilir. Yaş ve cinsiyet ile değerlendirilen bu formüller, erkek cinsiyet için $60-(Yaş \times 0.55)$, kadın cinsiyet için ise $48-(Yaş \times 0.37)$ olarak belirlenmiştir ve VO_{2max} hesaplanması için kullanılabilir. VO_{2max} değerinin %40-85'i arasında bir egzersiz şiddeti hedeflenerek egzersiz reçetesi oluşturulabilir (111).

5) Saha testleri

Egzersiz testi ve KPET'in uygulanamadığı zamanlarda, fiziksel aktivite şiddetini değerlendirmek için alternatif yöntemler arasında 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) ve mekik yürüyüşü yer almaktadır. 6DYT, fonksiyonel kapasitenin ölçülmesinde kolay uygulanabilir, güvenilir ve pratik bir araç olarak öne çıkmaktadır. Yürüme, doğal bir hareket olduğu için bu test hastalar tarafından kolayca tolere edilir ve uygulanması basittir. Ayrıca, 6DYT, koşu bandı testine kıyasla belirgin üstünlükler sunar; özellikle ileri yaş grupları veya diz osteoartriti gibi kas-iskelet sistemi sorunları olan bireyler için daha uygun bir yöntemdir. Çeşitli çalışmalar, 6DYT ile hesaplanan metabolik eşdeğerlerin, geleneksel koşu bandı egzersiz testleriyle güçlü bir uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. Ek olarak, 6DYT'nin hem sağlıklı bireylerde hem de ankilozan spondilit (AS) hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesini ölçmek için

geçerlilik ve güvenilirlik analizleri bulunmaktadır (110,117). $W_{max} (W) = (0.122 \times 6DYT) + (72.683 \times \text{boy [m]}) - 117.109$ formülüne göre 6DYT kullanılarak bisiklet ergometrisi eğitim çalışma oranlarını reçete etmek için bir temel sağlayabilmektedir (118).

Aerobik egzersizin süresi: Kondisyon artırıcı eğitim evresinin 30-60 dakikasına ek olarak birkaç dakika başlangıçta ısınma ve egzersizin sonunda soğuma olarak önerilmektedir (112).

Aerobik egzersiz tipi: Aerobik egzersiz, ritmik, tekrarlayan bir antrenman olmalı ve büyük kas gruplarını hedef almalıdır. Bisiklet ergometrisi, hastanın kan basıncını ve nabzını izleme ve EKG kaydı yapabilmesi nedeniyle, grup egzersizleri için elverişli bir seçenek oluşturur. Aerobik egzersiz aralıklı ya da sürekli bir şekilde uygulanabilmektedir. (112)

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (YYAE): Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz (YYAE), anaerobik eşik seviyesinin üzerinde gerçekleştirilen yüksek yoğunluklu egzersiz dönemleri ile tanımlanmaktadır. Bu yoğun egzersizlerin ardından genellikle 5 dakikayı aşmayan düşük yoğunluklu aktivitelerle kısmi toparlanma sağlanır. YYAE'nin temel hedefi, aerobik egzersiz sırasında kullanılan vücudun fizyolojik tepkilerini, gerçek ihtiyaçtan daha yüksek bir seviyede her intervalde uyarak geliştirmektir. Bu yöntem hem fonksiyonel kapasiteyi hem de metabolik kapasiteyi artırır ve kas miyokin seviyelerini yükselterek metabolik adaptasyonların yanı sıra anti-inflamatuar faydalar sunar (119). YYAE yoğunluğu hem öznel hem de objektif yöntemlerin kombinasyonları kullanılarak reçete edilmelidir. Mevcut literatür Borg ölçeğinde 15-17 arasında bir egzersiz yoğunluğunda yüksek yoğunluklu aralıklar ve 12-14 arasında düşük yoğunluklu aralıklar reçete eden bir protokolü desteklemektedir; hastanın kondisyon seviyesine, semptomatolojiye, hastalığın şiddetine ve komorbidite yüküne bağlı olarak farklı yüksek ve düşük yoğunluklu aralık süreleri mevcuttur. Aralık sürelerine göre değişen YYAE tiplerinden en sık kullanılan protokol her biri 4 dakika süren 4 set yüksek yoğunluklu aralık ve her biri 3 dakika süren 3 set düşük yoğunluklu aralık içeren uzun aralıklı YYAE'dir (120).

Yapılan çalışmalar ile AS'de uygulanan aerobik egzersiz programlarının hastalık semptomlarını (ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu) azalttığı, hastalık aktivitesini ve ilgili skorlarda belirgin iyileşmeler sağladığı, işlevselliğini ve

fonksiyonel kapasitelerini artırdığı gösterilmiştir; bu nedenle mevcut tedavi yönetiminin bir parçası olarak aerobik egzersizler önerilmektedir (43,121–123).

2.2.12.3. Cerrahi Tedavi

AS'de kalça tutulumu ve buna bağlı geçmeyen ağrı sık görülen bir problemidir, yapısal hasar radyolojik olarak görüntülenebilir. Hastanın eklem hareket açıklığı, fonksiyonel durumu da değerlendirilip ileri yapısal hasarın kanıtları var ise yaştan bağımsız olarak total kalça artroplastisi düşünülmelidir. Vertebral tutulumlara bağlı ileri deformitesi olan hareket kısıtlılığı gelişen hastalar spinal düzeltici osteotomi için değerlendirilmesi amacıyla ileri merkeze sevk edilmelidir (4).

2.3. KALPROTEKTİN

2.3.1. Tanımı

Kalprotektin antimikrobiyal özellikleri olan aynı zamanda kalsiyum bağlayıcı özelliğiyle de öne çıkan lökosit s100 proteinlerinden biridir, miyeloid ilişkili protein 8/14 ve S100A8/A9 gibi diğer isimleri de mevcuttur. Monosit, makrofaj ve nötrofillerin sitozolünde bulunan kalprotektin, toll-like reseptör 4 (TLR-4) tarafından tanınmaktadır (66). Kalprotektinin artmış serum seviyeleri artrit ve entezitte mevcut olan inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu yansıtabilir, bu özelliği ile inflamatuvar romatizmal hastalıklarda akut faz reaktanlarına alternatif bir biyobelirteç olarak önerilmektedir (8).

2.3.2. Ankilozan Spondilit ve Egzersiz ile İlişkisi

RA, PsA, SLE gibi farklı romatizmal hastalıklarda serumda ve sinovyal sıvılarda artmış seviyeleri saptanabilir. Kalprotektin, romatizmal hastalıklarda yalnızca bir inflamasyon belirteci değildir, aynı zamanda patogeneze de önemli rolleri bulunmaktadır. AS tanısı olan hastalarda TLR4'ün ekspresyonu, normal popülasyona göre önemli derecede artmıştır (66). Bu yolakların sonucu olarak AS hastalarında hem serum hem fekal kalprotektin seviyeleri artmış olarak bulunmaktadır. Artmış serum kalprotektin seviyelerinin AS'de CRP, ESH gibi belirteçler BASDAİ, BASFI gibi hastalık aktivitesini yansıtan parametreler ile doğru orantılı olarak bulunduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Yapılan tedaviler ile serum

kalprotektinde anlamlı değişiklikler olması hastalığa verilen iyi yanıtı ve radyografik progresyonun daha az olacağını öngörebilmektedir (124).

Levitova ve arkadaşlarının AS tanısı olan 46 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada uygulanan egzersiz programının sonucu olarak anlamlı olarak azalan kalprotektin ile beraber spinal mobilitenin iyileştiği, hastalık aktivitesinin azaldığı, ASDAS-CRP ve BASMI'de düzelmeler bulunmuştur. Yapılan bu çalışmaya göre serum kalprotektindeki azalma, hastalık aktivitesindeki iyileşmeyi yansıtıyor olarak görölmektedir (125). Christiansson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aerobik egzersiz programının bir bileşeni olan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (YYAE) ile AS hastalarında serum kalprotektinde anlamlı iyileşmeler saptanmış, bu egzersiz programı farmakolojik olmayan tedavide uygulanabilecek bir alternatif olarak görölmüştür (126).

2.4. VISFATİN

2.4.1. Tanımı

Visfatin, vücuttaki tüm dokulardan salınabilen ama esas olarak yağ dokudan salınan, PBEF ve nikotinamid fosforiboziltransferaz (NAMPT) olarak da bilinen, adipokinlerin bir üyesidir. IL-1- β , IL-6, TNF-a gibi sitokinlerin salınımını artırarak inflamasyona katkıda bulunan bir proinflamatuvar sitokin olarak da görev yapmaktadır. RA, PsA, İBH gibi kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda hastaların serumunda artan visfatin seviyeleri bulunmuştur (69).

2.4.2. Ankilozan Spondilit ve Egzersiz ile İlişkisi

Visfatin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında AS'de serumda yüksek olarak bulunmuş, yüksek visfatinin AS'de ilerlemiş radyografik spinal hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi yapılan çalışmalar ile visfatinin kemik yeniden düzenlenmesinde osteoblastı aktive edip osteoklastogenezi inhibe ederek yeni kemik oluşumuna yol açması olarak açıklanmıştır (127). Baykara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS hastalarında artmış olan serum visfatin seviyelerinin BASFİ, BASDAİ gibi hastalık parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdiği ve de hastalık aktivitesinin bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (69).

Egzersiz türlerinin serum visfatin seviyeleri üzerindeki etkisine dair yapılan çalışma sonuçlarında çelişki mevcuttur. Bazı çalışmalara göre egzersizin tipine, süresine, yoğunluğuna bağlı olarak serum visfatin seviyelerinde düşme meydana gelmekte olup, diğer çalışmalarda herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir. Ghanbarzadeh ve arkadaşlarının yaptığı literatür incelemesinde aerobik egzersizin şiddeti ve süresine bağlı olarak serumdaki visfatin düzeyini azaltabileceği bildirilmiştir (128). Moravveji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aralıklı ve sürekli aerobik egzersizin hem vücut kitle indeksinde (VKİ) azalma sağladığı hem de serum visfatin değerlerini azalttığı gösterilmiştir (10).

2.5. LEPTİN

2.5.1. Tanımı

Leptin adipokinlerin bir üyesi olarak, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan, ilk olarak fare deneylerinde mutasyona uğratıldığında obeziteye yol açmış olup obez (ob) geninin ürünü olarak keşfedilen 167 aminoasit uzunluğunda 16 kilodalton (kDa) bir proteindir. Esas rolü vücuda besin alımı ile enerji metabolizmasını düzenlemektir ve iştah üzerinde de rolleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar ile leptinin bu rolleri yanında bağışıklık sistemi ile ilgili rolleri de bulunduğu kanıtlanmıştır (129). Leptinin, hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık sistemindeki çeşitli etkileri bulunmaktadır, bu etkileri ile leptin bir çok çalışmada proinflamatuvar bir hormon olarak kabul görmektedir. Leptin, T lenfosit proliferasyonunu artırır, T hücreleri aktive eder, apoptozdan korur ve sitokin salınımını da indükleyerek bağışıklığa katkıda bulunur (130,131). Bunun yanında monosit makrofaj sistemini etkileyerek IL-6 ve TNF-a üretimini artırır, anjiyogeneze katkıda bulunur, transforme edici büyüme faktörünü artırarak osteofit oluşumunu indükler (131). Leptinin kemik metabolizmasında diğer rolleri de vardır: santral olarak hipotalamik reseptöre bağlanarak osteoblast oluşumunu inhibe edip osteoklast aktivasyonuna sebep olurken; periferik yollarda osteoblast ve osteoklast üzerindeki doğrudan etkisi ile kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik oluşumunu artırmaktadır (8).

2.5.2. Ankilozan Spondilit ve Egzersiz ile İlişkisi

Leptinin T lenfosit fonksiyonlarında ve sitokinlerin ekspresyonunda var olan etkileri nedeniyle sistemik kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkların

etyopatogenezinde önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), bağ doku hastalıkları, sjögren, RA, SpA gibi romatizmal hastalıklarla yapılan çalışmalarla leptinin farklı romatizmal hastalıklarda farklı roller oynadığı görülmektedir ve artriti olan hastalarda sinoviyal sıvıda da artan leptin düzeylerine rastlanmıştır (132).

AS'de yapılan çalışmalar, leptinin hastalık üzerinde etkisi hakkında çelişkili sonuçlar vermiştir. Gözlenen bu çelişki hastalık süresine, uygulanan tedavilere, hastaların vücut yağ kütesine ve cinsiyetler arasındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalar ile AS'de yükselen serum leptin düzeyleri ile hastalık aktivitesi, sindesmotit oluşumu ve proinflatuar sitokin salınımı arasında bir bağlantı bulunmaktadır (131). Park JH ve arkadaşları, AS'de 2 yıllık süreçte leptin seviyelerinin başlangıca göre yükseldiğini, bu yükselişin mSASSS'daki değişiklikler ile bağlantılı olduğunu ve yeni kemik oluşumuna dair öngörücü olabileceğini göstermiştir (11). Fakat leptinin yapısal hasarı öngörmede yetersiz olduğunu gösteren hatta AS'de hastalık aktivitesi ile negatif ilişkisi olan çalışmalar da bulunmaktadır (8).

Egzersiz serum leptin düzeylerindeki etkisi hala tartışmalıdır, literatürdeki bu çelişkili sonuçların sebebi yapılan egzersizin süresi ve yoğunluğu, egzersizin sebep olduğu kalorisel dengesizlik ile açıklanabilir. Leptin değerlerinin egzersize tepkisi birkaç faktöre bağlı olabilir. Akut egzersizler leptinin düşmesine sebep olabilmektedir (133). Azizi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada haftada 3 gün toplam 8 hafta uygulanan aerobik egzersiz ile serum leptin seviyelerinde düşüş gözlenmiş, bu düşüş kilo kaybı ile ilişkili gözükmüş ve hastalarda fiziksel fonksiyonlarda iyileşme gözlenmiştir (12).

2.6. IL-33

2.6.1. Tanımı

IL-1 sitokin ailesinin yeni tanımlanan bir üyesi olarak nitelendirilen İnterlökin-33 (IL-33), endojen bir tehlike sinyali olmasının yanı sıra nükleer faktör olarak da görev yapmaktadır. Nükleer baskılayıcı bir faktör olarak gen transkripsiyon düzenlenmesinde de rolü vardır. IL-33, bağışıklık sisteminde bir alarmin olarak rol oynamaktadır, hücrel hasar ile ekstrasellüler matrikse ifade edilip inflammatuar yanıtı başlatmaktadır (134). IL-33, nükleer faktör kappa B ve mitogen ile aktive olan protein kinazı (MAPK) aktive ederek reseptörü serum stimülasyon-2'ye (ST2) bağlanması ile

farklı tipte tip 2 bağışıklık hücrelerini regüle edebilmektedir (135). ST2, IL-1RL1 geni ile ifade edilen, IL-33'ün reseptörlerinden biridir. İnsanlarda üç ST2 izoformu tanımlanmıştır: transmembran reseptör tipi (ST2L), çözünür form (sST2) ve varyant ST2 (ST2V). sST2 aslında bir tuzak reseptördür, ve IL33 için antagonist görev görmektedir. IL-33/ST2L yolağı ile esas olarak bağışıklık indüklenebilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar ile IL-33/ST2L yolağının RA, SLE, PsA, AS gibi kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kritik bir rol oynadığı gösterilmiş olup, bu yolağın tedavi olarak hedeflenmesi açısından bir potansiyel olarak gösterilmiştir (136).

2.6.2. Ankilozan Spondilit ile İlişkisi

Li ve arkadaşlarının çalışmasında AS tanısı olan hastalarda, kontrollere göre serumda daha yüksek IL-33 düzeylerinin saptandığı ve serum IL-33 düzeyinin hastalık aktivite düzeyiyle pozitif bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (135).

Han ve arkadaşlarının çalışmasında ise AS hastalarında IL-33 serum düzeyleri, normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Serum IL-33 düzeyleri TNF-a ve IL-17 seviyeleriyle pozitif ilişki göstermiş hatta BASDAİ ile aktif olarak değerlendirilen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (137). Diğer yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre AS hastalarında serum IL-33 seviyesi yüksek bulunmuştur ve AS'de değerlendirilen hastalık aktivite parametreleriyle pozitif bir ilişki göstermektedir. Fakat entezit, sakroiliit veya periferik artrit gibi bulgular ile anlamlı bir korelasyonu bulunmamıştır. (138)

IL-33'ün, yapılan çalışmalar ile AS'nin patogenezinde önemli bir rol aldığı, hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayabileceği ve tedavide bir hedef olarak alınabileceği düşünülmektedir (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak yürütülen, prospektif, randomize, kontrollü olarak planlandı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 23.TUS.004 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmamız ClinicalTrials.gov uluslararası protokol kayıt sistemine NCT05968469 ID numarasıyla ile kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Aerobik + germe egzersiz grubu olarak tanımlanan 1. Grup 28 hasta olup fizyoterapist eşliğinde servikal, torakal ve lomber bölgeye yönelik germe egzersiz programına ek olarak kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesinde aerobik antrenmanın bir türü olarak bisiklet ergometrisinde uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (YYAE) tedavisi, sadece germe egzersizi olarak tanımlanan 2.grup 28 hastadan oluşup fizyoterapist eşliğinde sadece servikal, torakal ve lomber bölgeye yönelik germe egzersiz tedavisi alacak şekilde planlandı. Hastalar, daha önceden hazırlanmış Randomizer.org programı ile rastgele sayı üretme fonksiyonu kullanılarak hazırlanan ve her grupta eşit sayıların sağlanması için dengelenmiş 56 adet ardışık sıralı numaralar zarf kullanılarak rastgele iki gruba ayrıldı. Randomizasyon, hastaları değerlendirmeyen veya rehabilite etmeyen bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi ve saklandı. Hastalar tedavi öncesi (T0), tedavi bitimi 4.haftada (T1) ve tedavi başlangıcından sonra 12.haftada (T2); Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-CRP (ASDAS-CRP), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL), Göğüs Ekspansiyonu, 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT), Tanita Segmental Composition Analyzer (TANİTA BC 418) ile biyoelektriksel impedans analiz (BİA) yöntemi kullanılarak vücut ağırlığı ve kompozisyonu, ELISA kiti ile bakılan Kalprotektin, Visfatin, Leptin, İnterlökin-33 (IL-33) serum düzeyleri ve kalibre edilmiş bir cihazla (Esaote MyLab™70 XVision) 6-18 Mhz lineer prob kullanılarak ultrasonografik olarak ölçülen prone pozisyonunda ve maksimal lomber fleksiyonda T11-T12 ve L4-L5 vertebralar arasındaki mesafe olmak üzere toplam 3 kez değerlendirildi. Çalışma

tasarımı dahilinde hastalar ve değerlendirmeleri yapan araştırmacı, tedavi gruplarına karşı kördü.

Gerekli örneklem büyüklüğü daha önceki araştırmalar baz alınarak G*power 3.1.9.7 software (Almanya) programı kullanılarak yapılan power analizi ile belirlendi. Örneklem büyüklüğü hesaplamasında ana değişken olarak BASDAİ puanları alındı (139). Güç: %95 ve anlamlılık düzeyi: 0,05 alınarak yapılan hesaplamada gerekli örneklem büyüklüğü her grupta 27 katılımcı olarak hesap edildi.

3.2. Hastaların Seçimi

Çalışmamıza 01.06.2023-01.06.2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen 2009 ASAS kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı alan toplam 56 hasta dahil edildi. Hasta akış şeması Şekil 1’de belirtilmiştir.

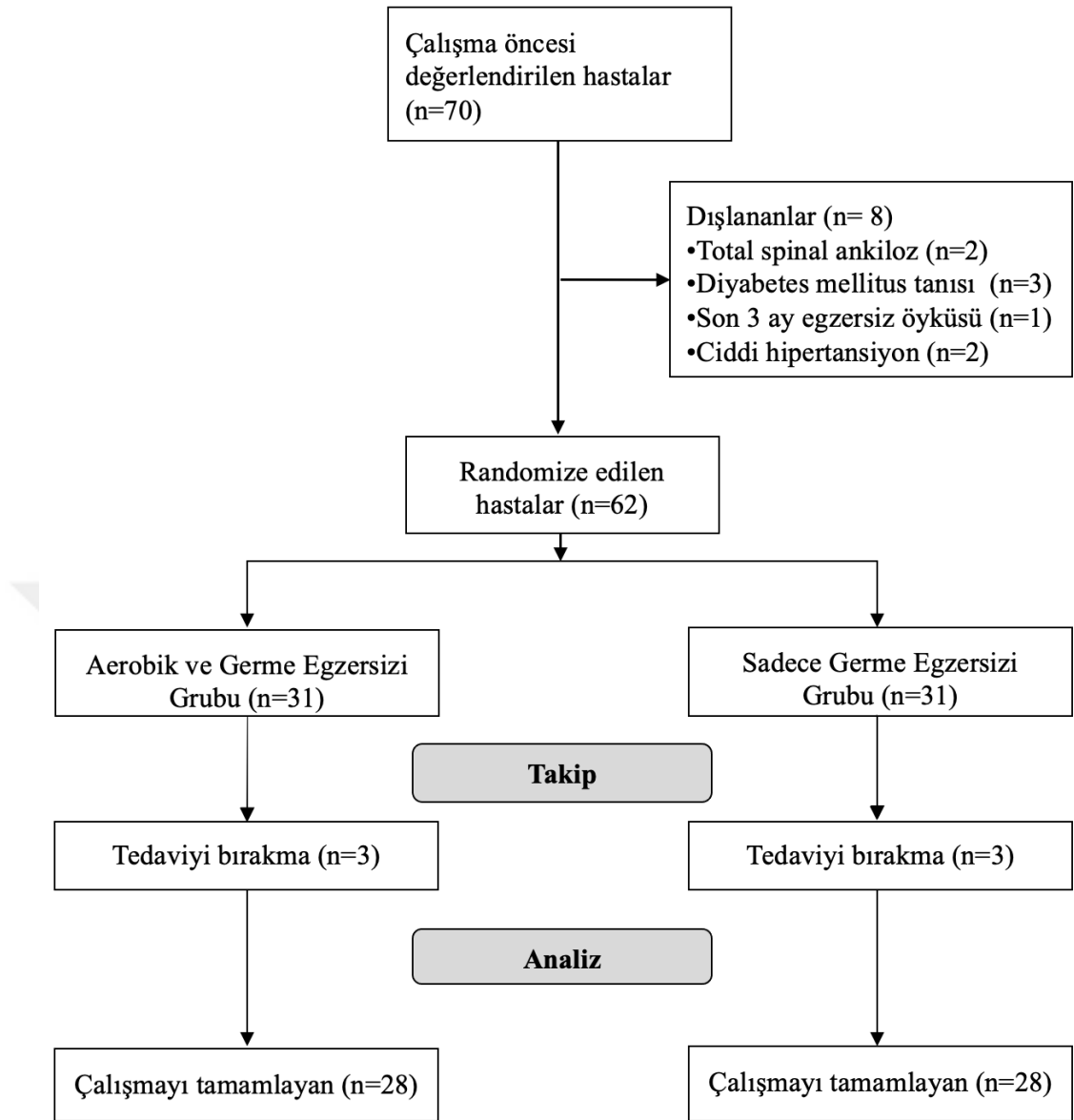
Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 2009 ASAS tanı kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı konulmuş olan,
- 20-60 yaş arası, kadın ve erkek cinsiyet,
- Son 3 ayda anti-romatizmal ilaçlarda ve dozunda değişiklik yapılmayan,
- Son 3 ay içerisinde, haftada en az 3 gün düzenli fiziksel aktivite yapmayanlar,
- Egzersiz yapmayı etkileyecek herhangi bir ortopedik, nörolojik veya mental hastalığa sahip olmayan,
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup çalışmaya gönüllü olan hastaların dahil edilmesi planlandı.

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Aktif malignite ve/veya son 5 yıl içinde malignite öyküsü olanlar,
- Kontrol edilemeyen kardiyopulmoner hastalık (ciddi hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ileri evre kalp yetmezliği, sol ventrikül çıkışında belirgin obstrüksiyon, dissekan anevrizma, emboli veya tromboflebit öyküsü gibi) tanısı olanlar,
- Anstabil anjina pektoris, tehlikeli kardiyak aritmiler ve son 3 ay içerisinde miyokard enfarktüsü nedeniyle kardiyorespiratuar uygunluk eğitimini tolere edemeyenler,

- Gebelik varlığı veya yakın zamanda gebelik planlayanlar,
- Son altı ay içerisinde majör cerrahi öyküsü (eklem cerrahisi dahil) olanlar,
- Ambulasyon için yardımcı cihaz kullanımı veya ortopedik eklem protezi olanlar,
- Total spinal ankiloz,
- Torakal ve lomber bölgeye yönelik cerrahi öyküsü olan,
- Senkop-Egzersize bağlı aritmi öyküsü olan,
- Son 3 ayda düzenli egzersiz yapmış olan hastalar (haftada 3 kez en az 30dk)
- Bisiklet egzersizini engelleyen diz eklemine kontraktürü olan,
- Diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit ve crohn) olan,
- Glukokortikoid kullanan,
- Son 3 ay medikal tedavisinde değişiklik olan hastalar araştırma dışında tutulmuştur.



Şekil 1: Hasta akış şeması

3.3. Bilgilendirme ve Onam

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/234 numaralı onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayıp katılacak hastalar, önceden hazırlanmış “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” aracılığıyla çalışmanın amacı, süresi, uygulanacak tedavi yöntemleri, takip süresince karşılaşılabilecek olası problemler ve yan etkiler hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı ve yazılı olarak onam alındı.

3.4. Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar çalışmaya alınmadan önce ayrıntılı anamnezleri alındı. Çalışmaya katılacak olguların yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, ek komorbidite varlığı, hastalığının süresi, telefon numarası, adres bilgileri daha önce aldığı tedaviler ve kullandığı ilaçlar açısından sorgulandı. Hastaların sistemik muayene ve ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Çalışma için uygun olduğu belirlenen hastaların verileri, hazırlanan hasta değerlendirme formuna kaydedildi (Ek 2). Hasta değerlendirme formu hastaların yaş, telefon numarası, cinsiyet, doğum tarihi, dosya numarası, medeni durum, öğrenim durumu, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru tarihi, ek komorbidite varlığı, hastalık süresi, HLA-B27 durumu, kullandığı ilaçlar ve dozu, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kalprotektin, visfatin, leptin, interlökin-33 (IL-33) düzeyleri, Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-CRP (ASDAS-CRP), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL), 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT), göğüs ekspansiyonu, ultrasonografik değerlendirme parametrelerini, Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) ve içeriğindeki lateral lomber fleksiyon, servikal rotasyon, maksimal intermalleolar mesafe, tragus duvar mesafesi, modifiye schober testi ve TANİTA cihazı ile ölçülen vücut yağ kütlelerini içermektedir. Ölçümler tedavi öncesi (T0: başlangıç), tedavi sonrası (T1: 4. Hafta) ve çalışma sonu (T2: 12.hafta) olmak üzere toplam 3 kez değerlendirildi.

3.5. Tedavi Grupları

Yukarıda tanımlanan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya gönüllü olarak katılmak istediğini belirten 2009 ASAS kriterlerine AS tanısı konulmuş olan 56 hasta randomize edilerek iki tedavi grubuna dağıtıldı. Birinci tedavi grubuna (28 hasta) germe egzersiz programına ek olarak yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz; ikinci tedavi grubuna (28 hasta) sadece germe egzersiz tedavisi uygulandı.

3.5.1. Germe Egzersiz Grubu

Germe egzersiz grubuna deneyimli bir fizyoterapist tarafından 4 hafta süresince haftada 5 gün toplam 20 seans tedavi verildi. Bu protokol servikal, torakal ve lomber omurganın EHA ve germe egzersizlerini içeriyordu. Kas gevşeme

egzersizlerini (derin nefes alma, farklı kas gruplarının gerilmesi, sırtüstü yatma gibi) takiben; servikal, torakal ve lomber vertebralara yönelik uygulanan aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri ve pasif germe egzersizleri (çeneyi göğüse değdirme, tavana bakma, sağ ve sol için kulağı omuza yaklaştırma ve çeneyi omuza doğru getirerek rotasyon yapma, torakal fleksiyon-ekstansiyon ve her iki taraf için lateral fleksiyon, lomber fleksiyon-ekstansiyon ve her iki taraf için lateral fleksiyon ve rotasyon gibi), majör kas grupları için germe egzersizleri (süperior ve inferior abdominal kaslar, erektör spina, hamstring, kuadriseps, kalça fleksörleri, boyun ve gövdenin germe egzersizleri gibi); seans sonunda düz duruş, göğüs ekspansiyon egzersizleri de dahil karın ve diyagrafmatik solunum egzersizleri uygulandı. Hastalara hafif rahatsızlık yaşasalar bile egzersize devam etmeleri ve ağır dayanılmaz hale gelirse egzersizi bırakmaları söylendi. Eklem hareket açıklığı egzersizleri her biri 10 tekrardan oluşan iki set halinde, germe egzersizleri her biri 45 saniye süren iki set halinde gerçekleştirildi, her set aralığında 1 dakika dinlenme aralığı verildi.

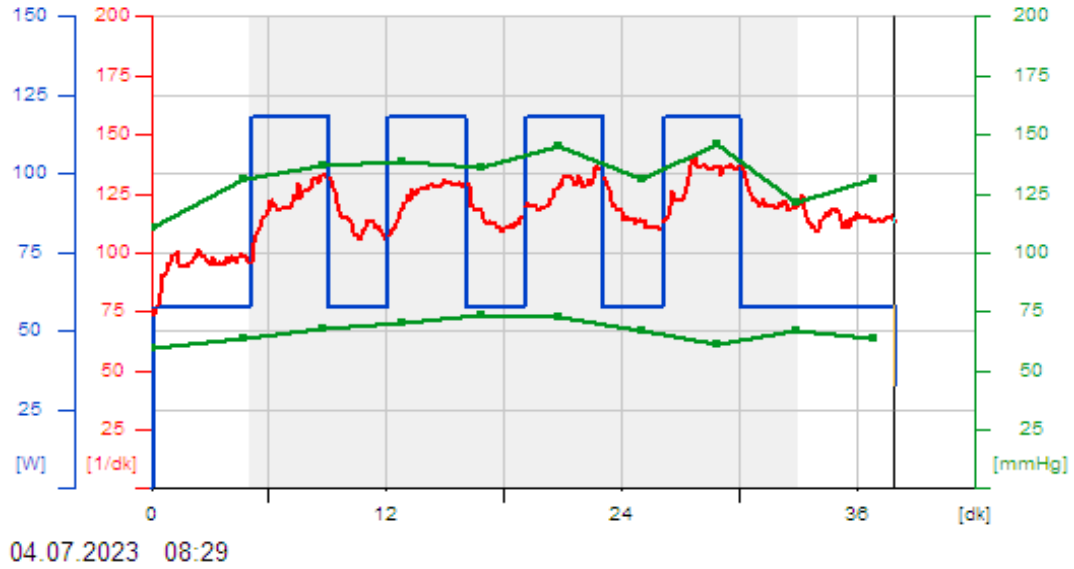
3.5.2. Aerobik Egzersiz + Germe Egzersiz Grubu

Ayaktan rehabilitasyon programına dahil edilen aerobik egzersiz + germe egzersiz grubundaki hastalar için, aerobik egzersiz programına başlamadan önce Opticare yazılımına bağlı bisiklet ergometri cihazında (Ergoline, Ergoline GmbH, Bitz, Almanya) rehabilitasyon öncesinde gerçekleştirilen submaksimal aerobik egzersiz testi ile hastaların aerobik egzersiz zonunun alt ve üst sınırları belirlendi. Bisiklet ergometrisinde bulunan ERS yazılımına, hastaların adı, soyadı, doğum tarihi, kilo, boy, ek hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar gibi temel bilgileri kaydedildi. Hastalara KPR (kardiyopulmoner rehabilitasyon) ünitesinde uygulanacak bisiklet ergometrisi öncesinde 6 dakika yürüme testi (6 DYT) yapıldı. Program öncesi $W_{max} (W) = (0.122 \times 6DYT) + (72.683 \times \text{boy [m]}) - 117.109$ formülüne göre 6DYT kullanılarak verilebilecek maksimum yük hesaplandı (118). Maksimum kalp hızı ise opticare yazılımında $208 - (0.7 \times \text{yaş})$ formülü esas alınarak otomatik olarak hesaplandı (116). Hastaların egzersiz esnasında her 3 dakikada 1 arteriyel tansiyon değerleri; sürekli olarak oksijen satürasyonu, kalp hızı, EKG takibi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) doktoru tarafından ekrandan takip edildi ve değerleri kaydedildi (Şekil 2,3). Hastaların egzersiz şiddeti, maksimum kalp hızı ($208 - (0.7 \times \text{yaş})$) ve istirahat kalp hızına göre hesaplanan Karvonen formülü ile belirlendi. Hastaların

zorlanma derecesi Borg skalasına göre yüksek yoğunluklu aralıklar 15-17/20 değerleri arasında, düşük yoğunluklu aralıklar 12-14/20 değerleri arasında takip edildi. 4 hafta süresince, haftada 5 gün, toplam 20 seans uzman fizyoterapist ve FTR doktoru eşliğinde kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesinde yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (YYAE) içeren bisiklet ergometrisi programı uygulandı. 3 aşamadan oluşan egzersiz programında; ilk aşamada 5 dakika boyunca hastalara başlangıç olarak belirlenen yükün %50'si verildi; egzersiz aşamasında toplam 25 dakika olmak üzere hastaya 4×4 dakikalık aralıklarla belirlenen yükün tamamı, ardından 3x3 dakikalık aralıklarla belirlenen yükün %50'si olarak intervalden oluşan egzersiz programı uygulandı. Son aşamada ise 5 dakika boyunca hastalara belirlenen yükün %50'si verilerek egzersiz programı sonlandırıldı. Son olarak egzersiz programı sonunda Borg skalası kullanılarak hastanın o seansta ve egzersiz aralıklarında algıladığı egzersiz şiddeti hesaplandı, bu değer bir sonraki seansın zorluk derecesinin belirlenmesinde fayda sağladı. Daha sonra germe egzersiz grubuna uygulanan egzersizler ile aynı protokolde servikal, torakal ve lomber omurgaya yönelik germe egzersizleri uzman bir fizyoterapist eşliğinde hastalara uygulandı.



Şekil 2: Kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesindeki bisiklet ergometrisi ve monitörize hasta. (Kaynak: Yazarın kendi arşivinden alınmıştır)



Şekil 3: Monitörize hastada kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesinde uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersize bağlı ERS yazılımındaki değişkenler. Grafikteki kırmızı çizgi: Nabız (1/dk), mavi çizgi: Hastanın aldığı yük (Watt), Yeşil çizgi: Tansiyon (mmHg). (Kaynak: Yazarın kendi arşivinden alınmıştır)

3.6. Sonuç Değerlendirme Ölçütleri

3.6.1. BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)

Yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi gibi hastalık ile ilgili semptomları değerlendiren ve 0 ile 10 arasında değişen bir puanlama sistemi ile hasta tarafından değerlendirilen, 6 sorudan oluşan bir testtir. 5. ve 6. soruların puanları (sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi) ortalaması alınır, daha sonra bulunan sonuç diğer 4 sorunun puanına eklenip 5'e bölünerek nihai puan 10 üzerinden elde edilir. Aktif hastalık demek için skorun 4 veya daha büyük olması gereklidir. Skordaki artış, hastalık aktivitesinin yükseldiğini gösterir. Hastalık aktivitesini ve ilerleyişini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, güvenilir ve değişimlere duyarlı bir indekstir (94). BASDAİ'nin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği, Akkoç ve arkadaşlarının çalışması ile ortaya konmuştur (140).

3.6.2. BASMİ (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi)

AS hastalarında aksiyel iskeletin hareket kabiliyetini değerlendirmek ve omurga hareketlerindeki klinik olarak anlamlı değişimleri objektif bir şekilde ortaya koymak için kullanılan beş klinik ölçümden oluşan bir testtir. Bu amaçla servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral lomber fleksiyon, anterior lomber fleksiyon (modifiye schober), intermalleolar mesafe ölçülür. BASMİ-2, BASMİ-10 ve BASMİ-lin olarak 3 farklı BASMİ tanımlama sistemi kullanılmaktadır. BASMİ-lin, diğer iki yöntemle göre değişime karşı daha duyarlı bir tanımlama sistemidir. 5 klinik ölçümün değerleri otomatik bir hesaplama sistemine girilerek esas skor edilir, skor aralığı 0-10 arasındadır, skorun düşük olması (0'a yakın olması) spinal mobilitenin daha iyi olduğu anlamına, yüksek olması da spinal mobilitenin azaldığı anlamına gelmektedir (141). Biz çalışmamızda BASMİ-lin tanımlama sistemini esas olarak aldık.

3.6.3. Servikal Rotasyon

Servikal rotasyon açısı, hasta düz bir sandalyede dik postürde her iki eli dizleri üzerinde konumlanıp otururken, başı her düzleme göre nötral pozisyonda, baş üzerinde burun ile aynı hizada olacak şekilde yerleştirilen bir gonyometre kullanılarak ölçüldü. Hastadan başının sagittal düzlemdeki pozisyonunu koruyarak boynunu maksimum yapabildiği kadar sağa döndürmesi istendi. Sonrasında ilk düzlem ve rotasyon sonrası düzlem arasındaki açı ölçüldü. Aynı işlem sol taraf için de uygulandı. Her iki taraf için en az iki ölçüm yapıldı ve ölçümler arasındaki en iyi derece kaydedildi.

3.6.4. Tragus-Duvar Mesafesi

Hastadan anatomik pozisyonda; her iki diz, kalça ekleminde ve omurgasında fleksiyon olmayacak şekilde, topukları ve sırtı duvara yaslanarak dik bir postürde durması istendi. Bu pozisyonu koruyarak çenesi kapalı ve nötral pozisyonda olacak şekilde duvara başını maksimum yaklaştırması söylendi. Mezura yardımıyla en az iki ölçüm yapıldı, tragus ile duvar arasındaki mesafe santimetre cinsinden ölçüldü. Ölçümlerden daha düşük olanı kaydedildi.

3.6.5. Lateral Lomber Fleksiyon

Hastanın her iki alt ekstremitesinde trokanter majör distalinde kıyafet olmaksızın, sırtı ve topukları duvara yaslanacak şekilde, dizleri ve omurgası

fleksiyonda olmayacak bir pozisyonda durması sağlandı. Her iki omuz addüksiyonda, dirsekler, el bilekleri ve el parmak eklemleri nötral pozisyonda tutuldu; avuç içleri vücuda temas eder şekilde ve orta parmak yeri gösterir pozisyonda dik bir duruş sağlaması hastalara söylendi. Sağ taraf için, hastanın orta parmağının ucu hizasında, uyluk üzerinde bir işaretleme yapıldı. Daha sonra, hastaya gövde ve dizlerin nötral pozisyonunu koruyarak, topukların yerle temasını devam ettirirken, sağa doğru mümkün olduğunca eğilmesi söylendi. Bu sırada üst ekstremitenin vücuda bitişik pozisyonda kalması sağlandı ve orta parmak ucunun ulaştığı nokta işaretlendi. İşaretler arasındaki mesafe ölçüldü. Hareket iki kez tekrarlanarak en iyi mesafe santimetre cinsinden kaydedildi. Aynı işlem sol taraf için de uygulanarak ölçümler kaydedildi.

3.6.6. İntermalleolar Mesafe

Hastaya sedyeye supin pozisyonda, ayak parmakları yukarıyı gösterecek şekilde dizler nötral pozisyonda uzanması söylendi. Sonrasında her iki kalçaya maksimum derecede abdüksiyon yaptırması istenip, her iki medial malleol arası mesafe santimetre cinsinden kaydedildi. Aynı işlem iki kez tekrarlandı en iyi ölçülen mesafe kaydedildi. İntermalleolar mesafe ölçümü alternatif olarak hasta ayaktayken gövdenin dik postürü korunarak topuklar nötral pozisyonda yer ile temas halindeyken kalçalarını maksimum abdüksiyona getirerek bacaklarını olabildiğince açması istenerek de yapılabilir.

3.6.7. Modifiye Schober Testi

Hastadan sırtını açması ve ayakta dik bir pozisyonda durması istendi. Her iki spina iliaca posterior superioru (Venüs gamzeleri) birleştiren hayali bir çizgi oluşturulup orta noktası işaretlendi. Daha sonra, bu orta hattı referans alarak 10 santimetre yukarısı ve 5 santimetre aşağısı işaretlendi. Hastaya dizlerini fleksiyona getirmeden, nötral pozisyonunu koruyarak gövdesine maksimal fleksiyon yaptırarak belden öne eğilmesi ve parmaklarını yere değdirmeye çalışması söylendi. Bu pozisyonda işaretler arası mesafe ölçülüp santimetre cinsinden kaydedildi, bu işlem iki kez tekrarlandı ve ölçümlerden iyi olanı kaydedildi. Ölçüm sonucunda elde edilen değerden, dik duruş pozisyonundaki iki nokta arası mesafe olan 15 santimetre çıkartıldı. Eğer sonuç 5 santimetreden az ise test sonucu pozitif olarak değerlendirildi ve bu durum spinal mobilitenin azaldığını gösterdi.

3.6.8. BASFİ (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)

AS'li hastalarda fonksiyonel durumu belirlemek ve izlemek amacıyla geliştirilmiş, uygulanması pratik, güvenilir ve değişimlere duyarlı bir indekstir. Hastaların eğilme, uzanma, ayakta durma, pozisyon değiştirme, merdiven çıkma ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürme yetilerini değerlendiren 10 sorudan oluşmaktadır. İlk 8 soru, bu inflamatuvar hastalığın seyrine bağlı olarak fonksiyonel anatomik kısıtlamalarla ilgili aktiviteleri değerlendirir. Son 2 soru, hastaların günlük yaşamla baş etme becerilerini değerlendirir. Her bir soru, 0 ile 10 cm arasında değişen VAS skoru ile değerlendirilir. Elde edilen toplam skor, 10'a bölünerek sonuç skoru hesaplanıp kaydedilir. Düşük puanlar fonksiyonelliğin iyi olduğunu, yüksek puanlar ise fonksiyonellikte bozulmayı gösterir (94). Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile ortaya konmuştur (142).

3.6.9. ASQoL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi)

ASQoL, AS'li hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan 18 sorudan oluşan bir ankettir. Bu ankette hastalardan her soruya 'evet' veya 'hayır' yanıtı vermeleri istenir. 'Hayır' cevabı için 0, 'evet' cevabı için ise 1 puan verilir. Toplam skor 0 ile 18 arasında değişir ve yüksek puanlar yaşam kalitesinde belirgin bir düşüş olduğunu gösterir (94). Duruöz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ASQoL Türkçe versiyonu iyi bir geçerlilik ve güvenilirliğe sahip bulunmuştur (143).

3.6.10. ASDAS-CRP (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-CRP)

ASDAS değerlendirmesi, hastalar tarafından yanıtlanan dört soru ve akut faz reaktanı olan CRP (mg/L) sonucundan oluşur. Sorulardan üçü, BASDAİ'de kullanılan belirli sorulardır (soru 2, 3 ve 6). Hastalardan, bu soruları 10 cm veya 100 mm uzunluğunda dikey veya yatay bir çizgi üzerinde VAS kullanarak yanıtlamaları istenir. Hastaların VAS üzerinde işaretlediği nokta, santimetre (cm) veya milimetre (mm) cinsinden hesaplanır. ASDAS-CRP, formüldeki CRP sonucu ile birlikte hesaplanır. Hafif hastalık aktivitesi <1,3 Orta hastalık aktivitesi 1,3-2,1 Yüksek hastalık aktivitesi 2,1-3,5 Çok yüksek hastalık aktivitesi >3,5 olarak değerlendirilir (94).

3.6.11. Göğüs Ekspansiyonu

Yanlış yüksek göğüs ekspansiyonu değerlerini önlemek için latissimus dorsi kasının istemli kasılmasını önlemek gerekmektedir. Bu nedenle hastanın omuzları abduksiyon dirsekleri fleksiyonda eller kafanın arkasındaiken 4.interkostal aralık seviyesinden (meme başları hizası) ölçüm yapmak gerekmektedir. Derin bir inspiriyumu takiben göğüs çevresi ölçüldükten sonra, zorlu bir ekspiryum sonrası tekrar aynı seviyeden ölçülerek aradaki net fark alınarak göğüs ekspansiyonu santimetre cinsinden belirlendi. Göğüs ekspansiyonunun ölçümünde iki denemeden en iyisi kaydedildi. Doğru sonuçlar almak amacıyla hastanın gövdesinde kıyafet yok iken, metrenin gövde cildine teması ile ölçümler yapıldı. Değerin 5 cm'den az olması, göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık olduğunu göstermektedir (79).

3.6.12. 6 Dakika Yürüme Testi

Çalışmaya alınan hastalara 6 dakika yürüme testi (6 DYT) yapılmadan önce hastaların kıyafetlerinin yürüyüşe uygunluğu değerlendirildi, test başlamadan önce en az 10 dakika hastalar dinlendirildi. Test öncesi maksimal efor sarfedip en hızlı şekilde yürümeleri için hastalar tembihlendi, test esnasında da hastalar en iyi performansını gösterebilmeleri için motive edildi. 40 metrelik bir düz ve sert zemini olan bir koridorda 6 dakika yürüme testi uygulanarak toplam yürüme mesafeleri metre cinsinden kaydedildi. Ek olarak başlangıç ve bitiş tansiyon, kalp hızı, oksijen satürasyonu değerleri kaydedildi. Tüm hastalar için aynı yürüyüş parkuru kullanıldı.

3.6.13. Vücut Ağırlığı ve Kompozisyonunun Değerlendirilmesi

Vücut ağırlığı ve kompozisyonu rehabilitasyon ünitemizde bulunan Tanita Segmental Composition Analyzer (TANİTA BC 418) ile biyoelektriksel impedans analiz (BİA) yöntemi kullanılarak yapıldı (Şekil 4). Ölçümler yapılırken hastanın üzerinde metal eşya bulunmaması, elleri ve ayakları çıplak şekilde anatomik pozisyonda uygulanması, en az 4 saatlik açlık düzeyinin olması, son 24 saatte alkol almayıp ağır fiziksel aktivitede bulunmaması, testten önce su içilmemesi ve ölçümlerin oda sıcaklığında olması gibi parametrelere dikkat edildi. Bu yöntem ile kilo, vücut kitle indeksi, total vücut yağı (kg) ölçülerek kaydedildi. Bu işlem T0, T1 ve T2 şeklinde her hasta için toplam 3 kez tekrarlandı.

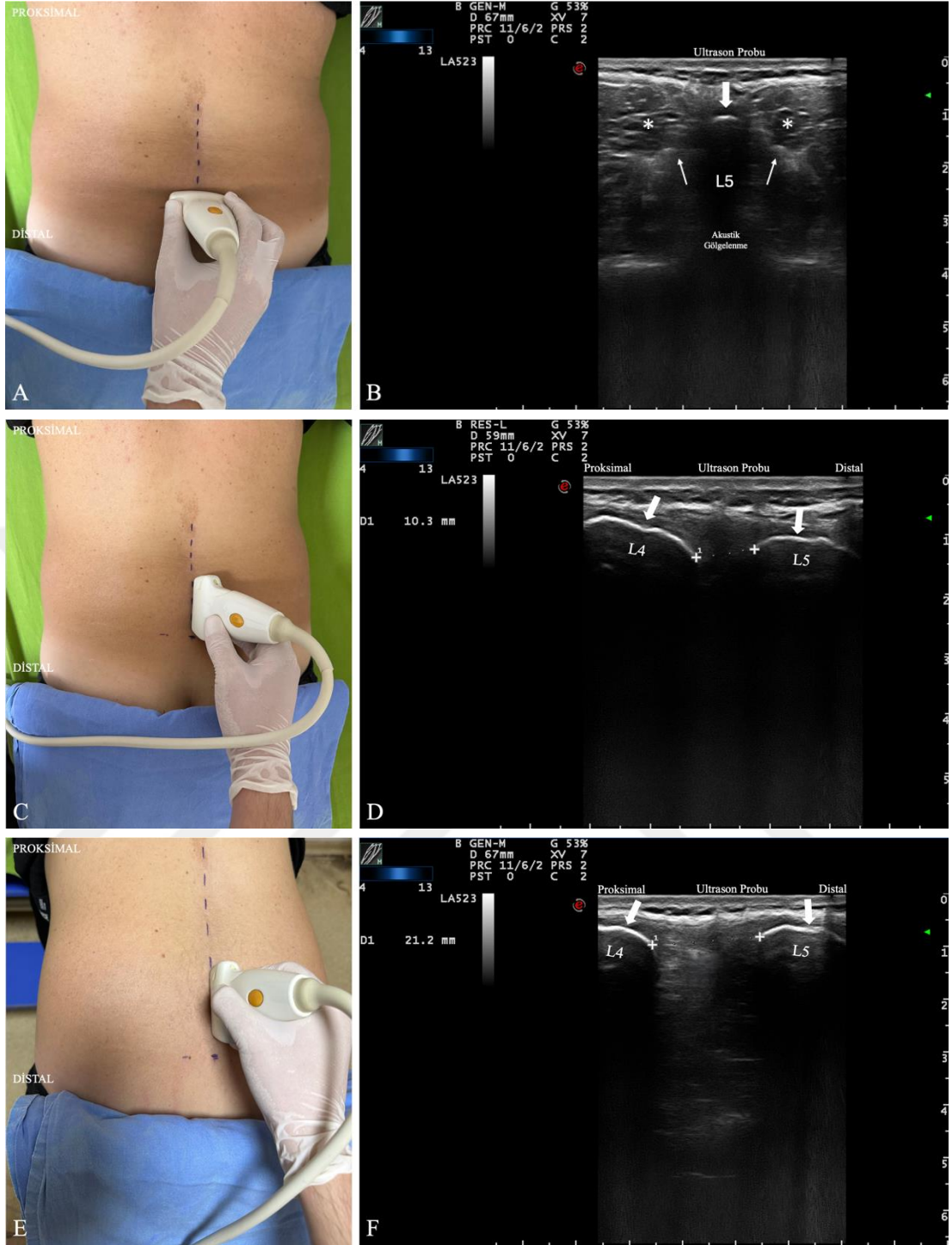


Şekil 4: TANİTA cihazında biyoelektriksel impedans analiz yöntemi ile vücut ağırlığı ve kompozisyonu ölçümü (Kaynak: Yazarın kendi arşivinden alınmıştır)

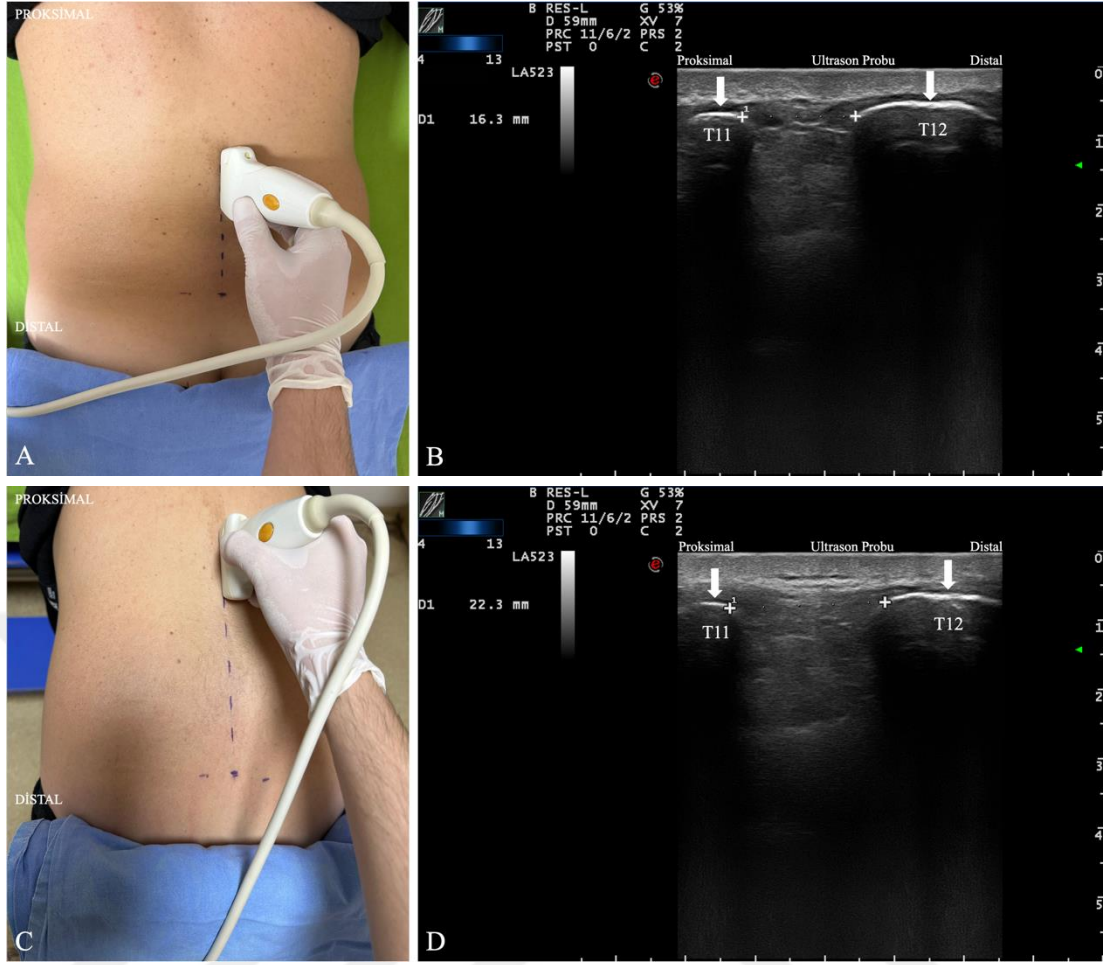
3.6.14. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri

Ultrasonografik değerlendirme parametreleri arasında hastaların hem prone pozisyonunda hem de maksimal anterior fleksiyon pozisyonunda L4-L5 ve T11-T12 vertebraların spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe ölçümü yer almaktadır. Her iki tedavi grubuna da metrik ölçümler ve anketler sonrasında tüm ultrasonografik değerlendirmeler kas-iskelet sistem ultrasonografisi konusunda deneyimli ve kör bir fizyatrast tarafından gerçekleştirildi. İncelemeler 6-18 Mhz lineer prob ile Esaote My Lab 70 XVision ultrasonografi cihazı kullanılarak yapıldı. Hastalar öncelikle lumbosakral bölgesi üzerinde kıyafet yok iken bir sedyeye prone pozisyonunda yerleştirildi. Hastanın her iki spina iliaka posterior superioru palpe edildi, aralarına orta hatta ultrason probu transvers olarak konumlandırıldı. Cihazda üst tarafını medial sakral krestin oluşturduğu çift eğimli bir çatı gibi görüntü ile sakrum olduğu doğrulandı. Prob çatının ortasında bir boşluk oluşana kadar transvers olarak kraniale

doğru yeniden konumlandırılıp L5-S1 interlaminar boşluğa ulaşıldı. L5 vertebranın spinoz çıkıntısı kranialde görüldükten sonra prob sagittal olarak orta hatta yerleştirildi. Kaudalde sürekli bir hiperekoik çizgi olarak görülen sakrum doğrulandı. L5 spinoz çıkıntısı ise, genellikle L4'ten L1'e doğru giderek daha düz ve geniş olan diğer spinöz çıkıntılardan daha küçük ve daha sivri olduğu için yararlı bir belirleyici olarak kullanıldı ve kranialde görüldü. Spinöz çıkıntılar, yukarı doğru konvekslik ve posterior akustik gölgelenme ile bir dizi hiperekoik çizgi olarak görülerek doğrulandı. L4-L5 ve T11-T12 interspinöz boşluklar spinöz çıkıntılarının vertebral uçları yukarı doğru sayılarak bir cilt işaretleyicisi ile işaretlendi. Doğru konumlar Chang ve arkadaşları ve de Darrieutort-Laffite ve arkadaşları tarafından açıklanan yöntemlere göre doğrulandı (144,145). Tozawa ve arkadaşları ve de Yurdakul ve arkadaşlarının spinöz çıkıntılar arasındaki mesafe ölçümünde kullandığı, proksimaldeki spinöz çıkıntının kaudal ucu ile distaldeki spinöz çıkıntının kranial ucu arasındaki ölçüm benimsendi (92,146). Hasta prone pozisyonunu korurken L4-L5 ve T11-T12 interspinöz boşlukların yerleri belirlendikten sonra L4 spinöz çıkıntısının en alt kenarı ile L5 spinöz çıkıntısının üst kenarı arasındaki mesafe; sonrasında prob sagittal olarak kraniale doğru konumlandırılıp T11 spinöz çıkıntısının en alt kenarı ile T12 spinöz çıkıntısının üst kenarı arasındaki mesafe, makinenin yazılımı kullanılarak düz bir çizgi çizilerek santimetre olarak ölçüldü ve kaydedildi (Şekil 5). Sonrasında hastalara maksimum fleksiyon yaptırabilmek için dizlerini bükmeden öne doğru ellerini yere değdirmesi, yapamıyorsa ellerini yere yaklaştırabildiği kadar yaklaştırması istendi. Öncelikle ultrason probu sakruma sagittal olarak yerleştirildi, daha önce işaretlenen konumlar ile de doğrulanarak prob kraniale doğru konumlandırılarak L4-L5 ve T11-T12 interspinöz boşluklar bulundu, L4 spinöz çıkıntısının en alt kenarı ile L5 spinöz çıkıntısının üst kenarı arasındaki mesafe ve T11 spinöz çıkıntısının en alt kenarı ile T12 spinöz çıkıntısının üst kenarı arasındaki mesafe, maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda makinenin yazılımı kullanılarak düz bir çizgi çizilerek santimetre olarak ölçüldü ve kaydedildi. Maksimum anterior fleksiyon ve prone pozisyonundaki ölçüm mesafeleri arasındaki fark L4-L5 için L4-L5 Fark; T11-T12 için T11-T12 Fark olarak kaydedildi (Şekil 6).



Şekil 5: Ultrasonografi rehberliğinde L4-L5 vertebraların prone ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe ölçümü. Hasta prone pozisyonunda (A-C) konumlandırıldıktan sonra transvers tarama için prob konumu (A). Transvers, spinöz çıkıntı görünümü (B). Prone pozisyonunda sagittal tarama için probe konumu (C) ve spinöz çıkıntılar arası mesafe (D). Maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda sagittal tarama için prob konumu (E) ve spinöz çıkıntılar arası mesafe (F). Kalın oklar: Spinöz çıkıntılar, İnce oklar: Artiküler çıkıntılar. Yıldızlar: Erektör Spina kası. Artı işaretleri arasındaki noktalı çizgiler: Spinöz çıkıntılar arası mesafe. (Kaynak: Yazarın kendi arşivinden alınmıştır)



Şekil 6: Ultrasonografi rehberliğinde T11-T12 vertebraların prone ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe ölçümü. Prone pozisyonunda sagittal tarama için probe konumu (A) ve spinöz çıkıntılar arası mesafe (B). Maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda sagittal tarama için probe konumu (C) ve spinöz çıkıntılar arası mesafe (D). Kalın oklar: Spinöz çıkıntılar, Artı işaretleri arasındaki noktalı çizgiler: Spinöz çıkıntılar arası mesafe. (Kaynak: Yazarın kendi arşivinden alınmıştır)

Tüm değerlendirmeler iki kez yapıldı, görüntüler karşılaştırıldı ve her iki değerlerin ortalaması alınıp kaydedildi. Hastalar USG ile T0, T1 ve T2 şeklinde toplam üç kez değerlendirildi.

3.6.15. Rutin Kan Parametreleri Ölçümü

Hastaların tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde (4.hafta) ve tedavi başlangıcından sonra 12.haftada sabah 08:00-10:00 saatleri arasında rutin takiplerinde istenilen kanda kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), hemogram, ESH ve CRP tetkiklerine ek olarak hastane sisteminde mevcut değil ise HLA-B27 istendi ve sonuçları kaydedildi.

Hastalar tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde (4.hafta) ve tedavi başlangıcından sonra 12.haftada olmak üzere toplam 3 kez aynı hekim tarafından değerlendirildi. Tüm hastalara her değerlendirmede, hasta değerlendirme formunda yer alan tüm parametreler bakıldı.

3.6.16. Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 Ölçümü

Hastalardan 10 ml'lik jelli Vacutainer SST tüpe (Becton Dickinson, France) venöz kan örnekleri alındı. 30 dk bekletildikten sonra 2000 g'de +4 oC'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan serum örnekleri eppendorf tüplerine ayrılarak testler çalışılncaya kadar -80 oC'de saklandı.

Serumda Kalprotektin (ng/ml), Visfatin (ng/ml), Leptin (ng/ml) ve IL-33 (ng/L) ölçümleri BT-LAB marka Human Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 ELISA kitleri ile yapıldı (BT Lab Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Absorbans okuması Thermo Scientific Multiskan FC marka ELISA okuyucu cihazında yapıldı. (Thermo Fisher Scientific (Shanghai) Instruments Co. Ltd. Qin Qiao Road, PuDong, Shanghai, China).

Sonuçlar Kalprotektin, Visfatin ve Leptin için ng/ml, IL-33 için ng/L olarak verildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Windows için geliştirilmiş SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 28 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler yüzde olarak ifade edilirken, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya uygun koşullarda medyan ile çeyrekler açıklığı (interquartile range) (1Q-3Q) da kullanıldı.

Kategorik değişkenleri (cinsiyet, öğrenim durumu, medeni durumu, medikal tedaviler, HLA-B27 durumu) karşılaştırmak için koşulların sağlandığı durumda Pearson ki-kare testi, koşulların sağlanamadığı durumunda Monte Carlo ki kare testi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde dağılımın normalliğini analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma normal dağılımlı veriler (yaş, BASDAİ, ASDAS-CRP, BASMİ, MST, göğüs ekspansiyonu, 6DYT, tüm ultrasonografik parametreler (T11-12 Prone, T11-12 Max fleksiyon, T11-12 Fark, L4-5 Prone, L4-5 Max fleksiyon, L4-5 fark), boy, vücut ağırlığı) için independent t testi,

normal dağılım göstermeyen veriler (hastalık süresi, BASFİ, ASQOL, sağ ve sol lateral fleksiyon, sağ ve sol servikal rotasyon, maksimal intermalleolar mesafe, tragus duvar mesafesi, CRP, ESH, kalprotektin, visfatin, leptin, IL-33, vücut yağ kütlesi) için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Her grup içinde tekrarlanan ölçümleri/değerlendirmeleri karşılaştırmak amacıyla normal dağılım gösteren veriler için 3 tekrarlı ölçüm karşılaştırmasında tekrarlanan ölçümler ANOVA kullanıldı. Tekrarlı ölçüm düzenlerinde ANOVA sonucunda farklılığı oluşturan grubun belirlenmesinde ise en küçük önemli fark testi (LSD) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için 3 tekrarlı ölçüm karşılaştırmasında Friedman testi kullanıldı; 3 ölçüm arasında anlamlı fark olduğunda ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Korelasyonlar Spearman korelasyon ile değerlendirildi. R korelasyon için 0 ile $\pm 0,20$ arasında önemsiz, $\pm 0,21$ ile $\pm 0,40$ arasında zayıf, $\pm 0,41$ ile $\pm 0,60$ arasında orta, $\pm 0,61$ ile $\pm 0,80$ arasında güçlü ve $\pm 0,81$ ile $\pm 1,00$ arasında çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi (147).

Bu çalışma için sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek istatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.8. Çıkar Çatışması

Tezi yazan araştırmacı, tez danışmanı ve tezin yazılma sürecine katkıda bulunanlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK VERİLERİ

Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen 2009 ASAS kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı alan ve çalışmayı kabul eden 20-60 yaş arasında toplam 70 hastayı içermektedir. Çalışmayı kabul eden tüm kişilerle görüşmeler yüz yüze yapılarak olgu rapor formu dolduruldu.

Total spinal ankilozu olması nedeniyle 2 hasta, diabetes mellitus tanısı olması nedeniyle 3 hasta, son 3 ayda düzenli egzersiz yapması nedeniyle 1 hasta, ciddi hipertansiyonu olması nedeniyle 2 hasta dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Anamnez ve yapılan değerlendirmeler sonrasında dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu dolduruldu. Geriye kalan 62 hastanın tedavi öncesi ilk değerlendirmeleri yapıldı ve hastalar aerobik + germe egzersiz ve sadece germe egzersiz olmak üzere 2 gruba basit randomizasyon yöntemi kullanılarak randomize edilerek tedaviye alındı. Aerobik + germe egzersizi verilen 1.grup 31 hasta; sadece germe egzersizi verilen 2.grup 31 hasta olmak üzere toplam 62 hastanın katılımı ile çalışmaya başlandı. Aerobik + germe egzersizi grubunda 1 kişi safra kesesinde taş nedenli ameliyat olması sebebiyle, 1 kişi egzersiz esnasında ritim bozukluğu gelişmesi sebebiyle, 1 kişi de çalışmaya devam etmek istememesi nedeniyle; sadece germe egzersizi grubunda ise 2 kişi çalışmaya devam etmek istememesi, 1 kişi de şehir değiştirmesi sebebi ile çalışmadan çıkarıldı ve her iki grupta 28 hasta olacak şekilde toplam 56 hastanın katılımı ile çalışma tamamlandı (Şekil 1).

Grupların demografik özellikleri Tablo 13'te görülmektedir. Çalışmayı tamamlayan 56 hastanın 18'i (%32,1) kadın, 38'i (%67,9) erkekti. Tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımına baktığımızda aerobik + germe grubundaki 28 hastanın 10'u (%35,7) kadın, 18'i (%64,3) erkek; sadece germe grubundaki 28 hastanın 8'i (%28,6) kadın, 20'si (%71,4) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmayı tamamlayan 56 hastanın yaş ortalaması $39,51\pm9,64$ yıldır. Bu ortalama, aerobik + germe grubunda $41,10\pm10,15$; sadece germe grubunda $37,92\pm9,01$

yıldı. Hastaların yaş ortalamalarına göre gruplar arası dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcıların ortalama hastalık süreleri; aerobik + germe grubunda $88,07\pm69,53$; sadece germe grubunda $109,25\pm74,20$ aydı. Gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Katılımcılardan okur yazar olmayan yoktu; 21 hasta ilk-ortaokul mezunu, 18 hasta lise mezunu, 17 hasta ise üniversite mezunuydu (Tablo 13). Katılımcıların öğrenim durumuna göre gruplar arası dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca katılımcıların medeni durumlarının gruplar arası dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan 15 hasta (%26,8) sadece NSAİİ, 10 hasta (%17,9) NSAİİ + SSZ, 21 hasta (%37,5) Anti-TNF alfa, 4 hasta (%7,1) Anti-IL-17, 6 hasta (%10,7) Anti-TNF alfa + NSAİİ kullanmaktaydı. Kullanılan medikal tedavilerin gruplar arası dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Katılımcılardan 36 hastanın HLA-B27 durumu pozitif (%64,3), 20 hastanın HLA-B27 durumu negatifti (%35,7). HLA-B27 durumunun gruplar arası dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmayı tamamlayan 56 hastanın boy ortalaması $167,98\pm8,41$ cm (aerobik + germe grubunda $166,82\pm9,16$ cm, sadece germe grubunda $169,14\pm7,57$ cm); vücut ağırlığı ortalaması $74,60\pm12,37$ kg (aerobik + germe grubunda $74,49\pm12,38$ kg, sadece germe grubunda $74,70\pm12,59$ kg) idi. Grupların boy ve vücut ağırlığı açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmayı tamamlayan 56 hastanın boy ve vücut ağırlığına göre hesaplanan vücut kitle indeksi ortalaması $26,46 \pm 4,22$ kg/cm² olarak belirlendi (aerobik + germe grubunda $26,76\pm3,92$ kg/cm², sadece germe grubunda $26,17\pm4,55$ kg/cm²). Grupların vücut kitle indeksi ve vücut yağ kütlesi açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13: Çalışma gruplarının demografik verileri

	Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P
Yaş (Yıl)	41,10 ± 10,15	37,92±9,01	0,221
Cinsiyet			
Kadın	10 (%35,7)	8 (%28,6)	0,567
Erkek	18 (%64,3)	20 (%71,4)	
Hastalık Süresi (Ay)	88,07 ± 69,53	109,25 ± 74,20	0,376
Öğrenim Durumu			
Okur yazar değil	0 (%0)	0 (%0)	0,555
İlk-ortaokul	12 (%42,9)	9 (%32,1)	
Lise	7 (%25)	11 (%39,3)	
Üniversite	9 (%32,1)	8 (28,6)	
Medeni Durum			
Bekar	3 (%10,7)	3 (%10,7)	1,000
Evli	25 (%89,3)	25 (%89,3)	
Medikal Tedaviler			
NSAİİ	11 (%39,3)	4 (%14,3)	0,330
NSAİİ + SSZ	4 (%14,3)	6 (%21,4)	
Anti-TNFα	9 (%32,1)	12 (%42,9)	
Anti-IL-17	2 (%7,1)	2 (%7,1)	
Anti-TNFα + NSAİİ	2 (%7,1)	4 (%14,3)	
HLA-B27 Durumu			
Pozitif	15 (%53,6)	21 (%75)	0,094
Negatif	13 (%46,4)	7 (%25)	
Boy (cm)	166,82±9,16	169,14±7,57	0,306
Vücut Ağırlığı (kg)	74,49±12,38	74,70±12,59	0,950
VKİ (kg/cm²)	26,76±3,92	26,17±4,55	0,609
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	19,22±7,30	17,69±7,97	0,342

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, NSAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç, SSZ: Sulfasalazin, Anti-TNFα: Anti-Tümör Nekrozis Faktör alfa, Anti-IL-17: Anti-İnterlökin-17, HLA-B27: İnsan Lökosit Antijeni-B27, VKİ: Vücut kitle indeksi, kg: kilogram, cm: santimetre

4.2. GRUPLARIN TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRMELERİ

4.2.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve ESH)

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastanın akut faz reaktanları (CRP ve ESH) düzeyi tedavi öncesinde değerlendirildi. Tedavi öncesi CRP ve ESH serum düzeyleri

karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Tedavi öncesi gruplar arası CRP ve ESH değerleri

	Aerobik + Germe Egz.		Sadece Germe Egz.		P
	(n=28)		(n=28)		
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
CRP (mg/L)	5,24 ± 5,45	2,80 (1,20-6,80)	5,19 ± 6,09	1,85 (1,02-8,85)	0,646
ESH (mm/saat)	16,64 ± 13,43	13,00 (8,00-26,50)	10,89 ± 9,48	7,50 (5,00-17,25)	0,072

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, mg: miligram, L: Litre, mm: milimetre

4.2.2. Hastalık Aktivitesi (BASDAİ ve ASDAS-CRP)

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastanın hastalık aktivitesi BASDAİ ve ASDAS-CRP anketleri ile tedavi öncesinde değerlendirildi. Tedavi öncesi BASDAİ ve ASDAS-CRP anketi sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması Tablo 15’te verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında gruplar arasında hastalık aktivitesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 15: Tedavi öncesi gruplar arası hastalık aktivitesi değerlendirilmesi

	Aerobik + Germe Egz.		Sadece Germe Egz.		P
	(n=28)		(n=28)		
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
BASDAİ	4,51±1,70	4,60 (3,22-5,77)	3,78±1,83	4,05 (1,97-5,15)	0,130
ASDAS-CRP	2,60±1,01	2,65 (2,05-3,10)	2,31±0,98	2,20 (1,55-3,07)	0,278

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASDAS-CRP: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C Reaktif Protein

4.2.3. Fonksiyonel Değerlendirme (BASFI)

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastanın fonksiyonel değerlendirmesi BASFI anketi ile tedavi öncesinde değerlendirildi. Tablo 16’da görüldüğü üzere

gruplar arasında fonksiyonel değerlendirme açısından istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: Tedavi öncesi gruplar arası fonksiyonel değerlendirme skoru

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
BASFİ	2,08±1,42	2,00 (0,95-3,15)	1,60±1,56	1,15 (0,50-2,20)	0,136

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

4.2.4. Yaşam Kalitesi (ASQoL)

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastanın yaşam kalitesi açısından değerlendirmesi ASQoL ile tedavi öncesinde değerlendirildi. Tedavi öncesi ASQOL sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında gruplar arasında yaşam kalitesi değerlendirilmesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 17: Tedavi öncesi gruplar arası yaşam kalitesi

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
ASQoL	7,57±5,37	7,50 (2,50-12,00)	6,10±4,49	6,00 (2,25-8,75)	0,344

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi

4.2.5. Spinal Mobilite (BASMİ)

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hasta spinal mobilite açısından BASMİ ve alt parametreleri ile tedavi öncesinde değerlendirildi. Tablo 18’de tedavi öncesi BASMİ ve alt parametre sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde spinal mobilite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 18: Tedavi öncesi gruplar arası spinal mobilité

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
BASMI Total Skor	2,52±1,05	2,70 (1,82-3,10)	2,12±0,97	2,20 (1,32-2,67)	0,149
Sağ Lateral Fleksiyon (cm)	12,53±4,53	12,00 (10,00-13,67)	13,11±4,12	12,45 (10,00-16,32)	0,389
Sol Lateral Fleksiyon (cm)	13,08±3,98	13,00 (11,00-14,15)	13,41±3,58	12,75 (10,17-16,75)	0,611
Sağ Servikal Rotasyon (°)	73,32±11,45	75,00 (69,00-81,00)	74,82±9,38	76,00 (68,00-83,50)	0,812
Sol Servikal Rotasyon (°)	73,14±11,46	76,00 (64,25-82,75)	76,64±8,24	77,00 (68,50-84,75)	0,286
MİM (cm)	109,10±14,01	113,00 (101,75-118,75)	115,82±12,4 6	116,00 (107,75-126,75)	0,078
TDM (cm)	12,34±1,93	12,00 (11,00-13,27)	12,16±1,81	11,50 (11,00-12,95)	0,651
MST (cm)	5,27±1,69	5,15 (4,00-6,42)	5,98±1,37	6,50 (4,50-7,07)	0,090

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, MİM: Maksimal İntermalleolar Mesafe, TDM: Tragus-Duvar Mesafesi, MST: Modifiye Schober Testi, cm: santimetre, (°): derece

4.2.6. Göğüs Ekspansiyonu

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastanın göğüs ekspansiyonu tedavi öncesinde değerlendirildi. Tedavi öncesinde göğüs ekspansiyonunun gruplar arası karşılaştırılması Tablo 19’da verilmiştir. Sonuçlara göre göğüs ekspansiyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 19: Tedavi öncesi gruplar arası göğüs ekspansiyonu değerlendirilmesi

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
Göğüs Ekspansiyonu (cm)	5,50±1,52	5,35 (4,10-6,87)	5,88±1,30	5,90 (5,05-6,50)	0,319

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, cm: santimetre

4.2.7. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastaya tedavi öncesinde 6 dakika yürüme testi (6DYT) yapıldı. Tedavi öncesi 6DYT'nin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 20'de verilmiştir. Gruplar arasında 6DYT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 20: Tedavi öncesi gruplar arası 6DYT değerlendirilmesi

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
6DYT (m)	495,60±41,30	504,00 (466,25-511,25)	503,71±38,97	500,00 (471,25-533,00)	0,319

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, 6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, m: metre

4.2.8. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri

Çalışmaya katılan toplam 56 hastanın torakal 11 ve torakal 12. Vertebra spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe prone pozisyonda (T11-T12 prone) ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda (T11-T12 max fleksiyon); lomber 4 ve lomber 5. vertebra spinöz çıkıntıları arasındaki mesafe prone pozisyonda (L4-L5 prone) ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda (L4-L5 max fleksiyon) ultrasonografik olarak santimetre (cm) cinsinden ölçüldü. Ölçümler arasındaki fark (L4-L5 Fark ve T11-T12 Fark) kaydedildi. Tablo 21'de gösterildiği üzere sonuçlar incelendiğinde ultrasonografik değerlendirme parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark istatistiksel olarak saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 21: Tedavi öncesi gruplar arası ultrasonografik değerlendirme parametreleri

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
T11-T12 Prone (cm)	1,27±0,47	1,33 (0,92-1,61)	1,30±0,35	1,32 (1,16-1,49)	0,819
T11-T12 Max Fleksiyon (cm)	1,75±0,57	1,79 (1,33-2,23)	1,84±0,45	1,91 (1,54-2,12)	0,536
T11-T12 Fark (cm)	0,48±0,31	0,43 (0,21-0,74)	0,54±0,25	0,45 (0,34-0,74)	0,433
L4-L5 Prone (cm)	1,14±0,35	1,14 (0,83-1,46)	1,22±0,35	1,24 (0,87-1,50)	0,399
L4-L5 Max Fleksiyon (cm)	1,74±0,63	1,76 (1,16-2,13)	2,04±0,54	1,94 (1,76-2,43)	0,063
L4-L5 Fark (cm)	0,59±0,39	0,52 (0,21-0,94)	0,81±0,43	0,86 (0,49-1,11)	0,053

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, T11: Torakal 11, T12: Torakal 12, L4: Lomber 4, L5: Lomber 5, cm: santimetre

4.2.9. Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 düzeyleri

Çalışmayı tamamlayan toplam 56 hastanın serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 düzeyleri tedavi öncesinde değerlendirildi. Tablo 22’de görüldüğü üzere tedavi öncesi gruplar arası Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 serum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 22: Tedavi öncesi gruplar arası serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin, IL-33 düzeyleri

	Aerobik + Germe Egz. (n=28)		Sadece Germe Egz. (n=28)		P
	(ort±SD)	Median (IQR)	(ort±SD)	Median (IQR)	
Kalprotektin (ng/ml)	133,79 ± 91,25	95,74 (69,03-170,82)	141,63 ± 100,85	96,44 (75,34-171,27)	0,819
Visfatin (ng/ml)	38,32 ± 29,38	21,00 (17,97-54,95)	40,04 ± 25,38	28,68 (22,78-47,02)	0,216
Leptin (ng/ml)	3,70 ± 2,57	2,66 (1,77-5,06)	3,67 ± 2,73	2,97 (1,85-4,42)	0,974
IL-33 (ng/L)	380,93 ± 291,60	222,00 (169,40-592,42)	398,22 ± 288,76	300,15 (204,55-461,30)	0,441

P: Gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, IQR: Interquartile Range, n: hasta sayısı, IL-33: İnterlökin-33. ng: nanogram, ml: mililitre, L: litre

4.3. TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRMELERİ

4.3.1. Akut Faz Reaktanları (CRP ve ESH)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası CRP ve ESH ortalama skorları Tablo 23’te sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, serum CRP düzeyinde her iki grupta da başlangıca (T0) göre, tedavi sonrası 4.hafta (T1) ve 12. Hafta (T2) kontrollerinde azalma gözlenirken bu izlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). ESH değerinde her iki grupta da grup içi zamansal karşılaştırmada tedavi sonrası 4.hafta (T1) ve 12. Haftada (T2) görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Aerobik + germe ve sadece germe grupları arasında CRP ve ESH değerleri açısından tedavi sonrası 4.hafta (T1) ve 12. haftada (T2) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP ve ESH değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
CRP (mg/L)	T0	5,24±5,45	5,19±6,09	0,646
	T1	4,89±4,08	4,84±5,19	0,594
	T2	3,26±2,57	4,16±4,50	0,967
	P¹	0,431	0,243	
ESH (mm/saat)	T0	16,64±13,43	10,89±9,48	0,072
	T1	13,21±9,53	11,53±8,53	0,687
	T2	15,42±14,66	9,50±9,19	0,096
	P¹	0,354	0,090	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0,05, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, mg: miligram, L: Litre, mm: milimetre

4.3.2. Hastalık Aktivitesi (BASDAİ ve ASDAS-CRP)

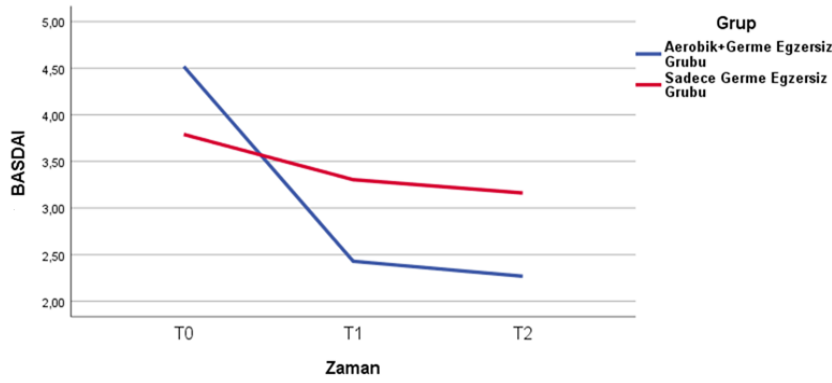
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde kullanılan BASDAİ ve ASDAS-CRP ortalama skorları Tablo 24’te sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında BASDAİ ve ASDAS-CRP skorlarında her iki grupta da grup içi değişimlerde başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4. Haftada (T1) iyileşme gözlemlendi ve bu iyileşme 12. Hafta (T2) kontrollerinde de devam etti; değerlendirmeler sonucunda her iki grupta da BASDAİ ve ASDAS-CRP takiplerinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı (p<0,001) (Şekil 7,8).

BASDAİ ve ASDAS-CRP skorları açısından gruplar arası tedavi sonrası 4.haftada (T1) yapılan karşılaştırmada BASDAİ ve ASDAS-CRP’de aerobik + germe grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla p=0,041, p=0,041). Tedavi sonrası 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada da BASDAİ ve ASDAS-CRP’de aerobik + germe grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla p=0,046, p=0,036) (Tablo 24).

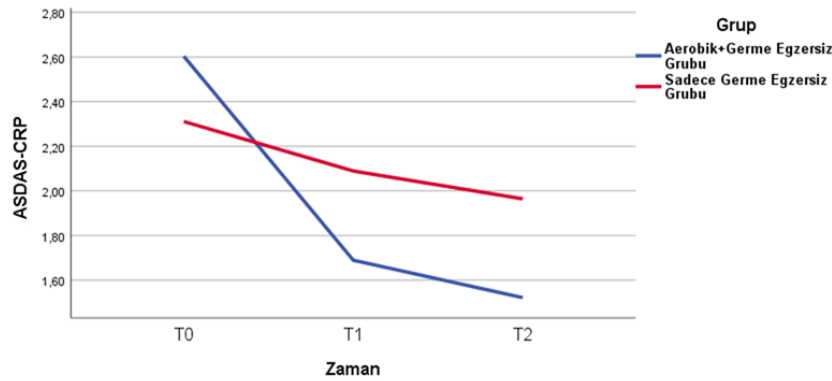
Tablo 24: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ ve ASDAS-CRP değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P ²
BASDAİ	T0	4,51±1,70	3,78±1,83	0,130
	T1	2,42±1,16*	3,30±1,88*	0,041
	T2	2,26±1,23*	3,16±1,95*	0,046
	P¹	0,000	0,000	
ASDAS-CRP	T0	2,60±1,01	2,31±0,98	0,278
	T1	1,68±0,66*	2,08±0,75*	0,041
	T2	1,52±0,54*	1,96±0,94*	0,036
	P¹	0,000	0,000	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0,05, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASDAS-CRP: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C Reaktif Protein



Şekil 7: BASDAİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği



Şekil 8: ASDAS-CRP değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) göre değişim grafiği

4.3.3. Fonksiyonel Değerlendirme (BASFİ)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan BASFİ ortalama skorları Tablo 25'te sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da BASFİ değerlendirmeleri takiplerinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,001$). BASFİ skorlarındaki değişimlerde başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4. Hafta (T1) ve 12. Hafta (T2) kontrollerinde iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$).

Gruplar arasında BASFİ skorları açısından tedavi sonrası 4.hafta (T1) ve 12.haftada (T2) karşılaştırma yapıldı. Tedavi sonrası başlangıca (T0) göre 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada BASFİ'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASFİ değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
BASFİ	T0	2,08±1,42	1,60±1,56	0,136
	T1	1,36±1,24*	1,41±1,48*	0,948
	T2	1,27±1,32*	1,22±1,32*	0,974
	P¹	0,000	0,000	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, $p<0,05$, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

4.3.4. Yaşam Kalitesi (ASQoL)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası yaşam kalitesi değerlendirilmesinde kullanılan ASQoL ortalama skorları Tablo 24'te sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da ASQoL değerlendirmeleri takiplerinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,001$). ASQoL skorlarındaki değişimlerde başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4. Hafta (T1) ve 12. Hafta (T2) kontrollerinde iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$) (Şekil 9).

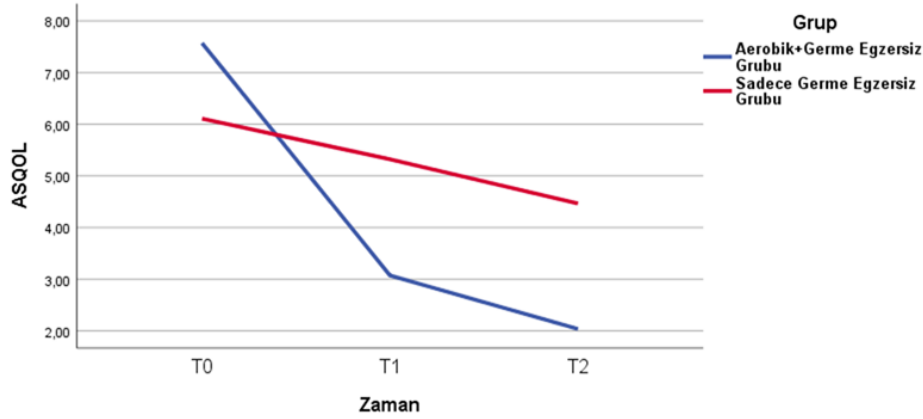
Gruplar arasında ASQoL skorları açısından tedavi sonrası başlangıca (T0) göre 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada aerobik + germe grubu

lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla $p=0.040$, $p=0.046$) (Tablo 26).

Tablo 26: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ASQoL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
ASQoL	T0	7,57±5,37	6,10±4,49	0,344
	T1	3,07±3,13*	5,32±4,14*	0,040
	T2	2,03±2,08*	4,46±4,26*	0,046
	P¹	0,000	0,000	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, $p<0,05$, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi



Şekil 9: ASQOL değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği

4.3.5. Spinal Mobilite (BASMİ)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası spinal mobilite değerlendirilmesinde kullanılan BASMİ ortalama skorları ve BASMİ alt parametreleri (sağ ve sol lateral fleksiyon, sağ ve sol servikal rotasyon, maksimal intermalleolar mesafe, tragus duvar mesafesi ve modifiye schober testi) ortalama değerleri Tablo 27’de sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında BASMİ total skorunda ve BASMİ alt parametreleri değerlerinde her iki grupta da başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4. Haftada (T1) iyileşme gözlemlendi ve bu iyileşme 12. Hafta (T2) kontrollerinde de devam etti; BASMİ total skorlarında ve BASMİ alt parametrelerinin değerlerindeki bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 27: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASMİ total skorları ve BASMİ alt parametrelerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
BASMİ Total Skoru	T0	2,52±1,05	2,12±0,97	0,149
	T1	1,51±0,94*	1,50±0,85*	0,965
	T2	1,44±0,95*	1,33±0,89*	0,677
	P¹	0,000	0,000	
Sağ Lateral Fleksiyon (cm)	T0	12,53±4,53	13,11±4,12	0,389
	T1	17,00±4,44*	15,28±3,58*	0,129
	T2	16,92±4,63*	15,71±3,26*	0,755
	P¹	0,000	0,000	
Sol Lateral Fleksiyon (cm)	T0	13,08±3,98	13,41±3,58	0,611
	T1	16,90±3,85*	15,78±3,59*	0,460
	T2	16,86±4,12*	16,44±3,48*	0,948
	P¹	0,000	0,000	
Sağ Servikal Rotasyon (°)	T0	73,32±11,45	74,82±9,38	0,812
	T1	81,28±9,44*	81,57±8,58*	0,993
	T2	83,00±8,93*	82,78±8,05*	0,980
	P¹	0,000	0,000	
Sol Servikal Rotasyon (°)	T0	73,14±11,46	76,64±8,24	0,286
	T1	82,96±6,80*	83,14±7,21*	0,967
	T2	83,71±7,43*	84,60±6,36*	0,830
	P¹	0,000	0,000	
Max İntermalleolar Mesafe (cm)	T0	109,10±14,01	115,82±12,46	0,078
	T1	114,99±13,05*	120,35±11,87*	0,144
	T2	115,89±12,01*	121,53±11,38*	0,089
	P¹	0,000	0,000	
Tragus Duvar Mesafesi (cm)	T0	12,34±1,93	12,16±1,81	0,651
	T1	11,65±1,71*	11,75±1,85*	0,850
	T2	11,35±1,55*	11,65±1,79*	0,651
	P¹	0,000	0,000	
Modifiye Schober Testi (cm)	T0	5,27±1,69	5,98±1,37	0,090
	T1	6,45±1,86*	6,75±1,39*	0,499
	T2	6,61±1,84*	6,90±1,28*	0,510
	P¹	0,000	0,000	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0,05, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). BASMİ: Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji İndeksi, cm: santimetre, (°): derece

Gruplar arasında BASMİ skorları ve BASMİ alt parametrelerinin değerlendirilmeleri açısından başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 27).

4.3.6. Göğüs Ekspansiyonu

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası göğüs ekspansiyonu ortalama ölçümleri Tablo 28’de sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da göğüs ekspansiyonu takiplerinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,001$). Göğüs ekspansiyonundaki değişimlerde aerobik + germe grubunda başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4. Hafta (T1) ve 12. Hafta (T2) kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$). Sadece germe grubunda ise başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0,05$); fakat tedavi sonrası 12.haftada (T2) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$).

Göğüs ekspansiyonu değerlendirmesi açısından gruplar arasında tedavi sonrası başlangıca (T0) göre 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada aerobik + germe grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla $p=0,040$, $p=0,047$) (Tablo 28).

Tablo 28: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göğüs ekspansiyonu ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P ²
Göğüs Ekspansiyonu (cm)	T0	5,50±1,52	5,88±1,30	0,319
	T1	6,78±1,57*	5,97±1,33	0,040
	T2	6,82±1,46*	6,07±1,29*	0,047
	P¹	0,000	0,000	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, $p<0,05$, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). cm: santimetre.

4.3.7. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası 6 dakika yürüme testi (6DYT) ortalama değerleri Tablo 29’da sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da 6DYT takiplerinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,001$).

Gruplar arasında 6DYT mesafesi açısından başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada aerobik + germe grubu

lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,004$) (Tablo 29).

Tablo 29: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6DYT ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
6DYT (m)	T0	495,60±41,30	503,71±38,97	0,455
	T1	591,89±44,22*	532,64±42,46*	0,000
	T2	587,60±66,66*	542,82±43,63*	0,004
	P¹	0,000	0,000	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, $p<0,05$, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). m: metre.

4.3.8. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri

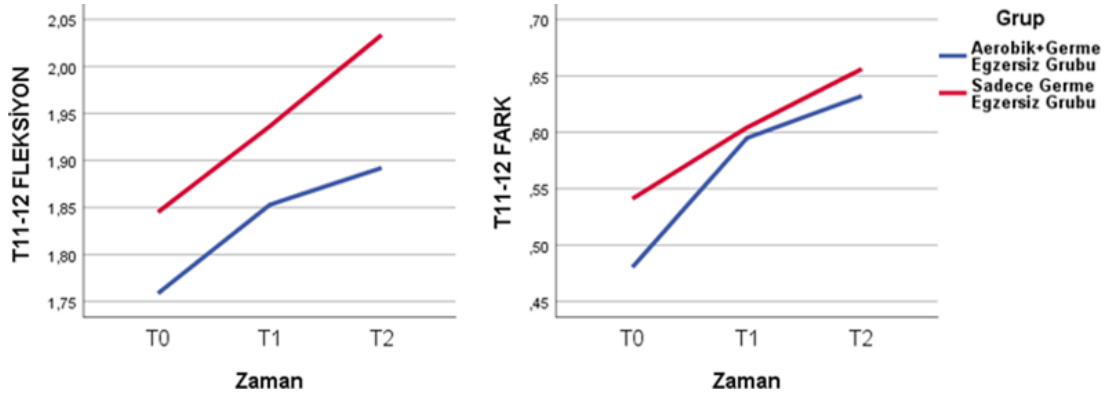
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların Torakal 11 ve Torakal 12. Vertebra spinöz çıkıntıları arasındaki mesafenin prone pozisyonda (T11-T12 Prone) ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda (T11-T12 Max fleksiyon) ölçümleri ve aralarındaki farkın (T11-12 Fark); Lomber 4 ve Lomber 5. vertebra spinöz çıkıntıları arasındaki mesafenin prone pozisyonda (L4-L5 Prone) ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonunda (L4-L5 Max fleksiyon) ultrasonografik olarak ölçümleri ve aralarındaki farkın (L4-L5 Fark) ortalama değerleri Tablo 30'da sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da tüm ultrasonografik değerlendirme parametreleri takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,05$) (Şekil 10,11).

Gruplar arasında ultrasonografik değerlendirme parametreleri açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada tüm ultrasonografik değerlendirme parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 30).

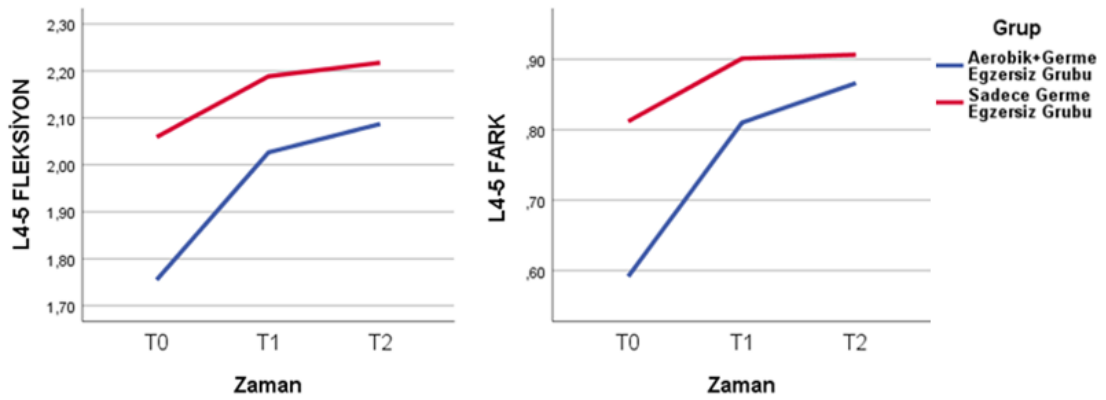
Tablo 30: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ultrasonografik değerlendirme parametrelerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
T11-T12 Prone (cm)	T0	1,27±0,47	1,30±0,35	0,819
	T1	1,33±0,48*	1,37±0,35*	0,764
	T2	1,33±0,48*	1,39±0,34*	0,634
	P¹	0,000	0,000	
T11-T12 Max Fleksiyon (cm)	T0	1,75±0,57	1,84±0,45	0,536
	T1	1,93±0,61*	1,97±0,47*	0,768
	T2	1,97±0,62*	2,04±0,45*	0,597
	P¹	0,000	0,000	
T11-T12 Fark (cm)	T0	0,48±0,31	0,54±0,25	0,433
	T1	0,59±0,29*	0,60±0,22*	0,897
	T2	0,63±0,30*	0,65±0,23*	0,745
	P¹	0,000	0,000	
L4-L5 Prone (cm)	T0	1,14±0,35	1,22±0,35	0,399
	T1	1,23±0,37*	1,28±0,34*	0,556
	T2	1,23±0,37*	1,31±0,33*	0,429
	P¹	0,000	0,000	
L4-L5 Max Fleksiyon (cm)	T0	1,74±0,63	2,04±0,54	0,063
	T1	2,04±0,71*	2,18±0,58*	0,402
	T2	2,10±0,73*	2,21±0,57*	0,510
	P¹	0,000	0,000	
L4-L5 Fark (cm)	T0	0,59±0,39	0,81±0,43	0,053
	T1	0,81±0,43*	0,90±0,44*	0,439
	T2	0,86±0,46*	0,90±0,43*	0,736
	P¹	0,000	0,003	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0,05, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). cm: santimetre.



Şekil 10: T11-T12 Ultrasonografik ölçüm değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği



Şekil 11: L4-L5 Ultrasonografik ölçüm değerlerinin grup içi ve gruplar arası zamanla (T0, T1, T2) değişim grafiği

4.3.9. Serum Kalprotektin, Visfatin, Leptin ve IL-33 düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların grup içi ve gruplar arası serum kalprotektin, visfatin, leptin ve IL-33 (İnterlökin-33) düzeylerinin ortalama değerleri Tablo 31’de sunuldu.

Serum kalprotektin düzeyinin aerobik + germe grubunda grup içi değişiminde başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4. Haftada (T1) düzeyinde azalma saptandı; bu iyileşmenin tedavi sonrası 12.haftada (T2) devam ettiği gözlemlendi. Sadece germe grubunda ise serum kalprotektin düzeyi başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) bir miktar arttı; bu artış tedavi sonrası 12.haftada (T2) devam etti. Serum kalprotektin düzeyi takiplerinde grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, aerobik + germe grubunda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,001$), bu iyileşme sadece germe grubunda gözlemlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında serum kalprotektin düzeyi açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve

12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada aerobik + germe grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,049$) (Tablo 31).

Serum visfatin düzeyi takiplerinde grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında serum visfatin düzeyi açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 31).

Serum leptin düzeyi takiplerinde grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, aerobik + germe grubunda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p<0,001$), bu iyileşme sadece germe grubunda gözlemlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında serum leptin düzeyi açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 31).

Serum IL-33 düzeyi takiplerinde grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında serum IL-33 düzeyi açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kalprotektin, visfatin, leptin ve IL-33 düzeylerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
Kalprotektin (ng/ml)	T0	133,79±91,25	141,63±100,85	0,819
	T1	101,56±70,27*	150,95±117,38	0,042
	T2	100,99±71,31*	151,47±116,58	0,049
	P¹	0,000	0,248	
Visfatin (ng/ml)	T0	38,32±29,38	40,04±25,38	0,216
	T1	37,78±29,31	41,48±28,16	0,342
	T2	37,88±29,40	43,41±30,10	0,108
	P¹	0,779	0,381	
Leptin (ng/ml)	T0	3,70±2,57	3,67±2,73	0,974
	T1	3,38±2,49*	3,60±2,72	0,476
	T2	3,23±2,42*	3,84±2,81	0,213
	P¹	0,000	0,409	
IL-33 (ng/L)	T0	380,93±291,60	398,22±288,76	0,441
	T1	388,32±281,53	407,65±286,89	0,422
	T2	365,74±272,92	436,42±304,85	0,082
	P¹	0,174	0,180	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, p<0,05, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). IL-33: İnterlökin-33. ng: nanogram, ml: mililitre, L: litre.

4.3.10. Vücut Ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve Vücut Yağ Kütlesi

Çalışmaya alınan katılımcıların grup içi ve gruplar arası vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kütlesi ortalama ölçüm değerleri Tablo 32’de sunuldu. Grup içi zamansal karşılaştırma yapıldığında, aerobik + germe grubunda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kütlesi ölçümlerinin takiplerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı (p<0,05); bu iyileşme sadece germe grubunda mevcut değildi (p>0,05).

Vücut ağırlığı ve VKİ ölçümlerinde aerobik + germe grubunda başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi (p<0,05); tedavi sonrası 12.haftada (T2) olan iyileşme başlangıca (T0) göre istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Sadece germe grubunda ise başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) istatistiksel anlamlı düzelme saptanmadı (p>0,05). Gruplar arasında vücut ağırlığı ve VKİ ölçümlerindeki değişim

açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 32).

Vücut yağ kütlesi açısından aerobik + germe grubunda başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ($p<0,05$). Sadece germe grubunda ise başlangıca (T0) göre tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) istatistiksel anlamlı düzelme saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında vücut yağ kütlesi ölçümlerindeki değişim açısından tedavi sonrası 4.haftada (T1) ve 12.haftada (T2) yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 32).

Tablo 32: Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlığı, VKİ ve yağ kütlesi ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmeleri

		Aerobik + Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	Sadece Germe Egz. (ort±SD) (n=28)	P²
Kilo (kg)	T0	74,49±12,38	74,70±12,59	0,950
	T1	73,72±12,35*	75,23±12,80	0,656
	T2	74,31±12,67	74,90±13,06	0,864
	P¹	0,024	0,361	
VKI (kg/cm²)	T0	26,76±3,92	26,17±4,55	0,609
	T1	26,48±3,98*	26,34±4,53	0,901
	T2	26,69±4,07	26,23±4,71	0,700
	P¹	0,041	0,417	
Yağ Kütlesi (kg)	T0	19,22±7,30	17,69±7,97	0,342
	T1	18,15±6,75*	17,66±7,71	0,731
	T2	18,00±6,95*	17,65±7,85	0,799
	P¹	0,001	0,535	

P¹: grup içi verilerin anlamlılık düzeyi, P²: gruplar arası verilerin anlamlılık düzeyi, * Başlangıç değerine göre grup içi karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır, $p<0,05$, %95 Güven Aralığı, Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon, n: hasta sayısı, T0: Tedavi öncesi; T1: Tedavi bitimi (4.hafta); T2: Tedavi sonrası (12.hafta). VKİ: Vücut kitle indeksi, kg: kilogram, cm: santimetre.

4.3.11. Serum Kalprotektin ile Hastalığa Özgü Parametrelerin Korelasyon Analizi

Katılımcıların serum kalprotektin değerlerinin üç zaman periyodu için AS'ye özgü parametreler ile ilişkisi spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi ve tablo 33'te gösterildi. Serum kalprotektinin T0, T1 ve T2'de hastalık aktivitesi (BASDAİ, ASDAS-CRP), yaşam kalitesi (ASQOL), spinal mobilite (BASMI) ve fiziksel fonksiyon (BASFI) ile arasındaki ilişki saptanmadı (Tablo 33).

Tablo 33: Serum kalprotektinin AS'ye özgü parametreler ile korelasyonu

		Kalprotektin T0	Kalprotektin T1	Kalprotektin T2
BASDAİ T0	r	0,117	0,050	0,054
	p	0,390	0,712	0,690
BASDAİ T1	r	0,005	0,044	0,040
	p	0,969	0,749	0,769
BASDAİ T2	r	0,023	0,079	0,076
	p	0,866	0,565	0,579
ASDAS-CRP T0	r	0,157	0,128	0,111
	p	0,248	0,349	0,414
ASDAS-CRP T1	r	0,031	0,118	0,094
	p	0,823	0,386	0,492
ASDAS-CRP T2	r	0,028	0,119	0,092
	p	0,838	0,384	0,501
ASQOL T0	r	-0,008	-0,075	-0,089
	p	0,950	0,584	0,515
ASQOL T1	r	-0,135	-0,082	-0,104
	p	0,320	0,546	0,448
ASQOL T2	r	-0,126	-0,015	-0,039
	p	0,353	0,914	0,774
BASMİ T0	r	0,168	0,090	0,086
	p	0,216	0,510	0,529
BASMİ T1	r	0,095	0,062	0,074
	p	0,486	0,650	0,587
BASMİ T2	r	0,002	-0,018	-0,006
	p	0,990	0,894	0,967
BASFi T0	r	-0,025	-0,021	-0,042
	p	0,855	0,878	0,758
BASFi T1	r	-0,050	-0,040	-0,056
	p	0,715	0,769	0,681
BASFi T2	r	0,019	0,004	-0,008
	p	0,889	0,977	0,954

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyleri, *p<0,05. T0: tedavi öncesi; T1: tedavi bitimi (4.hafta); T2: tedavi sonrası 12.hafta

4.3.12. Serum Kalprotektin ile Diğer İnflamatuvar Biyobelirteçlerin Korelasyon Analizi

Katılımcıların serum kalprotektin değerlerinin üç zaman periyodu için inflamatuvar biyobelirteçler ile spearman korelasyon analizi tablo 34'te gösterildi. Kalprotektin ile ESH arasında T0'da pozitif yönde hafif düzeyde ilişki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,336$. $p<0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34: Serum kalprotektinin inflamatuvar biyobelirteçler ile korelasyonu

		Kalprotektin T0	Kalprotektin T1	Kalprotektin T2
CRP T0	r	0,066	0,096	0,084
	p	0,627	0,481	0,539
CRP T1	r	-0,003	0,038	0,034
	p	0,980	0,782	0,806
CRP T2	r	0,052	0,098	0,075
	p	0,706	0,472	0,584
ESH T0	r	0,336	0,234	0,210
	p	0,011*	0,082	0,120
ESH T1	r	0,201	0,124	0,122
	p	0,137	0,364	0,371
ESH T2	r	0,146	0,084	0,058
	p	0,282	0,538	0,670
Visfatin T0	r	0,578	0,511	0,539
	p	0,000*	0,000	0,000
Visfatin T1	r	0,542	0,489	0,518
	p	0,000	0,000*	0,000
Visfatin T2	r	0,507	0,430	0,467
	p	0,000	0,001	0,000*
Leptin T0	r	0,845	0,794	0,818
	p	0,000*	0,000	0,000
Leptin T1	r	0,832	0,794	0,815
	p	0,000	0,000*	0,000
Leptin T2	r	0,818	0,784	0,809
	p	0,000	0,000	0,000*
IL-33 T0	r	0,527	0,458	0,485
	p	0,000*	0,000	0,000
IL-33 T1	r	0,475	0,425	0,455
	p	0,000	0,000*	0,000
IL-33 T2	r	0,455	0,398	0,431
	p	0,000	0,002	0,001*

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyleri, *p<0,05. T0: tedavi öncesi; T1: tedavi bitimi (4.hafta); T2: tedavi sonrası 12.hafta

Kalprotektin ile visfatin arasında T0, T1 ve T2’de orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla r=0,578. r=0,489. r=0,467. p<0,05) (Tablo 34).

Kalprotektin ile leptin arasındaki ilişki T0’da pozitif yönde çok güçlü düzeyde korelasyon gösterdi (r=0,845); T1 ve T2’de ise pozitif yönde ve güçlü düzeydeydi (sırasıyla r=0,794. r=0,809). Leptin ile kalprotektin arasında gözükten korelasyon üç zamanda da istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 34).

Kalprotektin ve IL-33 arasındaki ilişki T0, T1 ve T2’de pozitif yönde orta derecede korelasyon gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $r=0,527$. $r=0,425$. $r=0,431$. $p<0,05$) (Tablo 34).

4.3.13. Ultrasonografik Değerlendirme Parametreleri ile BASMİ ve MST’nin Korelasyon Analizi

Katılımcıların BASMİ ve MST değerlerinin üç zaman periyodu için ultrasonografik değerlendirme parametreleri ile spearman korelasyon analizi tablo 35’te gösterildi. T0’da BASMİ ve T11-12 Max Fleksiyon arasında negatif yönde hafif derecede korelasyon ($r=-0,388$); T1 ve T2’de negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,461$. $r=-0,428$) ve bu ilişki istatistiksel olarak üç zamanda da anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 35). T0, T1 ve T2’de MST ile T11-12 Max fleksiyon arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $r=0,436$. $r=0,523$. $r=0,498$. $p<0,05$) (Tablo 35).

T1’de T11-12 Fark ile BASMİ arasında negatif yönde hafif derecede korelasyon ($r=-0,328$); MST ile arasında pozitif yönde hafif yönde korelasyon saptandı ($r=0,283$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 35).

L4-5 Max fleksiyon ile BASMİ arasında T0 ve T1’de negatif yönde hafif derecede korelasyon (sırasıyla $r=-0,409$. $r=-0,403$); T2’de orta derecede korelasyon ($r=-0,420$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). L4-5 Max fleksiyon ile MST arasındaki korelasyon T0, T1, T2’de pozitif yönde orta derecedeydi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $r=0,433$. $r=0,529$. $r=0,529$. $p<0,05$) (Tablo 35).

L4-5 Fark ile BASMİ arasında T0, T1 ve T2’de negatif yönde hafif derecede korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $r=-0,343$. $r=-0,394$. $r=-0,378$. $p<0,05$) (Tablo 35). L4-5 Fark ile MST arasında pozitif yönde T0’da hafif derecede korelasyon ($r=0,314$); T1 ve T2’de orta derecede korelasyon ($r=0,449$. $r=0,444$) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 35).

Tablo 35: BASMİ ve MST ile ultrasonografik değerlendirme parametrelerinin korelasyonu

		BASMİ T0	BASMİ T1	BASMİ T2	MST T0	MST T1	MST T2
T11-12 Max	r	-0,388	-0,434	-0,368	0,436	0,518	0,462
Fleksiyon T0	p	0,003*	0,001	0,005	0,001*	0,000	0,000
T11-12 Max	r	-0,391	-0,461	-0,399	0,441	0,523	0,477
Fleksiyon T1	p	0,003	0,000*	0,002	0,001	0,000*	0,000
T11-12 Max	r	-0,419	-0,481	-0,428	0,473	0,532	0,498
Fleksiyon T2	p	0,001	0,000	0,001*	0,000	0,000	0,000*
T11-12 Fark T0	r	-0,161	-0,266	-0,152	0,115	0,231	0,134
	p	0,235	0,047	0,264	0,399	0,087	0,323
T11-12 Fark T1	r	-0,161	-0,328	-0,209	0,167	0,283	0,198
	p	0,235	0,014*	0,123	0,219	0,034*	0,143
T11-12 Fark T2	r	-0,203	-0,357	-0,244	0,191	0,268	0,201
	p	0,134	0,007	0,070	0,160	0,046	0,138
L4-5 Max	r	-0,409	-0,365	-0,406	0,433	0,475	0,431
Fleksiyon T0	p	0,002*	0,006	0,002	0,001*	0,000	0,001
L4-5 Max	r	-0,415	-0,403	-0,429	0,478	0,529	0,497
Fleksiyon T1	p	0,001	0,002*	0,001	0,000	0,000*	0,000
L4-5 Max	r	-0,355	-0,376	-0,420	0,459	0,517	0,529
Fleksiyon T2	p	0,007	0,004	0,001*	0,000	0,000	0,000*
L4-5 Fark T0	r	-0,343	-0,350	-0,363	0,314	0,367	0,291
	p	0,010*	0,008*	0,006*	0,018*	0,005*	0,029*
L4-5 Fark T1	r	-0,358	-0,394	-0,399	0,386	0,449	0,397
	p	0,007*	0,003*	0,002*	0,003*	0,001*	0,002*
L4-5 Fark T2	r	-0,254	-0,346	-0,378	0,348	0,427	0,444
	p	0,059	0,009*	0,004*	0,009*	0,001*	0,001*

r: korelasyon katsayısı, p: korelasyon anlamlılık düzeyleri, *p<0,05. T0: tedavi öncesi; T1: tedavi bitimi (4.hafta); T2: tedavi sonrası 12.hafta

5. TARTIŞMA

Prospektif randomize kontrollü olarak planlanan çalışmamız AS'li hastalarda bisiklet ergometrisinde yüksek yoğunluklu aralıklı olarak uygulanan aerobik egzersizin ve buna ek olarak germe egzersizlerinin hastalık aktivitesine, yaşam kalitesine, semptomlara, spinal mobiliteye ve AS'de son yıllarda öne çıkan inflamatuvar biyobelirteçlerden kalprotektin, visfatin, leptin ve IL-33 değerlerine olan etkisini araştıran ve aynı zamanda egzersizin spinal mobiliteye etkisini, metrik ölçümlere alternatif bir yöntem olarak vertebra spinöz çıkıntıları arasındaki mesafeyi USG ile ölçerek değerlendirip tedavi yöntemlerinin etkilerini ortaya koyan bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. AS'li hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersizlerin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamızın bu alandaki bilgi eksikliğini gidermeye yönelik önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

AS tanılı hastalarda kullanılan ve araştırılan birçok farklı egzersiz türü bulunmaktadır. Bu egzersizler arasında germe egzersizleri, eklem hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme ve dayanıklılık egzersizleri (özellikle paravertebral, karın ve göğüs kaslarını hedef alan), postür egzersizleri, solunum kapasitesini artırmayı amaçlayan nefes egzersizleri ile aerobik egzersizler yer almaktadır. Aynı zamanda omurgaya yönelik spinal mobilitayı iyileştirmek amacıyla germe egzersizleri AS'li hastalarda farklı pozisyonlarda uygulanabilmektedir (148). Yapılan çalışmalar, AS hastalarında uygulanan aerobik egzersizlerin hastalık aktivitesini azaltıp fonksiyonelliği iyileştirdiğini, yaşam kalitesinde iyileşmeler sağladığını göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda, aerobik egzersizler, tedavi reçetelerinin etkili bir parçası olarak önerilmektedir (6,43,123).

AS'de en etkili egzersiz yöntemi ve egzersiz uygulamasındaki parametrelere ilişkin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan birçok çalışma AS'de mobilitate egzersizlerine odaklanmıştır, ancak aerobik egzersizler ve egzersizin nasıl uygulanacağı hakkında bilgi eksikliği devam etmektedir (149). Aerobik egzersiz reçetesi oluştururken egzersizin süresi ve yoğunluğu aerobik egzersizlerin etkileri açısından önem taşımaktadır. Egzersizin yoğunluğu ve buna bağlı etkileri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur (150). Yapılan araştırmalar, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizlerin, inflamatuvar yanıtları düzenleyen mekanizmaları olumlu yönde etkileyebileceğini ve inflamatuvar durumları hafifletmeye katkı sağlayabileceğini

ortaya koymaktadır (151). Ancak yapılan diğer bir çalışma ile egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak aerobik egzersizlerin anti-inflamatuvar etkilerinin benzer olduğu görülmüştür (152). Bazı farklı görüşler ise yüksek yoğunluklu egzersizlerin inflamatuvar hastalıklarda alevlenme olabileceği korkusuyla bu egzersiz türünden kaçınılmaktadır ama son araştırmalar yüksek yoğunluklu egzersizlerin uygun şekilde yönlendirilip uygulandığında AS hastaları tarafından iyi tolere edilip olumlu sonuçlar verdiğini kanıtlamıştır (43). Biz çalışmamızda AS’de yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersizin etkilerini değerlendirdik, bu sayede literatüre katkı sağlayacağımızı düşündük.

Günendi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 32 AS hastası 2 gruba ayrılmış; 1.grup 16 hastadan oluşan egzersiz grubu olarak 3 hafta boyunca haftada 5 gün, her seans 1 saat olmak üzere 15 seans gözetim altında aerobik, güçlendirme ve germe egzersizleri almış, 2.grup olan kontrol grubuna da güçlendirme ve germe egzersizlerinden oluşan ev egzersizleri uygulanmıştır. Müdahale grubuna aerobik egzersiz olarak koşu bandında 30 dakika boyunca submaksimal seviyede (maksimum kalp hızının %60-80'i) aerobik egzersiz yapılmış, germe egzersizleri olarak da servikal bölgeye, paravertebral kaslara, bacak ekstansörlerine, pektoral kaslara ve omuz kuşağına germe egzersizleri verilmiştir. Hastalar 0. ve 3.haftada hastalık aktivitesi için BASDAİ ile değerlendirilmişlerdir. Denetlenen aerobik egzersiz verilen müdahale grubunda BASDAİ değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (139). Başakçı Çalık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spinal mobilite egzersizlerine aerobik egzersizler eklenmesinin sonuçları araştırılmış bunun için toplam 31 AS tanılı hasta ile çalışma yapılmıştır. 17 hastadan oluşan müdahale grubuna aerobik + spinal mobilite egzersizleri, 14 hastadan oluşan kontrol grubuna ise sadece spinal mobilite egzersizleri uygulanmıştır. Egzersizler 12 hafta boyunca haftada 3 gün uygulanmış olup aerobik egzersizler 40 dakika, spinal mobilite egzersizleri de 30 dakika uygulanmıştır. Her iki gruptaki uygulanan egzersizler de fizyoterapist tarafından denetlenmiş, aerobik egzersiz grubu Bruce Koşu Bandı Testi protokolü kullanılarak maksimum kalp hızının %55-80'i şiddetinde 40 dakika boyunca koşu bandında aerobik egzersiz yapmıştır. Hastalar tedavi öncesi (T0) ve tedavi sonrası 12.hafta (T1) olarak toplam 2 kez, BASDAİ ile hastalık aktivitesi açısından değerlendirilmişlerdir. Müdahale grubunda BASDAİ açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Bu çalışma AS’de aerobik

egzersizlerin standart fizyoterapi programlarına eklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (6). Halvorsen ve arkadaşlarının 28 AS tanılı hastanın katıldığı randomize kontrollü çalışmasında YYAE olarak aerobik egzersiz verilmiş, YYAE hastalar tarafından iyi tolere edilmiş olup BASDAİ ve ASDAS-CRP’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (153). Sveaas ve arkadaşlarının AS’de YYAE’nin hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler riski nasıl etkilediğiyle ilgili toplam 24 AS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada müdahale grubu 10 kontrol grubu 14 hasta olarak değerlendirilmiştir. Müdahale grubu toplam 12 hafta, haftada 3 defa, 40 dakika boyunca koşu bandında YYAE (maksimum kalp atış hızının %90-95’inde dört dakika yürüme/koşma, ardından dört kez tekrarlanan maksimum kalp atış hızının %70’inde üç dakika aktif dinlenme) ve ek 20 dakika kuvvetlendirme egzersizleri uygulamıştır. Kontrol grubundaki katılımcılar olağan bakım altında takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda müdahale grubundaki hastalarda ASDAS-CRP ve BASDAİ’de anlamlı iyileşmelere rastlanmıştır (121). Sveaas ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 100 AS hastası ile çok merkezli randomize kontrollü çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 gün uygulanan yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersizler ve güçlendirme egzersizlerinin, olağan bakıma üstünlüğü araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda YYAE hastalık semptomlarını azaltıp inflamasyonu azaltmıştır. BASDAİ ve ASDAS-CRP’de kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler saptanmış olup, yüksek yoğunluklu egzersizlerin AS hastalarında inflamasyonu artırarak hastalığı kötüleştireceği endişelerinin taşınmaması gerektiğini vurgulamışlardır (43).

AS’de aerobik egzersizlerin hastalık aktivitesindeki azalmaya diğer egzersiz modalitelerine göre ek katkısı olmadığını savunan ya da aerobik egzersizlerin hastalık aktivitesi açısından faydası olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Verhoeven ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize egzersiz yoğunluğu olarak maksimum kalp hızının %50-%90’ındaki veya oksijen tüketimi (VO₂) zirvesinin %50 ile %80’i arasında yapılan aerobik egzersizleri içeren altı çalışma dahil edilmiştir. Aerobik egzersizlerin standart fizyoterapi ile karşılaştırılması araştırılmış, hastalık aktivitesi BASDAİ ile değerlendirilmiş ve standart fizyoterapiye üstünlüğü bulunamamıştır. Ancak aerobik egzersizler standart fizyoterapiden kötü de bulunmamıştır. Bu nedenle AS hastalarına kardiyovasküler zindelik açısından aerobik egzersizler önerilmelidir sonucuna varılmıştır (154). Jennings ve arkadaşlarının yaptığı toplam 70 AS hastasının değerlendirildiği çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve gözetim halinde egzersizlerini

yapmışlardır. 35 hastadan oluşan müdahale grubuna, yürüyüş bandında haftada 3 gün toplam 12 hafta 50 dakika yürüme ile gerçekleştirilen aerobik egzersiz sonrasında da 30 dakika gövde, üst ve alt ekstremitelere yönelik germe egzersiz uygulanmış, 35 hastadan oluşan 2.gruba ise aynı süre ve uzunlukta aynı bölgelere sadece germe egzersizleri uygulanmıştır. Hastalar tedavi öncesi (T0), tedavi başlangıcından 6.hafta sonra (T1), tedavi bitiminde (T2) ve tedavi bitimi sonrasında 12.haftada (T3) olarak toplam 4 kez hastalık aktivitesi açısından BASDAİ ve ASDAS-CRP ile değerlendirilmişlerdir. Aerobik egzersiz şiddeti koşu bandında ergospirometri testiyle belirlenen anaerobik eşik kalp atış hızında gerçekleştirilmiştir. Her iki grupta BASDAİ ve ASDAS-CRP'de tüm zaman karşılaştırmalarında anlamlı iyileşmeler mevcut olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir üstünlüğe rastlanmamıştır (123).

Çalışmamızda önceki çalışmaların sonuçlarına benzer olarak her iki grupta da ASDAS-CRP ve BASDAİ ile değerlendirilen hastalık aktivitesinde aerobik + germe egzersiz alan grupta sadece germe egzersizi alan gruba kıyasla daha fazla iyileşme gözlenmiş olup bu bağlamda literatür ile uyumludur (6,43,121,139,153). Aerobik egzersizler farklı yöntemler ile farklı sıklıkta ve farklı sürede verilebilmektedir. Önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda aerobik egzersiz programı 4 hafta, haftada 5 gün, egzersiz boyunca 35 dakika bisiklet ergometrisinde YYAE olarak uygulanmıştır. Jennings ve arkadaşlarının çalışması ile sonuç farklılıkları, uygulanan aerobik egzersizlerin yoğunluk düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (123).

BASDAİ skorları, subjektif hasta tarafından iletilen cevaplara göre değerlendirilmektedir. ASDAS-CRP ise hem hasta cevapları hem de bir akut faz reaktanı olan CRP değerinin kombinasyonu ile değerlendiren bir hastalık aktivitesi belirteçidir. Carbon ve arkadaşlarının AS'li hastalar ile yaptığı çalışmasında aerobik egzersiz sonrası artan aerobik kapasitenin inflamatuvar sitokinler üzerinde bir etkisi olduğu, inflamatuvar durumları azaltıp hastalık aktivitesini azalttığı öne sürülmüştür (155). Bu nedenle hastalık aktivitesini değerlendirmede ASDAS-CRP'yi kullanmanın daha kapsamlı bir veri sunacağını düşüncesini destekleyen çalışmamız BASDAİ'ye ek olarak ASDAS-CRP yanıtındaki değişimleri de istatistiksel olarak ortaya koymaktadır. Çalışmamızın sonuçları YYAE'nin AS'de farmakolojik olmayan tedavi olarak katkı sağlayıp önerilebileceğini desteklemektedir.

AS'de spinal mobilitenin değerlendirilmesinde klinik pratikte BASMİ sık kullanılmaktadır. Germe egzersizleri, AS'li hastalardaki inflamatuvar ağrılara bağlı sabah tutukluğunu ve hareket kısıtlılığını azaltarak spinal mobilitenin iyileştirilmesine önemli düzeyde katkı sağlamaktadır; bu egzersizlerin düzenli uygulandığı durumlarda postürün düzeltilmesine, fonksiyonel kapasitenin artırılmasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu amaçla postür egzersizlerinin yanı sıra spinal mobilitayı iyileştirmek amacıyla omurganın germe egzersizleri önem taşımaktadır (109). İnce ve arkadaşlarının multimodal egzersizlerin AS üzerindeki etkilerini incelediği randomize kontrollü çalışmada toplam 30 AS hastası 2 gruba ayrılmış ilk gruba (15 hasta) haftada 3 kez, 3 ay boyunca aerobik, germe ve pulmoner egzersizleri içeren 50 dakikalık multimodal egzersizler verilmiştir. Hastalar başlangıçta ve 12 hafta sonra 2 kez değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda egzersiz verilen ilk grubun çene-manubrium mesafesi, MST ve oksiput-duvar mesafesi ölçümleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi sonuçlar göstermiştir (156). Nolte ve arkadaşlarının 29 AS tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada katılımcılar ilk grup (16 hasta) egzersiz grubu ve ikinci grup (13 hasta) kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmışlardır. Kontrol grubu egzersiz yapmazken, egzersiz grubu haftada 3 defa toplam 6 ay boyunca aerobik egzersiz olarak yüzme, germe, güçlendirme ve nefes egzersizleri uygulamıştır. Hastalar tedavi başlangıcı, 3 ay sonra ve 6 ay sonra değerlendirilmiş, BASMİ'de egzersiz grubunda her iki değerlendirme zamanında kontrol grubuna göre anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (157). Jennings ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk grup aerobik ve germe egzersizi, ikinci grup ise sadece germe egzersizi almıştır. Egzersizler 12 hafta boyunca haftada 3 gün devam etmiştir. Çalışmanın sonucunda BASMİ'de her iki grupta da iyileşme olmuş ve gruplar arası anlamlı üstünlük saptanamamıştır (123). Gürpınar ve arkadaşlarının 46 AS tanılı hastada yaptığı bir çalışmada suda, karada ve evde yapılan çok boyutlu mobilite egzersizleri toplam 8 hafta haftada 2 gün uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Suda ve karadaki egzersizler grup egzersizi olarak fizyoterapist gözetiminde uygulanmıştır. Tüm müdahaleler haftada 5 gün, 4 hafta boyunca toplam 20 seans uygulanmış hastalar tedavi başlangıcı, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12.haftada toplam 3 kez değerlendirilmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda grup şeklinde suda ve karada fizyoterapist gözetiminde uygulanan mobilite egzersiz grubunda, evde uygulanan egzersiz grubuna göre BASMİ sonuçlarında anlamlı iyileşmeler olmuştur (5). Beştaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 AS hastası

balneoterapi, su bazlı egzersiz ve kara egzersiz grupları olarak 3 gruba ayrılmış; su bazlı ve kara bazlı egzersiz grupları fizyoterapist eşliğinde postür, güçlendirme, eklem hareket açıklığı egzersizleri; su bazlı egzersiz grubu özellikle servikal, torakal ve lomber omurgaya yönelik germe egzersizleri uygulamıştır. Bu çalışmanın sonucunda 3 grup da BASMI açısından anlamlı iyileşmeler göstermiş ve gruplar birbirine üstünlük gösterememiştir (158). Szewczyk ve arkadaşlarının yaptığı 45 AS hastası içeren bir çalışmada 25 hasta manuel terapi, 20 hasta germe egzersiz grubuna ayrılmış 10 gün boyunca 30'ar dakika her gruba egzersiz uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda oksiput-duvar mesafesi her iki grupta da artmıştır (159). Bizim çalışmamızda her iki grupta da BASMI ve alt parametrelerinde (sağ ve sol lateral fleksiyon, sağ ve sol servikal rotasyon, maksimal intermalleolar mesafe, tragus duvar mesafesi ve modifiye schober testi) anlamlı iyileşme gözlemlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Çalışmamız bu bağlamda literatür ile uyumlu olarak spinal mobilitayı iyileştirmede omurgaya verilen germe egzersizlerinin önemini açığa çıkarıyor olabilir.

AS, hastaların iş hayatı da dahil olmak üzere günlük işlevlerini olumsuz etkileyen kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu nedenle fonksiyonelliğin korunması ve iyileştirilmesi, tedavi hedeflerinin başında gelir. AS'de fonksiyonelliği değerlendirmek için BASFI ölçeği geliştirilmiştir (160). Boudjani ve arkadaşlarının yaptığı aerobik, germe, güçlendirme ve nöromotor performans olarak 4 farklı egzersiz türünü karşılaştırdığı bir meta-analizde egzersiz tipinden bağımsız olarak BASFI'de egzersiz yapan grupta, yapmayan gruba kıyasla anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (161). Dündar ve arkadaşlarının 69 AS hastası ile yaptığı çalışmada hastalar su içi egzersiz (34 hasta) ve ev egzersiz (35 hasta) grubu olarak 2 gruba ayrılmış; tedavi sonrası her iki grupta da BASFI açısından anlamlı iyileşmeler saptanmış, gruplar BASFI'deki iyileşme açısından birbirine göre üstün bulunamamıştır (162). BASFI'nin egzersiz ile anlamlı iyileşme göstermediği çalışmalar da mevcuttur. Başakçı Çalık ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada bir grup aerobik egzersiz ve germe egzersizi, ikinci gruba sadece germe egzersizleri uygulanmış, her iki grupta da BASFI'de anlamlı iyileşme saptanmamıştır (6). Bizim çalışmamızda BASFI'de her iki grupta da anlamlı iyileşme gözlemlendi, ancak gruplar arasında BASFI'deki iyileşme açısından anlamlı fark saptanmadı. Saptadığımız bulgular ve literatüre baktığımızda, egzersiz türünden

bağımsız olarak yapılan egzersizlerin AS hastalarında fonksiyonellikte iyileşme sağladığı sonucu çıkarılabilir.

AS tanılı hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, hastanın fiziksel ve duygusal durumlarından etkilenmektedir, aynı zamanda hastalığın yönetimi ve tedavi sürecinde de kritik bir öneme sahiptir. Bodur ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada AS hastalarında yaşam kalitesi ve ilişkili durumlar değerlendirilmiş, düzenli egzersiz yapmanın AS’de ASQoL ile değerlendirilen yaşam kalitesi ile olumlu bir ilişkisi saptanmıştır. Aynı zamanda ASQoL ile hastalık süresi, BASDAİ, BASFI, BASMI arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (163). Karapolat ve arkadaşlarının yaptığı 41 AS hastasının katılımıyla uygulanan çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, hastalar 6 hafta haftada 3 gün germe, mobilizasyon, solunum ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan bir program uygulamışlardır. İlk grup fizyoterapist gözetiminde grup egzersizi, ikinci grup da ev egzersizi uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da yaşam kalitesi açısından anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (164). Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS hastaları 2 gruba randomize edilmiş; ilk grup aerobik egzersizlere ek olarak pilates egzersizleri, ikinci grup ise sadece aerobik egzersiz yapmıştır. Her iki grupta da ASQoL iyileşmiş fakat aerobik egzersizlere ek olarak pilates egzersizleri verilen gruptaki iyileşme, sadece aerobik egzersizlerde olan iyileşmeye göre daha üstün bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda hem aerobik + germe egzersiz grubunda hem de sadece germe egzersiz grubunda ASQoL ile değerlendirilen yaşam kalitesi açısından iyileşme saptandı. ASQoL açısından gruplar arasında aerobik + germe egzersiz grubu lehine anlamlı farklılık vardı. Çalışmamızda aerobik egzersiz grubu lehine ortaya konulan gerek ASDAS-CRP yanıtındaki düşüşler gerekse serum kalprotektin düzeylerindeki azalma inflamasyonun azaldığını desteklemektedir. İnflamasyonun azalması ağrının hafiflemesi hastaların genel sağlık algısını olumlu yönde etkileyerek yaşam kalitesinde daha büyük bir iyileşmeye yol açmış olabilir. Bu nedenle aerobik egzersizlerin AS hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek açısından egzersiz reçetelerine eklenmesi gerektiği düşünülebilir.

6DYT, fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan güvenilir ve pratik bir saha testidir. AS’li hastalarda göğüs ekspansiyonu kısıtlanabilmektedir ve bu kısıtlanma azalmış aerobik kapasite ile ilişkili bulunmuştur. AS hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, hastalığın ilerleyişini

takip etmek ve tedavi süreçlerini yönlendirmek açısından önemlidir (117,166). Karapolat ve arkadaşlarının 45 AS hastası ile yaptığı bir çalışmada konvansiyonel egzersizler ile yüzme ve aerobik egzersizler karşılaştırılmış hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Her grup konvansiyonel egzersiz uygulamış ilk grup ek olarak yüzme, ikinci grup ek olarak yürüme egzersizi uygulamıştır. Egzersizler 6 hafta boyunca haftada 3 gün uygulanmıştır. Konvansiyonel egzersiz olarak servikal, torakal, lomber vertebralara ve büyük kas gruplarına yönelik germe egzersizleri 30 dakika uygulanmıştır. Yüzme grubu konvansiyonel egzersizlere ek olarak orta yoğunlukta (%60-70 kalp atışı rezervinde) 30 dakika yüzme egzersizi; yürüme grubu ise konvansiyonel egzersizlere ek olarak 30 dakika boyunca %60-70 kalp atışı rezervinde 13-15 Borg skalası aralığında yürüme egzersizleri uygulamışlardır. Hastalar tedavi başlangıcı ve sonunda iki kez değerlendirilmişlerdir. Göğüs ekspansiyonu sadece yüzme grubunda anlamlı iyileşmiştir. Aerobik kapasitenin bir göstergesi olarak 6DYT ise hem yüzme hem de yürüme egzersiz grubunda anlamlı olarak iyileşmiştir fakat iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (167). Durmuş ve arkadaşlarının çalışmasında, toplam 51 AS hastası üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup, servikal, torakal ve lomber omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı ve germe egzersizlerinin yanı sıra göğüs ekspansiyonu ve solunum egzersizleri yapmıştır. İkinci grup ise, “Global Postür Yeniden Eğitimi” (GPR) yöntemi çerçevesinde kısaltılmış kas zincirlerini hedef alan özel güçlendirme ve germe egzersizleri ile omurga germe egzersizlerini içeren bir tedavi programı uygulamıştır. Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda egzersiz yapılan gruplarda göğüs ekspansiyonu ve 6DYT sonuçlarında anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir (168). Çalışmamızda her iki grupta da 6DYT’de ve göğüs ekspansiyonunda artma izlendi; aerobik egzersiz alan gruptaki artış daha fazla gözlemlendi ve diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı geldi. Aerobik egzersizler, periferik kan dolaşımını da artırarak kaslara ve akciğerlere daha fazla oksijen taşınmasını sağlar. Bu, yalnızca göğüs ekspansiyonunu değil, aynı zamanda kas fonksiyonlarını da artırarak 6DYT sonuçlarını iyileştirmiş olabilir. Aerobik + germe egzersiz grubundaki 6DYT ve göğüs ekspansiyonundaki sadece germe egzersiz grubuna göre anlamlı artışa dayanarak, aerobik egzersizlerin diğer egzersizlere kıyasla fonksiyonel egzersiz kapasitesini ve aerobik fonksiyonları geliştirmede önemli bir rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Spinal mobilite AS değerlendirmesinde önemli bir bileşendir, ancak spinal mobiliteye yönelik ölçümlerin standardizasyon eksikliği ve sınırlı kanıtlar, rutin uygulamada uygun yöntemi belirlemeyi zorlaştırmaktadır. MST spinal mobilitayı değerlendirmek için sık kullanılan pratik bir testtir, BASMI'nin de alt parametrelerinden biridir. Spinal mobilitayı değerlendirmek için altın standart olarak radyografik yöntemler gösterilse de maliyet etkinliği ve radyasyon maruziyeti nedeniyle pratik yöntemler değildir. Metrik ölçümlerin güvenilirliği ile ilgili endişeler de devam etmektedir (95).

Haywood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MST'nin güvenilir ve geçerli bir ölçüm yöntemi olduğu ve diğer hareketlilik ölçümleriyle güçlü bir korelasyon göstererek AS'de spinal mobilite değerlendirmesinde önemli bir araç olduğu gösterilmiştir (169). Miller ve arkadaşları ise MST ile ilgili ölçüm yaparken cilt işaretlerinin tutarsızlığını, cilt işaretleri arasının tüm spinal segmentleri kapsamadığını ve torakolomber bağlantıyı tam değerlendiremediğini ifade etmişler bu nedenler ile MST'nin yararlılığı ile ilgili endişe duymuşlardır (170). Rezvani ve arkadaşları lomber omurga hareketlerinin değerlendirmesinde metrik ölçümlerin geçerliliği ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda MST'nin spinal mobilitayı iyi yansıtan bir test olduğunu bulmuşlar fakat konvansiyonel radyografiler ile arasında zayıf bir korelasyon tespit etmişlerdir (95). Yurdakul ve arkadaşlarının 50 AS hastası, 50 sağlıklı kontrol ile yaptığı kesitsel çalışmada USG ile T11-T12 ve L4-L5 vertebraları arasındaki mesafeyi hem dik duruş hem de maksimum anterior fleksiyonda ölçmüşler, spinal mobilite değerlendirmesinde USG'nin kullanılabileceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda tüm USG ölçümleri ile BASMI arasında korelasyon bulmuşlardır (92). Chleboun ve arkadaşları lomber omurganın segmental hareketinin ölçümü için nötral pozisyonda, fleksiyonda ve ekstansiyonda ardışık lomber vertebraların spinöz çıkıntıları arasındaki mesafeyi hem MRG hem de USG kullanarak ölçmüşler; çalışmanın sonucunda USG'nin kullanım kolaylığı ve MRG ile karşılaştırıldığında ölçümlerin tutarlılığı nedeniyle klinik sonuçları izlemek için kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (93). Biz yaptığımız çalışmada spinal mobilitayı BASMI, BASMI alt parametreleri (servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, lomber lateral fleksiyon, maksimal intermalleolar mesafe ve MST) ve ultrasonografi (USG) kullanarak T11-T12 ve L4-5 vertebraların spinöz çıkıntıları arasındaki mesafelerin prone ve maksimum anterior fleksiyon pozisyonlarında ölçümü

ile analiz ettik. Çalışmamızda aerobik ve germe egzersizlerinin spinal mobilité üzerindeki etkileri değérlendirildi. Her iki grupta da USG parametrelerinde grup içi anlamlı artış gözlemlendi, ancak gruplar arasında üstünlük gözlenmedi. Çalışmamızın sonucunda germe egzersizlerinin spinal mobilitéyi iyileştirmek açısından önerilip tedavide düşünülmesi gerektiği, spinal mobilitenin değérlendirilmesinde USG'nin etkili bir yöntem olduğu sonucu çıkarılabilir. Çalışmamız egzersiz modalitelerinin spinal mobilitédeki sağladığı faydayı USG ile gösteren ilk çalışmadır. Bu bağlamda literatüre katkı sağladığımızı düşünüyoruz.

AS gibi kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkların temelinde yatan kronik inflamasyon durumu, düşük fiziksel kapasite, kas kaybı ve azalmış fiziksel aktivite nedeniyle komorbiditelerin yaygınlığı ile ilişkilidir. Düzenli egzersiz yapmak anti-inflamatuvar bir ortam oluşturarak inflamasyonu azaltır ve hasta bazında olumlu etkiler göstermektedir. Egzersiz viseral yağ dokusunda azalma yapıp adipokin salınımında düşüş sağlayarak da anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Kronik inflamasyon durumunun uygulanan egzersizler ile kontrol altına alınabilme ihtimali farmakolojik olmayan tedaviler açısından merak uyandırmaktadır (104,171). Son yıllarda AS hastaları için yeni biyobelirteçleri doğrulamaya yönelik devam eden çabalara rağmen, şu anda sadece birkaçı rutin klinik uygulamada kullanılmaktadır ve ESH, CRP gibi duyarlılık ve özgüllüğü düşük olan klasik biyobelirteçler hala hastalık aktivitesi, prognoz ve tedaviye yanıtın değérlendirilmesi yoluyla tedavi kararlarına yardımcı olmaktadır. AS'de hastalığın tanısını koymak, aktivitesini değérlendirmek ve hastaya özgü tedavi yaklaşımları geliştirmek için yeni biyobelirteçlerin kullanımına olan ihtiyaç devam etmektedir (8).

CRP ve ESH, akut faz proteinleri olarak aktif hastalığı değérlendirmede en sık kullanılan inflamatuvar biyobelirteçlerdir. AS hastalarında bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllük düzeyleri düşüktür ve düzeyleri AS'li hastaların yalnızca %40-50'sinde yükselmektedir (8). Harpham ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde aerobik egzersizler ile CRP'de anlamlı bir iyileşme sağlanmasına rağmen ESH'de bu düşüş gözlenmemiştir. YYAE'nin AS'li kişiler üzerindeki potansiyel faydalarını daha fazla incelemek için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (172). Verhoeven ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise aerobik egzersizler kontrol grubuna kıyasla CRP ve ESH'de ek fayda sağlamamıştır (154). Bizim yaptığımız çalışmada aerobik + germe egzersiz grubu ile sadece germe egzersizi grubunda tedavi

sonrasında CRP seviyelerinde başlangıca göre azalma görülmesine rağmen, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ve gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı. ESH değerlerinde ise her iki grupta tedavi sonrasında anlamlı bir iyileşme kaydedilmedi. Bu durum, CRP ve ESH seviyelerinin tüm AS hastalarında artış göstermemesi, semptomlar ve radyolojik progresyonlar ile her zaman ilişki içinde olmamasıyla açıklanabilir. CRP ve ESH inflamasyonun genel göstergeleri olsa da spesifik biyolojik süreçleri veya lokal inflamatuvar değişiklikleri tam olarak yansıtmayabilir. Egzersizin inflamasyon üzerindeki etkilerini daha doğru değerlendirebilmek için farklı biyobelirteçlerin incelenmesi gerektiği düşünülebilir.

Kalprotektin iltihaplı sinoviyumu infiltre eden monositler tarafından üretilir ve yükselmiş seviyeleri sistemik inflamasyonu yansıtmaktadır. Son araştırmalar, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda serum kalprotektin seviyelerinin, inflamatuvar bağışıklık hücrelerinin lokal aktivasyonunu yansıtarak akut faz proteinlerine alternatif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. AS’de hastalık aktivite düzeyleri ve yapısal hasarla pozitif ilişki gösteren kalprotektin serum düzeylerinin, egzersiz ile düşüş gösterdiği randomize kontrollü çalışmalar olmasına rağmen kalprotektinin egzersiz yanıtındaki kesin rolü henüz bilinmemektedir. (8,124). Levitova ve arkadaşlarının 46 AS ve nr-axSpA’li hasta ile yaptığı çalışmada haftada 2 gün toplam 6 ay süren bir egzersiz programından sonra serum kalprotektin seviyesinde düşüş sağlamışlar ve hastalık aktivitesinde azalma saptamışlardır. Yapılan bu çalışma ile inflamatuvar bir biyobelirteç olan serum kalprotektin düzeyindeki azalmanın hastalık aktivitesindeki iyileşmeyi yansıttığını göstermişlerdir (125). Christiansson ve arkadaşlarının AS tanısı olan hastalar ve kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada, YYAE ile 3.ay değerlendirmesinde AS hastalarında serum kalprotektin seviyesinde anlamlı azalma tespit edilmiş, YYAE’nin farmakolojik olmayan tedavi protokollerinde düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (126). Acar ve arkadaşlarının 28 RA tanısı olan hasta grubu ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada RA grubu sekiz hafta boyunca haftada üç kez 20 dakika boyunca koşu bandında (başlangıç ve ileri aşamada maksimum kalp atış hızının sırasıyla %65-70’i ve %75-80’i) aerobik egzersiz programına katılmıştır. Çalışmanın sonucunda başlangıçta RA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kalprotektin düzeyleri gözlenmiştir. Yalnızca RA hastalarında egzersiz sonrası hastalık aktivitesinin azalmasına paralel olarak kalprotektin düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu düşüş, CRP

seviyelerindeki azalma ile ilişkili bulunmuş ve inflamasyonda azalma olduğunu işaret etmiştir (173). Buijze ve arkadaşlarının AS'li hastalarda nefes egzersizleri, soğuk maruziyeti ve meditasyonu içeren ek bir eğitim programının anti-inflamatuvar etkilerini değerlendirdiği bir çalışmada serum kalprotektin seviyelerinin hafifçe azaldığı fakat anlamlı olmadığı bulunmuştur (174). Fico ve arkadaşlarının 9 sağlıklı erkek ile yaptığı çalışmada YYAE ile orta yoğunluklu sürekli egzersizin serum kalprotektin düzeyine etkisi karşılaştırılmıştır. YYAE, aralıklı egzersizin 2 dakikalık aktif toparlanma yoğunluğuyla ayrılmış Wmaks'ın %90'ında 10 tekrarlı 60 saniyelik bisiklete binme; orta yoğunluklu sürekli egzersiz, Wmax'ın %60'ında 28 dakikalık bisiklete binme ile uygulanmıştır. Kan örnekleri egzersizden önce, hemen sonra ve egzersizden sonraki toparlanmanın 30 ve 60. dakikalarında alınmış olup her iki egzersiz ile de serum kalprotektin seviyesi yükselmiştir. Çalışmanın sonucunda orta yoğunluklu egzersize göre YYAE'nin kalprotektin gibi inflamatuvar medyatörlerin sistemik salınımını potansiyel olarak azaltabileceği gösterilmiştir (175). Çalışmamızın sonuçları aerobik egzersiz grubunda klinik skorlar ile gösterilen inflamasyondaki azalmanın hem tedavi sonrası 4.hafta (T1) hem de tedavi sonrası 12.haftada (T2) serum kalprotektin düzeylerine de yansıdığını desteklemektedir. Literatürde egzersiz tipinin yoğunluğuna bağlı olarak kalprotektin düzeylerinde izlenen değişim hala netliğe kavuşmamış olmak ile birlikte inflamasyon azalmasına sekonder kalprotektin düzeylerindeki düşüşü gösteren bizim bulgularımız ile paralellik gösteren yayınlar mevcuttur (9,126,173–175). Öte yandan serum kalprotektin düzeylerinde yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz verdiğimiz grupta azalış gözlenirken, sadece germe egzersizi uygulanan grupta ise serum düzeylerinde artış gözlemledik. Güncel literatürde yoğun germe egzersizleri uygulanan sağlıklı popülasyonda inflamatuvar biyobelirteç olarak hsCRP düzeylerinde belirgin artışı ortaya koyan kanıt da mevcuttur. Bu durumun germe egzersizlerinin akut bir inflamatuvar yanıtı yol açabileceği ile ilişkilendirmişlerdir (176). Ayrıca aerobik egzersiz grubumuz lehine anlamlı düzeyde izlenen kalprotektin azalmasına dayanarak; kalprotektinin CRP düzeyleri normal olsa bile bu grup hastalarda hastalık aktivitesini takipte önemli biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu bulgular, hastalığın farmakolojik olmayan tedavisinde aerobik egzersizlerin etkili bir alternatif olabileceğini gösteriyor olabilir.

Visfatin ve leptin gibi adipokinler, beyaz yağ dokusunda üretilen, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan ve aynı zamanda bağışıklık yanıtı ile

sistemik inflamasyon süreçlerinde etkili olan önemli proteinlerdir. İmmunmodülatör görevleri olan adipokinlerin son yıllarda özellikle AS olmak üzere sistemik romatizmal hastalıklardaki patofizyolojik rolleri incelenmiş ve hastalık aktivitesi, prognoz ve tedavi yanıtı açısından potansiyel biyobelirteçler ve terapötik hedefler olabilecekleri gösterilmiştir (8,177). Egzersizlerin serum visfatin ve leptin seviyelerini azalttığı, bu azalmanın vücut ağırlığı ve yağ kütleesindeki azalma ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (178). Literatür incelemelerinde, AS hastalarında aerobik egzersizin serum leptin ve visfatin seviyeleri üzerindeki etkisini doğrudan araştıran bir çalışmaya rastlanılamamıştır, ancak farklı hasta gruplarında düzenli aerobik egzersizin bu biyobelirteçler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Mevcut verilere dayanarak yaptığımız çalışmada, yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz ile hastalık patofizyolojisinde rol oynayan adipokinlerden serum leptin seviyelerinde azalma gözlemledik.

Syrbe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum visfatin seviyesi yüksek bulunmuş, bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisi olmadığı gözlenirse de başlangıçtaki yüksek serum visfatin seviyelerinin radyografik spinal progresyonun öngörücüsü olabileceği gösterilmiştir (179). Baykara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre AS tanılı hastalarda serum visfatin seviyeleri yüksek bulunmuş, serum visfatin seviyeleri ile BASDAİ ve BASFİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (69). Hulejova ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada AS hastalarında serum visfatin seviyeleri yüksek bulunmuş ve bu hastalık aktivitesi ve radyografik spinal tutulum ile ilişkili bulunmuştur (127). Moravveji ve arkadaşlarının sedanter aşırı kilolu ve obez hastalar ile yaptığı çalışmada hem sürekli hem de aralıklı olarak uygulanan aerobik egzersizin VKİ’de ve serum visfatin düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir (10). Choi ve arkadaşlarının obez hastalar ile yaptığı çalışmada kilo kaybına neden olan aerobik egzersizlerin serum visfatin seviyelerinde azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (180). Ghanbarzadeh ve arkadaşlarının literatür incelemesine göre aerobik egzersizlerin uygulanma süresi ve şiddeti doğrultusunda serum visfatin seviyelerinde azalma gözlemlenebileceği bildirilmiştir (128). Hulejova ve arkadaşlarının 26 AS hastası ile yaptığı çalışmada hastalara 3 ay boyunca haftada iki kez kas güçlendirme, germe, solunum ve postür egzersizleri içeren fizyoterapi uygulanmış, çalışmanın sonucunda leptin ve visfatin seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (181).

Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AS'li erkeklerde serum leptin düzeylerinin yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucu ile leptinin AS'deki inflamatuvar reaksiyonlarda potansiyel bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (182). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum leptin seviyeleri AS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık göstermemiş, serum leptin düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (183). Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde AS hastaları ile sağlıklı kontrol grupları arasında serum leptin seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamış fakat alt grup analizinde 40 yaşından küçük Asya ve Afrikalı AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek serum leptin seviyeleri saptanmıştır (184). Park ve arkadaşlarının AS hastaları ile yaptığı çalışmada leptinin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak AS patogeneğinde bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (129). Rashidlamir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 hafta haftada dört gün uygulanan aerobik egzersiz ile sağlıklı orta yaş erkeklerin serum leptin seviyesinde azalma gösterilmiş ve bu azalmanın vücut yağ yüzdesinde azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (185). Azizi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antrenmansız kadın hastalar haftada üç gün toplam 8 hafta aerobik egzersiz yapmışlar, egzersiz yapan grupta yapmayan gruba göre serum leptin seviyesinde belirgin azalma gözlenmiştir (12). Bouassida ve arkadaşlarının yaptığı literatür incelemesine göre, fiziksel egzersizlerin serum leptin seviyeleri üzerindeki etkisinin egzersizin süresi ve kalori harcamasına bağlı olarak azalma gösterebileceği belirtilmiştir (186). Bizim çalışmamızda aerobik egzersiz alan grupta vücut yağ kütlesi ve serum leptin düzeyi grup içinde anlamlı azalma gösterdi; serum visfatin seviyelerinde azalma gözlenirse de bu azalma anlamlı değildi. Vücut yağ kütlesi, serum leptin ve visfatin düzeylerinde tedavi sonrası gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızın sonuçları ve literatüre dayanarak aerobik egzersizler vücut yağ kütlesini de azaltarak serum adipokinlerini azaltabilir fakat dört haftalık aerobik egzersiz programı visfatin ve leptin serum düzeylerinde önemli değişiklikleri tespit etmek için yeterli olmayabilir. Mevcut çalışmalar, serum visfatin ve leptin seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin net olmadığını göstermektedir (179,181,183). Bu durum, çalışmamızda aerobik egzersiz yapan grupta hastalık aktivitesinde anlamlı bir düşüş gözlemlenirken, serum visfatin ve leptin seviyelerinde benzer bir etkinin görülmemesini açıklayabilir.

IL-1 sitokin ailesinin yeni üyelerinden biri olan IL-33, endojen yolla yer alan ve nükleer faktör olarak görev yapan, hücre hasar sonrası salınarak inflamatuvar yanıtı tetikleyen çift fonksiyonlu bir protein olup, IL-33 ile ilişkili yolların AS gibi kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda önemli bir rol oynadığı ve tedavi hedefi olarak potansiyel taşıdığı bilinmektedir (136). Literatüre baktığımızda aerobik egzersizlerin AS hastalarında IL-33 serum düzeyine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamış ancak farklı hasta gruplarında ve sağlıklı popülasyonda uygulanan aerobik egzersizlerin IL-33 düzeylerine etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre IL-33 düzeyi yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile pozitif ilişki göstermiştir (13). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AS'li hastalarda serum IL-33 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuş, yüksek hastalık aktivitesine sahip olan AS'li hastalarda serum IL-33 seviyesinin daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (135). Başka bir çalışmada, IL-33 gen polimorfizmleri ile hastalığa yatkınlık arasındaki ilişki incelenmiş ve IL-33 rs16924159 AA genotipine sahip AS hastalarında hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu ve anti-TNF tedavisine yanıtın daha zayıf olduğu belirlenmiştir (134). Ali ve arkadaşlarının sağlıklı erkek ve kadın voleybolcular ile yaptığı çalışmada tek seanslık aerobik egzersiz sonrasında serum IL-33 seviyesinde belirgin artış gözlenmiştir (187). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diabetes mellitus olan hastalara 12 haftalık kombine aerobik ve direnç egzersizi verilmiş, çalışmanın sonucunda IL-33 seviyelerinde egzersiz almayan gruba göre anlamlı artış saptanmıştır (188). Raygan ve arkadaşlarının iskemik kalp hastalığına sahip erkek hastalar üzerinde yaptığı çalışmada 12 haftalık submaksimal aerobik egzersizden sonra IL-33 seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (189). Çalışmamızda, serum IL-33 seviyeleri aerobik + germe egzersiz grubunda T1'de artış gösterirken, T2'de T0'a göre azalma kaydedilmiş; yalnızca germe egzersizi yapan grupta ise T1 ve T2'de artış devam etmiştir. Ancak her iki gruptaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup, bu sonuçlar Raygan ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir (189). Egzersiz sürecinin etkileri 12 hafta boyunca takip edilmiş olup, aerobik egzersiz grubundaki IL-33 seviyesindeki düşüşün anlamlı olmaması takip süresinin yetersizliği ile ilişkili olabilir. AS'li hastalarda aerobik egzersizin uzun vadeli etkilerinin incelenmesi, serum IL-33 düzeylerindeki değişimlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu alanda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın literatüre sunduğu katkılar açısından güçlü yönleri bulunmaktadır. Çalışmamız, AS hastalarında yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersizlerin etkisini inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Ayrıca, AS hastalarında aerobik egzersizlerin leptin, visfatin ve IL-33 serum düzeyleri üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Aynı zamanda, AS' de aerobik ve germe egzersizlerinin spinal mobilitateye etkisini USG ile inceleyen ilk çalışmadır. Tüm egzersizlerin hastanede denetim altında uygulanmış olması, tedavi süresince medikal tedavi değişikliğine izin verilmemesi, değerlendirme parametreleri açısından kapsamlı olması ve başlangıç demografik verilerin dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Maksimum egzersiz kapasitesini altın standart olan KPET yerine saha testlerinden biri olan 6DYT ile değerlendirmemiz, çalışmamızın mevcut sınırlamalarından biridir. Ayrıca, çalışma yalnızca bir merkezde gerçekleştirilmiş olup, bulguların genel nüfusu yansıtması konusunda sınırlılıklar oluşturmuştur. Çalışmamızda tedavi sonrası 12.hafta kontrolü ile aerobik egzersizin orta dönem etkilerini değerlendirdik. Çalışmamızın çeşitli biyobelirteçlerin serum düzeyleri incelenmiş olup; sinovyum, idrar ve fekal düzeylerinin çalışılmamış olması bir diğer kısıtlılığımızdır.

Sonuç olarak çalışmamızda AS tanılı hastalarda yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz kombinasyonunun, konvansiyonel egzersizlerden biri olan germe egzersizlerine kıyasla hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi açısından ek faydalar sağladığını saptadık. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde ultrasonografik ölçümlerin güvenle kullanılabileceğini ortaya koyduk. Ayrıca hem aerobik hem de germe egzersizlerinin spinal mobilitateyi iyileştirmede etkili olabileceğini gözlemledik. Öte yandan AS hastalarında hastalık aktivitesi değerlendirilmesinde inflamatuvar biyobelirteçlerden biri olan serum kalprotektin seviyelerinin katkı sağlayabileceği sonucuna ulaştık. AS tanılı hastalarda aerobik egzersizlerin inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkisini inceleyen, daha geniş popülasyonlar ile daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. AS tanılı hastalarda farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin bir parçası olarak aerobik egzersizlerin, egzersiz reçetelerine eklenmesi tedavi yönetiminde önemli katkılar sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde AS tanısı ile takip edilen her iki grupta 28'er hasta olmak üzere toplam 56 katılımcı ile tamamlanmıştır. Yaptığımız değerlendirmeler neticesinde elde edilen veriler, uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilerek aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Gruplar arasında başlangıç demografik veriler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aldığı medikal tedaviler, HLA-B27 durumu, boy, vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ kütlesi) açısından anlamlı fark yoktu.
2. Her iki grupta da hastalık aktivitesi (BASDAİ, ASDAS-CRP), yaşam kalitesi (ASQoL) ve 6DYT açısından T1 ve T2'de anlamlı iyileşmeler gözlemlendi; aerobik + germe egzersizleri alan gruptaki iyileşme sadece germe egzersizi alan gruba göre üstündü.
3. Her iki grupta fonksiyonellik (BASFI), spinal mobilite (BASMİ ve alt parametreleri), ultrasonografik değerlendirme parametreleri (T11-12 prone, T11-12 max fleksiyon, T11-12 fark, L4-5 prone, L4-5 max fleksiyon, L4-5 fark) açısından T1 ve T2'de anlamlı iyileşmeler gözlemlendi ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
4. Göğüs ekspansiyonu aerobik + germe egzersiz grubunda T1 ve T2'de iyileşme gösterdi; sadece germe grubunda yalnızca T2'de iyileşme gözlemlendi. Göğüs ekspansiyonundaki iyileşme aerobik + germe egzersiz grubunda daha fazlaydı.
5. Tedavi sonrasında her iki grupta da CRP, ESH, Visfatin ve IL-33 düzeylerinde anlamlı değişiklikler izlenmedi.
6. Aerobik + germe egzersiz grubunda kalprotektin ve leptin seviyesinde T1 ve T2'de iyileşme gözlemlendi. Kalprotektindeki iyileşme aerobik + germe grubunda üstündü. Leptindeki değişimler açısından tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
7. Vücut ağırlığı ve VKİ yalnızca aerobik + germe egzersiz grubunda T1'de iyileşme gösterdi. Vücut yağ kütlesinde aerobik + germe egzersiz grubunda T1 ve T2'de iyileşme gözlemlendi. Gruplar arası vücut ağırlığı, VKİ ve yağ kütlesi açısından tedavi sonrası anlamlı fark yoktu.

8. Serum kalprotektin seviyesi ile hastalığa özgü parametreler ve CRP arasında korelasyon saptanmadı.
9. Serum kalprotektin ile ESH arasında T0'da pozitif yönde hafif korelasyon; visfatin ile T0, T1, T2'de pozitif yönde orta düzeyde korelasyon; leptin ile pozitif yönde T0'da çok güçlü, T1 ve T2'de güçlü korelasyon; IL-33 ile T0, T1, T2'de pozitif yönde orta düzeyde korelasyon gözlemlendi.
10. T0'da BASMI ve T11-12 Max fleksiyon arasında negatif yönde hafif derecede korelasyon; T1 ve T2'de negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı. T0, T1 ve T2'de MST ile T11-12 Max fleksiyon arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı. T1'de T11-12 Fark ile BASMI arasında negatif yönde hafif derecede korelasyon; MST ile arasında pozitif yönde hafif derecede korelasyon saptandı.
11. L4-5 Max fleksiyon ile BASMI arasında T0 ve T1'de negatif yönde hafif derecede korelasyon, T2'de orta derecede korelasyon saptandı. L4-5 Max fleksiyon ile MST arasındaki korelasyon T0, T1, T2'de pozitif yönde orta derecedeydi. L4-5 Fark ile BASMI arasında T0, T1 ve T2'de negatif yönde hafif derecede korelasyon saptandı. L4-5 Fark ile MST arasında pozitif yönde T0'da hafif derecede korelasyon, T1 ve T2'de orta derecede korelasyon saptandı.
12. AS tanılı hastalarda aerobik egzersizlerin hem etkili hem de güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu, ayrıca bu klinik faydaların orta vadede sürdürülebilir olduğu sonucuna ulaşıldı.

7. KAYNAKÇA

1. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019 Dec 1;7(1).
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007 Apr 21;369(9570):1379–90.
3. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, FitzGerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6–16.
4. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Oct 21;82(1):19–34.
5. Gurpinar B, Ilcin N, Savci S, Akkoc N. Do mobility exercises in different environments have different effects in ankylosing spondylitis? *Acta Reumatol Port.* 2021;46(4):297–305.
6. Basakci Calik B, Pekesen Kurtca M, Gur Kabul E, Telli Atalay O, Taskin H, Yigit M, et al. Investigation of the effectiveness of aerobic exercise training in individuals with ankylosing spondylitis: Randomized controlled study. *Mod Rheumatol.* 2021;31(2):442–50.
7. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):442–67.
8. Diaconu AD, Ceasovschih A, Șorodoc V, Pomîrleanu C, Lionte C, Șorodoc L, et al. Practical Significance of Biomarkers in Axial Spondyloarthritis: Updates on Diagnosis, Disease Activity, and Prognosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 1;23(19):11561.
9. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 25;18(1):275.
10. Moravveji A, Sayyah M, Shamsnia E, Vakili Z. Comparing the prolonged effect of interval versus continuous aerobic exercise on blood inflammatory marker of Visfatin level and body mass index of sedentary overweight/fat female college students. *AIMS Public Health.* 2019;6(4):568–76.
11. Park JH, Lee SG, Jeon YK, Park EK, Suh YS, Kim HO. Relationship between serum adipokine levels and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A preliminary 2-year longitudinal study. *Medicine.* 2017 Aug 1;96(33):e7854.
12. Azizi M. The effect of 8-weeks aerobic exercise training on serum LEPTIN in un-trained females. *Procedia Soc Behav Sci.* 2011;15:1630–4.

13. Han GW, Zeng LW, Liang CX, Cheng BL, Yu BS, Li HM, et al. Serum levels of IL-33 is increased in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011 Dec;30(12):1583–8.
14. Li GX, Wang S, Duan ZH, Zeng Z, Pan FM. Serum levels of IL-33 and its receptor ST2 are elevated in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):226–31.
15. Reveille JD. Spondyloarthritis. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 2019 Jan 1;769–87.
16. Gill T, Rosenbaum JT. Putative Pathobionts in HLA-B27-Associated Spondyloarthropathy. *Front Immunol*. 2020 Jan 18;11:586494.
17. Puche-Larrubia MÁ, López-Medina C, Ziadé N. Peripheral spondyloarthritis: What have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Sep 1;37(3):101862.
18. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73–84.
19. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar 1;30(2):137–43.
20. Akkoç N, Khan MA. Epidemiology of Axial Spondyloarthritis. *Axial Spondyloarthritis*. 2019 Jan 1;31–56.
21. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014 Apr 1;53(4):650–7.
22. Chatzikiyriakidou A, Voulgari P V., Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? *Autoimmun Rev*. 2011 Jun 1;10(8):464–8.
23. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. ANKYLOSING SPONDYLITIS AND HL-A 27. *The Lancet*. 1973 Apr 28;301(7809):904–7.
24. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 1973 Apr 5;288(14):704–6.
25. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun 1;20(3):601–9.
26. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct 1;40(10):1823–8.
27. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar 1;22(2):126–32.
28. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(4):265–72.
29. Robinson WP, Van Der Linden SM, Khan MA, Rentsch H -U, Cats A, Russell A, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum*. 1989;32(9):1135–41.

30. Reveille JD, Zhou X, Lee MJ, Weisman MH, Yi L, Gensler LS, et al. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan 1;78(1):66–73.
31. Costantino F, Breban M, Garchon HJ. Genetics and Functional Genomics of Spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2018 Dec 18;9:2933.
32. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*. 2016 May 1;48(5):510–8.
33. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Oct 1;21(10):1–10.
34. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(Suppl 6):vi4-vi9.
35. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009;10(3):314–24.
36. Appel H, Kuon W, Kuhne M, Wu P, Kuhlmann S, Kollnberger S, et al. Use of HLA-B27 tetramers to identify low-frequency antigen-specific T cells in Chlamydia-triggered reactive arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004 ;6(6):R521-R534.
37. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett*. 2007 Jan 15;108(1):27–33.
38. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion*. 2009 Jan;3(1):15–26.
39. Vázquez MN, López De Castro JA. Similar cell surface expression of β 2-microglobulin-free heavy chains by HLA-B27 subtypes differentially associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3290–9.
40. Boyle LH, Goodall JC, Opat SS, Gaston JSH. The Recognition of HLA-B27 by Human CD4⁺ T Lymphocytes. *The Journal of Immunology*. 2001 Sep 1;167(5):2619–24.
41. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis -- the HUNT population-based Norwegian health study. *J Rheumatol*. 2014 Oct 1;41(10):204–11.
42. Liew JW, Gianfrancesco MA, Heckbert SR, Gensler LS. Relationship Between Body Mass Index, Disease Activity, and Exercise in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Aug 1;74(8):1287–93.
43. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, Provan SA, Rollefstad S, Semb AG, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med*. 2020 Mar 1;54(5):292–7.

44. Song ZY, Yuan D, Zhang SX. Role of the microbiome and its metabolites in ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2022 Oct 13;13:1010572.
45. Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A. ‘All disease begins in the gut’—the role of the intestinal microbiome in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Aug 31;5(3):rkab063.
46. Klingberg E, Magnusson MK, Strid H, Deminger A, Ståhl A, Sundin J, et al. A distinct gut microbiota composition in patients with ankylosing spondylitis is associated with increased levels of fecal calprotectin. *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 27;21(1):248.
47. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clinical Rheumatology* 2021 40:8. 2021 Mar 22;40(8):3079–93.
48. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr 1;27(4):361–8.
49. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44.
50. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004 May 1;63(5):535–43.
51. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014 Feb 1;48–49:128–33.
52. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr 1;44(5):556–62.
53. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):569–78.
54. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis. *JAMA*. 1977 Jun 13;237(24):2613–4.
55. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology*. 2010 Jan 1;49(1):3–4.
56. Li JM, Zhang XW, Zhang Y, Li YH, An JG, Xiao E, et al. Ankylosing spondylitis associated with bilateral ankylosis of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Dec 1;116(6):e478–84.
57. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:728471.
58. Miceli-Richard C. Enthesitis: The clue to the pathogenesis of spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2015 Dec 1;82(6):402–5.
59. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2011 Nov 1;50(11):2080–6.

60. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec 1;22(6):554–60.
61. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun 1;20(3):487–505.
62. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul 1;67(7):955–9.
63. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277-9.
64. Levy-Clarke G, Nussenblatt R. Does anti-TNF therapy decrease the incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006 2:2. 2006 Feb;2(2):72–3.
65. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2306-7.
66. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, Caglayan M, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *Journal of Investigative Medicine.* 2014 Aug 1;62(6):880–4.
67. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res.* 2016;8(6):427-30.
68. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec 1;22(6):554–60.
69. Aydoğan Baykara R, Küçük A, Tuzcu A, Tuzcu G, Cüre E, Uslu AU, et al. The relationship of serum visfatin levels with clinical parameters, flow-mediated dilation, and carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):1865-1874.
70. Giray E, Yağcı İ. Cardiac rehabilitation in a patient with ankylosing spondylitis: A single-program, double-effect. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2019;65(2):194-197.
71. Akaltun MS, Altindag O, Gur A. The effect of Pulmonary Rehabilitation Programme on work productivity and clinical parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Clin Pract.* 2021 Aug 1;75(8):e14279.
72. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):524–30.
73. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus.* 2008 Jan 1;24(1):E12.
74. Lee JS, Lee S, Bang SY, Choi KS, Joo K Bin, Kim YB, et al. Prevalence and Risk Factors of Anterior Atlantoaxial Subluxation in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2012 Dec 1;39(12):2321–6.

75. Tang C, Moser FG, Reveille J, Bruckel J, Weisman MH. Cauda Equina Syndrome in Ankylosing Spondylitis: Challenges in Diagnosis, Management, and Pathogenesis. *J Rheumatol*. 2019 Dec 1;46(12):1582–8.
76. Briot K, Roux C. Review: Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015 Jul 14;1(1):e000052.
77. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis--a controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996;35(7):660–3.
78. Van der Horst-Bruinsma, I.E., Clinical aspects of ankylosing spondylitis. *Ankylosing Spondylitis. Diagnosis and Management*. Van Royen BJ, Dijkmans. BAC, editors. New York, London: Taylor and Francis, 2006: p. 45-70
79. Çeliker R. Ankilozan spondilit : Klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15(1): 15-21.
80. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Aug 1;21(4):699–712.
81. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. *Medical Nursing*. 2023 Jun 20;431–4.
82. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):135–45.
83. Østergaard M, Lambert RG w. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Feb 28;4(4):301–11.
84. Khmelinskii N, Regel A, Baraliakos X. The role of imaging in diagnosing axial spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr 17;5(APR):106.
85. Chary-Valckenaere I, d’Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar 1;78(2):138–43.
86. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, Van Der Heijde D, D’Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul 1;74(7):1327–39.
87. Zhu L, Chen P, Sun X, Zhang S, Tung-Chen Y. Musculoskeletal ultrasound for ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021 May 5;100(18):e25822.
88. Zhang H, Liang J, Qiu J, Wang F, Sun L. Ultrasonographic evaluation of enthesitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Biomed Res*. 2017;31(2):162-169.
89. Riente L, Carli L, Sedie AD. Ultrasound imaging in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jan-Feb;32(1 Suppl 80):S26-33
90. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1559–63.
91. Unlü 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(1):110-6.
92. Yurdakul OV, Rezvani A. Can ultrasound be an assessment tool for sagittal spine mobility and chest expansion in patients with ankylosing spondylitis? *Medicine*. 2018 Sep 1;97(39):e12609.
 93. Chleboun GS, Amway MJ, Hill JG, Root KJ, Murray HC, Sergeev A V. Measurement of segmental lumbar spine flexion and extension using ultrasound imaging. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(10):880–5.
 94. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov 1;63(S11):S47–58.
 95. Rezvani A, Ergin O, Karacan I, Oncu M. Validity and reliability of the metric measurements in the assessment of lumbar spine motion in patients with ankylosing spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Sep 1;37(19):E1189-96.
 96. Van Der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr 1;67(4):489–93.
 97. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S16-22.
 98. Farisoğulları B, Karadağ Ö. Ankylosing spondylitis treatment. *Journal of Turkish Society For Rheumatology*. 2020;12:32–45.
 99. Sari İ, Öztürk MA, Akkoç N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):416–30.
 100. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct 1;71(10):1285–99.
 101. Deeks ED. Certolizumab Pegol: A Review in Inflammatory Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2016 Dec 1;30(6):607–17.
 102. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019 Mar 1;79(4):433–43.
 103. Gravaldi LP, Bonetti F, Lezzerini S, De Maio F. Effectiveness of Physiotherapy in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Switzerland)*. 2022 Jan 1;10(1):132.

104. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature Reviews Rheumatology* 2014 11:2. 2014 Nov 25;11(2):86–97.
105. Soy Buğdayci D, Paker N. Exercises in inflammatory rheumatic diseases. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2014 Oct 1;60:S50–7.
106. Yurdakul OV, Ince OE, Bağcier F, Kara M, Kultur E, Aydın T. Evaluating the strength of spinal and proximal girdle muscles in patients with axial spondyloarthritis: Correlation with activity, disability, and functionality. *Int J Rheum Dis*. 2021 May 1;24(5):701–10.
107. Page P. Current concepts in muscle stretching for exercise and rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther*. 2012 Feb;7(1):109-19.
108. Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, Guiotto A, Bonaldo L, Punzi L, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil*. 2012;9(1):63.
109. Fernández-De-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Jun;84(6):407–19.
110. TUR BS, KAYA BB. Kardiyopulmoner Rehabilitasyonda Aerobik Egzersiz Reçeteleme ve Uygulama Prensipleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon - Özel Konular*. 2023;16(4):1–9.
111. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(5):700–8.
112. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, editors. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 11th ed. Philadelphia, PA, USA; 2021.
113. Staron A, Wolszakiewicz J, AlSulaimi M, AlSulaimi M. Exercise Prescription in Cardiac Rehabilitation. *Exercise Prescription in Cardiac Rehabilitation*. 2022 Aug 12;194: p. 27-69.
114. Ardiç F. Exercise prescription. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2014 Oct 1;60:S1–8.
115. O'Neil S, Thomas A, Pettit-Mee R, Pelletier K, Moore M, Thompson J, et al. Exercise Prescription Techniques in Cardiac Rehabilitation Centers in Midwest States. *J Clin Exerc Physiol*. 2018 Jan 1;7(1):8–14.
116. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153–6.
117. Bayram S, Oskay D, Tore NG, Sari F, Saraç DC, Pala GG, et al. Test-retest reliability and validity of the 6 minute stepper test to evaluate functional exercise capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2022 Nov 1;32(6):1129–36.
118. Hill K, Jenkins SC, Cecins N, Philippe DL, Hillman DR, Eastwood PR. Estimating maximum work rate during incremental cycle ergometry testing from six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Sep;89(9):1782–7.

119. Günday Ç, Zengin Alpözgen A. Egzersiz Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar ve Kanıtlar Current Approaches and Evidence-Based Practice in Exercise Science. Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi / Journal of Health Professionals Research. 2021;3(2):85–96.
120. Dun Y, Smith JR, Liu S, Olson TP. High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. Clin Geriatr Med. 2019 Nov 1;35(4):469-487.
121. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vøllestad N, et al. Efficacy of High Intensity Exercise on Disease Activity and Cardiovascular Risk in Active Axial Spondyloarthritis: A Randomized Controlled Pilot Study. PLoS One. 2014 Sep 30;9(9):e108688.
122. Sveaas SH, Dagfinrud H, Berg IJ, Provan SA, Johansen MW, Pedersen E, et al. High-Intensity Exercise Improves Fatigue, Sleep, and Mood in Patients With Axial Spondyloarthritis: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Phys Ther. 2020 Aug 12;100(8):1323–32.
123. Jennings F, Oliveira HA, De Souza MC, Cruz VDG, Natour J. Effects of Aerobic Training in Patients with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2015 Dec 1;42(12):2347–53.
124. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2020 Nov 1;88:106948.
125. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2016 Nov 25;18(1):1–12.
126. Christiansson T, Carlman E. Impact of High-intensity Interval Training on Calprotectin Levels in Controls and Patients with Axial Spondyloarthritis. 2024 Jun; p. 36
127. Hulejová H, Kropáčková T, Bubová K, Kryštůfková O, Filková M, Mann H, et al. Serum visfatin levels in patients with axial spondyloarthritis and their relationship to disease activity and spinal radiographic damage: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2019 Jun 1;39(6):1037–43.
128. Ghanbarzadeh M, Omid M. The Effects of Physical Activity on Serum Visfatin Level: A Literature Review. International Journal of Basic Science in Medicine. 2017 Jun 30;2(2):83–9.
129. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Pro-inflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2009 Mar 1;76(2):170–5.
130. Güler M, Capkın E, Karkucak M, Aydın T, Türkyılmaz AK, Karaca A, et al. Plasma leptin status and the relationship between different medical treatments used in ankylosing spondylitis. 2013;9(2):109-13
131. Mei YJ, Wang P, Chen LJ, Li ZJ. Plasma/Serum Leptin Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Med Res. 2016 Feb 1;47(2):111–7.

132. Navarini L, Margiotta DPE, Vadacca M, Afeltra A. Leptin in autoimmune mechanisms of systemic rheumatic diseases. *Cancer Lett.* 2018 Jun 1;423:139–46.
133. Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, et al. Leptin, its Implication in Physical Exercise and Training: A Short Review. *J Sports Sci Med.* 2006;5(2):172-81.
134. Iwaszko M, Wielńska J, Świerkot J, Kolossa K, Sokolik R, Bugaj B, et al. IL-33 Gene Polymorphisms as Potential Biomarkers of Disease Susceptibility and Response to TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Patients. *Front Immunol.* 2021 Jun 11;12:631603.
135. Li XL, Lin TT, Qi CY, Yuan L, Xia LP, Shen H, et al. Elevated serum level of IL-33 and sST2 in patients with ankylosing spondylitis: Associated with disease activity and vascular endothelial growth factor. *Journal of Investigative Medicine.* 2013 Jun 1;61(5):848–51.
136. Dong Y, Zhong J, Dong L. IL-33 in Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 13;8:739489.
137. Han GW, Zeng LW, Liang CX, Cheng BL, Yu BS, Li HM, et al. Serum levels of IL-33 is increased in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011 Dec 4;30(12):1583–8.
138. Serum Level of Interleukin-33 in Ankylosing Spondylitis Patients and Its Relation with Disease Parameters. *Egypt J Hosp Med.* 2024 Apr 1;95(1):2201–5.
139. Günendi Z, Dinçel AS, Erdoğan Z, Aknar Ö, Yanpal S, Göğüs F, et al. Does exercise affect the antioxidant system in patients with ankylosing spondylitis? *Clin Rheumatol.* 2010 Jul 16;29(10):1143–7.
140. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005 May;25(4):280–4.
141. Van Der Heijde D, Deodhar A, Inman RD, Braun J, Hsu B, MacK M. Comparison of three methods for calculating the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Dec;64(12):1919–22.
142. Ozer HTE, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol.* 2005 Apr;24(2):123–8.
143. Duruöz MT, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013 Nov;33(11):2717–22.
144. Darrieutort-Laffite C, Hamel O, Glémarec J, Maugars Y, Le Goff B. Ultrasonography of the lumbar spine: Sonoanatomy and practical applications. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar 1;81(2):130–6.
145. Chang KV, Lin CP, Lin CS, Wu WT, Karmakar MK, Özçakar L. Sonographic tracking of trunk nerves: essential for ultrasound-guided pain management and research. *J Pain Res.* 2017 Jan 4;10:79-88.

146. Tozawa R, Katoh M, Kawasaki T, Aramaki H, Kumamoto T, Fujinawa O. Reliability of ultrasound to measure the distance between lumbar interspinous processes. *Med Eng Phys*. 2022 Jan 1;99:103740.
147. Prion S, Haerling KA. Making Sense of Methods and Measurement: Spearman-Rho Ranked-Order Correlation Coefficient. *Clin Simul Nurs*. 2014 Oct 1;10(10):535–6.
148. Grazio S, Grubišić F, Brnić V. Rehabilitation of patients with spondyloarthritis: a narrative review. *Med Glas (Zenica)*. 2019 Aug 1;16(2):144–56.
149. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb 1;45(4):411–27.
150. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation, the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation, and the Canadian association of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):327–50.
151. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The Impact of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Vascular Function: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2015 May 1;45(5):679–92.
152. Cabral-Santos C, Gerosa-Neto J, Inoue DS, Panissa VLG, Gobbo LA, Zagatto AM, et al. Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise. *J Sports Sci Med*. 2015 Dec 1;14(4):849-56.
153. Halvorsen S, Hagen KB, Fongen C, Berg IJ, Provan SA, Ueland T, et al. FRI0596-HPR The efficacy of aerobic high-intensity interval training on disease activity in patients with ankylosing spondylitis: a proof of concept randomized controlled trail. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun 1;72(Suppl 3):A577.
154. Verhoeven F, Guillot X, Prati C, Mougin F, Tordi N, Demougeot C, et al. Aerobic exercise for axial spondyloarthritis - its effects on disease activity and function as compared to standard physiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Feb 1;22(2):234–41.
155. Carbon RJ, Macey MG, McCarthy DA, Pereira FP, Perry JD, Wade AJ. THE EFFECT OF 30 MIN CYCLE ERGOMETRY ON ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Rheumatology*. 1996 Feb 1;35(2):167–77.
156. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a Multimodal Exercise Program for People With Ankylosing Spondylitis. *Phys Ther*. 2006 Jul 1;86(7):924–35.
157. Nolte K, Janse van Rensburg DC, Fletcher L. Effects of a 6-month exercise programme on disease activity, physical and functional parameters in patients with ankylosing spondylitis: Randomised controlled trial. *South African Journal of Physiotherapy*. 2021;77(1):1546.
158. Bestaş E, DüNDAR Ü, Köken T, Koca B, Yeşil H. The comparison of effects of balneotherapy, water-based and land-based exercises on disease activity,

- symptoms, sleep quality, quality of life and serum sclerostin level in patients with ankylosing spondylitis: A prospective, randomized study. *Arch Rheumatol*. 2021 Jun 1;37(2):159–68.
159. Szewczyk D, Sadura-Sieklucka T, Tarnacka B, Targowski T. Influence of Manual Therapy and Stretching Exercises on Mobility Status and Pulmonary Function Tests Among Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rehabilitacja Medyczna*. 2023 Dec 7;27(3):60–5.
 160. Dalvi SK, Shinde SB. Functional Assessment Tools for Ankylosing Spondylitis. *DPU's Journal of Ayurved, Homeopathy and Allied Health Sciences*. 2022 Jan;1(1):24–30.
 161. Boudjani R, Challal S, Semerano L, Sigaux J. Impact of different types of exercise programs on ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2023 Nov 20;45(24):3989–4000.
 162. Dundar U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2014 Nov 1;34(11):1505–11.
 163. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Buğdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 2011 May 27;20(4):543–9.
 164. Karapolat H, Akkoc Y, Sari É, Eyigor S, Akar S, Kirazli Y, et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: Effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clin Rheumatol*. 2008 Jun 6;27(6):695–700.
 165. Oksüz S, Unal E. Comparison of the effects of aerobic training alone versus aerobic training combined with clinical Pilates exercises on the functional and psychosocial status of patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract*. 2023 Jan 2;39(1):61–71.
 166. Hsieh LF, Wei JCC, Lee HY, Chuang CC, Jiang JS, Chang KC. Aerobic capacity and its correlates in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2016 May 1;19(5):490–9.
 167. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study - *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2009 December;45(4):449-57 - *Minerva Medica - Journals*. *Eur J Phys Rehabil Med*.;45(4):449–57.
 168. Durmuş D, Alayli G, Uzun O, Tander B, Cantürk F, Bek Y, et al. Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2009 Mar 1;76(2):150–5.
 169. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology*. 2004 Jun 1;43(6):750–7.
 170. Miller SA, Mayer T, Cox R, Gatchel RJ. Reliability problems associated with the modified Schöber technique for true lumbar flexion measurement. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(3):345–8.

171. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology* 2011 11:9. 2011 Aug 5;11(9):607–15.
172. Harpham C, Harpham QK, Barker AR. The effect of exercise training programs with aerobic components on C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and self-assessed disease activity in people with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022 Jun 1;25(6):635–49.
173. Acar A, Guzel S, Sarifakioglu B, Guzel EC, Guzelant AY, Karadag C, et al. Calprotectin levels in patients with rheumatoid arthritis to assess and association with exercise treatment. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 1;35(11):2685–92.
174. Buijze GA, de Jong HMY, Kox M, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Vugt RM, et al. An add-on training program involving breathing exercises, cold exposure, and meditation attenuates inflammation and disease activity in axial spondyloarthritis – A proof of concept trial. *PLoS One*. 2019 Dec 1;14(12):e0225749.
175. Fico BG, Whitehurst M, Slusher AL, Mock JT, Maharaj A, Dodge KM, et al. The comparison of acute high-intensity interval exercise vs. continuous moderate-intensity exercise on plasma calprotectin and associated inflammatory mediators. *Physiol Behav*. 2018 Jan 1;183:27–32.
176. Apostolopoulos N, Metsios G, Taunton J, Koutedakis Y, Wyon M. Acute inflammation response to stretching: a randomised trial. *Italian Journal of Sports Rehabilitation and Posturology*. 2015;2:368–81.
177. Šenolt L. Adipokines: role in local and systemic inflammation of rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan 2;13(1):1–3.
178. Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015 Jan 1;135:313–36.
179. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, Haibel H, Junker S, et al. Serum Adipokine Levels in Patients With Ankylosing Spondylitis and Their Relationship to Clinical Parameters and Radiographic Spinal Progression. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 Mar 1;67(3):678–85.
180. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct 1;157(4):437–42.
181. Hulejová H, Levitová A, Kuklová M, Štochl J, Haluzík M, Pavelka K, et al. No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan 28;31(1):67–71.
182. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):101–6.

183. Kim KJ, Kim JY, Park SJ, Yoon H, Yoon CH, Kim WU, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug 30;31(8):1231–8.
184. Yang J, Zhang X, Ma Y, Wu M, Hu X, Han R, et al. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2017 Nov 1;52:310–7.
185. Rashidlamir A, Saadatnia A. The effect of eight weeks of aerobic training on the plasma level of adiponectin, leptin, and resistin in healthy middle-aged men. *Sci Sports*. 2012 Dec 1;27(6):351–6.
186. Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, et al. Leptin, its Implication in Physical Exercise and Training: A Short Review. *J Sports Sci Med*. 2006;5(2):172-81.
187. Ali KH, Arman J, Salar A, Salah H, Samaneh KA, Glareie S, et al. The effect of one session intense anaerobic exercise (Bruce test) on serum level of IL-6 and IL-33 in volleyball athletes. *Ann Biol Res*. 2014;5(2):99-104
188. Liu Y, Liu S xin, Cai Y, Xie K ling, Zhang W liang, Zheng F. Effects of combined aerobic and resistance training on the glycolipid metabolism and inflammation levels in type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*. 2015 Jul 22;27(7):2365–71.
189. Raygan F, Sayyah M, Qamsari S, Nikoueinejad H, Sehat M. Effects of Submaximal Aerobic Exercise on Regulatory T Cell Markers of Male Patients Suffering from Ischemic Heart Disease. 2017 Feb;16(1):14-20

EKLER

EK-1: İntihal Oranı

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA AEROBİK EGZERSİZ PROGRAMININ HASTALIK AKTİVİTESİ, SEMPTOMLAR, YAŞAM KALİTESİ, SPİNAL MOBİLİTE VE SERUM KALPROTEKTİN, VİSFATİN, LEPTİN DEĞERLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ, ULTRASONOGRAFİK ÇALIŞMA.docx

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	2240 words — 7%
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet	249 words — 1%
3	dergipark.org.tr Internet	209 words — 1%
4	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet	189 words — 1%
5	acikerisim.afsu.edu.tr Internet	175 words — 1%
6	acikerisim.istanbul.edu.tr Internet	159 words — < 1%
7	dspace.ankara.edu.tr Internet	125 words — < 1%

EK-2: Hasta Değerlendirme Formu

Ad-Soyad:			Yaş:			Telefon no:				
Olgu no:			Cinsiyet:			Doğum tarihi:				
Protokol no:			Medeni Durum: 1.Bekar 2.Evli 3.Dul			Öğrenim Durumu: 1.Okuryazar değil 2.İlköğretim 3.Lise 4.Üniversite				
Boy	Kilo	VKİ								
Tarih:	T0 (Tedavi öncesi)		T1: (20.Seans)			T2: (3.Ay)				
Hastalık süresi:				HLAB27						
Kullandığı ilaçlar ve dozu:										
PARAMETRELER		T0 (Tedavi öncesi)		T1 (20.seans)			T2 (3.ay)			
CRP										
ESH										
KALPROTEKTİN										
VİSFATİN										
LEPTİN										
IL-33										
BASDAI										
BASFI										
ASDAS-CRP										
ASQOL										
6DYT										
Göğüs Ekspansiyonu										
USG		Prone	Fleks.	Fark	Prone	Fleks.	Fark	Prone	Fleks.	Fark
T11-12 CM										
L4-L5 CM										
BASMI										
Lateral fleksiyon										
Servikal rotasyon										
Maksimal intermalleolar mesafe										
MST / TDM										
TANİTA										
Ağırlık (kg)										
VKİ										
Vücut yağ kütlesi										

EK-3: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

BASDAİ

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

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

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

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

Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

6 Yok Yarım Saat 1 Saat 1,5 Saat 2 Saat Çok Daha Uzun

A. Calin, J.-P. Nakache1 Rheumatology 1999;38:878-882

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

EK-4: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI)

BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

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

Örnek Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız 5

1 Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

2 Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

3 Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

4 Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

5 Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

6 Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

7 Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağı teker teker çıkmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

8 Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

9 Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

10 Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız

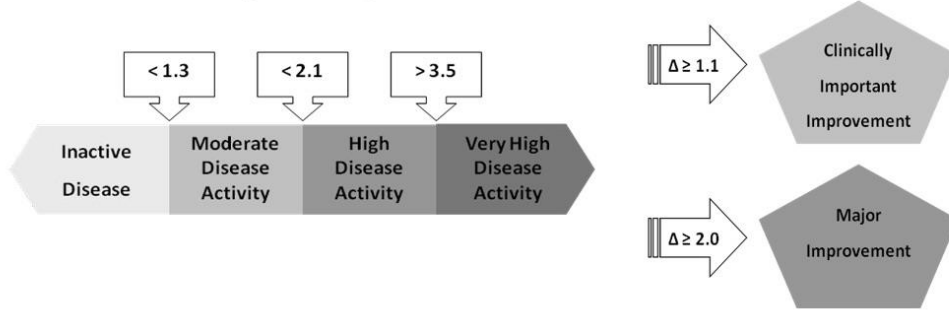
Calin, A., et al. (1994) Journal of Rheumatology, Vol 21, 2281-5

BASFI SKORU = $\frac{1+2+\dots+10}{10}$ = Hastanın BASFI Skoru (0-10): _____

EK-5: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C Reaktif Protein (ASDAS-CRP)



ASDAS-CRP



İsim : _____

Tarih : ____/____/____

1) Sahip olduğunuz boyun, sırt veya kalça ağrınızın genel düzeyini nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Yok

Çok şiddetli

2) Sabah tutukluğunuz uyandığınız andan itibaren ne kadar sürüyor?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0

1

≥ 2 saat

3) Hastalığınız geçen hafta ortalama ne kadar aktifti?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Aktif değil

Çok aktif

4) Boyun, sırt veya kalça dışındaki eklemlerde yaşadığınız ağrı/şişliğin genel düzeyini nasıl tanımlarsınız?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Yok

Çok şiddetli

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

--

Back Pain	
0	0
1	0,1
2	0,2
3	0,4
4	0,5
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	1,0
9	1,1
10	1,2

Morning Stiffness	
0	0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,2
5	0,3
6	0,4
7	0,4
8	0,5
9	0,5
10	0,6

Patient Global	
0	0
1	0,1
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,6
6	0,7
7	0,8
8	0,9
9	1,0
10	1,1

Peripheral Pain/Swelling	
0	0
1	0,1
2	0,1
3	0,2
4	0,3
5	0,4
6	0,4
7	0,5
8	0,6
9	0,6
10	0,7

+

+

+

C-Reactive Protein (mg/L)							
Note: when the conventional CRP is below the limit of detection or when the high sensitivity CRP is <2mg/L, the constant value of 2mg/L should be used to calculate ASDAS-CRP.							
≤2	0,6	15	1,6	60	2,4	125	2,8
3	0,8	16	1,6	65	2,4	130	2,8
4	0,9	17	1,7	70	2,5	135	2,8
5	1,0	18	1,7	75	2,5	140	2,9
6	1,1	19	1,7	80	2,5	145	2,9
7	1,2	20	1,8	85	2,6	150	2,9
8	1,3	25	1,9	90	2,6	155	2,9
9	1,3	30	2,0	95	2,6	160	2,9
10	1,4	35	2,1	100	2,7	165	3,0
11	1,4	40	2,2	105	2,7	170	3,0
12	1,5	45	2,2	110	2,7	175	3,0
13	1,5	50	2,3	115	2,8	180	3,0
14	1,6	55	2,3	120	2,8	185	3,0

+

=

ASDAS-CRP

EK-6: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği (ASQoL)

Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)

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

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan **tek** seçeneği işaretleyiniz.

	Evet	Hayır
1 Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.	☐ ₁	☐ ₀
2 Bazen içimden ağlamak geliyor.	☐ ₁	☐ ₀
3 Giyinmede zorluk çekiyorum.	☐ ₁	☐ ₀
4 Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.	☐ ₁	☐ ₀
5 Hastalığımın dolayısıyla uyumak imkânsızdır	☐ ₁	☐ ₀
6 Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.	☐ ₁	☐ ₀
7 Her zaman yorgunum.	☐ ₁	☐ ₀
8 Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.	☐ ₁	☐ ₀
9 Dayanılmaz ağrım var.	☐ ₁	☐ ₀
10 Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor.	☐ ₁	☐ ₀
11 Evdeki işleri yapmam imkânsız.	☐ ₁	☐ ₀
12 Kolayca yoruluyorum.	☐ ₁	☐ ₀
13 Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.	☐ ₁	☐ ₀
14 Her zaman ağrım var.	☐ ₁	☐ ₀
15 Hastalığımın dolayısıyla çok şey kaçırdığımı hissediyorum.	☐ ₁	☐ ₀
16 Saçımlı yıkamakta zorlanıyorum.	☐ ₁	☐ ₀
17 Hastalığım moralimi bozuyor.	☐ ₁	☐ ₀
18 Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum	☐ ₁	☐ ₀

L C Doward, A Spoorenberg, S A (2003) Cook Ann Rheum Dis 2003;62:20-26

“Evet”lerin sayısı toplanarak skor elde edilir. Yüksek skor hastalığın yaşam kalitesini daha fazla bozduğunu ifade eder.

Toplam Puan (0-18): _____