



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA  
HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİ YANITI İLE  
HASTALIK ALGISI, ANKSİYETE VE DEPRESYON  
ÖLÇEKLERİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Reyhan Sevil SOYSAL  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK**

**ADANA-2022**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA  
HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİ YANITI İLE  
HASTALIK ALGISI, ANKSİYETE VE DEPRESYON  
ÖLÇEKLERİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Reyhan Sevil SOYSAL  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK**

**ADANA-2022**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda derin bilgi birikimini, deneyimini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, yol gösteren, kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim danışman hocam sayın Prof. Dr. Süleyman Özbek'e,

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kıymetli hocalarıma,

Çalışmamızın tüm süreçlerinde beni destekleyen, ihtiyacım olan her anda yanımda olan Dr. Mehmet Ali Aşık ve Dr. Ş. Şeyda Zengin Acemoğlu'na,

Tüm uzmanlık eğitimini güzelleştiren, iyi-kötü tüm zamanlarımızı birlikte geçirdiğimiz Dr. Mustafa Karadepe, Dr. Ali Vural, Dr. Esra Asarkaya ve Dr. Doğukan Akçalıoğlu'na,

Birlikte çalıştığımız ilk gün başlayan dostluğumuzun gün geçtikçe daha da güçlendiği, hep yanımda olduklarını bildiğim Aslıhan Betül Alpsar, Selma Çarık ve Yeşim Kadan'a,

Uzmanlığa giden yolda birlikte yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim olan, hayatımın her aşamasında benim için tüm fedakarlıkları yapan aileme sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Reyhan Sevil SOYSAL

ADANA, 2022

# İÇİNDEKİLER

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                            | I    |
| İÇİNDEKİLER .....                                        | II   |
| TABLolar LİSTESİ.....                                    | IV   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                   | V    |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                | VI   |
| ÖZET .....                                               | VIII |
| ABSTRACT.....                                            | X    |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                  | 3    |
| 2.1. Ankilozan Spondilit .....                           | 3    |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....                            | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                                | 4    |
| 2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez .....                      | 5    |
| 2.1.4. Patofizyoloji.....                                | 6    |
| 2.1.5. Klinik Özellikler .....                           | 7    |
| 2.1.6. Laboratuvar .....                                 | 9    |
| 2.1.7. Radyolojik Bulgular.....                          | 10   |
| 2.1.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....                         | 11   |
| 2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi .....    | 13   |
| 2.1.10. Tedavi .....                                     | 14   |
| 2.2. Fiziksel Hastalıklarda Depresyon ve Anksiyete ..... | 17   |
| 2.2.1. Kronik Ağrı ve Psikiyatrik Bozukluklar .....      | 19   |
| 2.2.2. Depresyonda Fiziksel Hastalıklar .....            | 20   |
| 2.2.3. Depresyon ve İnflamasyon .....                    | 20   |
| 2.2.4. AS ve Anksiyete - Depresyon.....                  | 23   |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                 | 25   |
| 3.1. Kullanılan Ölçekler.....                            | 26   |
| 3.1.1. Beck Anksiyete Ölçeği .....                       | 26   |
| 3.1.2. Beck Depresyon Ölçeği .....                       | 26   |
| 3.1.3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği.....        | 26   |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.4. Kısa Hastalık Algısı Ölçeği .....                                                                                  | 27 |
| 3.2. İstatistiksel Analiz.....                                                                                            | 27 |
| 4. BULGULAR.....                                                                                                          | 29 |
| 4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri .....                                                                               | 29 |
| 4.2. Anksiyete, Depresyon ve Kısa Hastalık Algısı Ölçek Skorlarının Değerlendirilmesi.....                                | 33 |
| 4.3. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ile Ölçek Skorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....     | 35 |
| 4.4. Tüm Hastalarda Ölçek Skorları ile Hastalık Aktivitesini Gösteren Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi ..... | 36 |
| 4.5. Aktif Hastalık Grubunda Hastalık Aktivite Parametreleri ile Ölçek Skorlarının Zamana Bağlı Değişimi .....            | 38 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                                                         | 40 |
| 6. SONUÇLAR.....                                                                                                          | 49 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                                                                                        | 51 |
| 8. EKLER.....                                                                                                             | 65 |
| 8.1. Anket Formları.....                                                                                                  | 65 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

| <u>Tablo No</u>                                                                                                                               | <u>Sayfa No</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Tablo 1. Sakroileitin evrelemesi.....                                                                                                         | 10              |
| Tablo 2. AS için modifiye New York tanı kriterleri.....                                                                                       | 12              |
| Tablo 3. Aksiyal SpA için ASAS tanı kriterleri.....                                                                                           | 12              |
| Tablo 4. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait genel veriler .....                                                                            | 29              |
| Tablo 5. Hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması .....                                                 | 30              |
| Tablo 6. Laboratuvar bulguları ve hastalık aktivite parametrelerinin incelenmesi.....                                                         | 30              |
| Tablo 7. Laboratuvar bulguları ve aktivite parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar .....                                            | 32              |
| Tablo 8. Ölçek skorları ile gruplar arasındaki farklılıklar .....                                                                             | 33              |
| Tablo 9. Hasta alt grupları arasında ölçek skorlarının karşılaştırılması.....                                                                 | 33              |
| Tablo 10. KHAÖ son soruya verilen yanıtların değerlendirilmesi .....                                                                          | 34              |
| Tablo 11. Ölçek skorları ile sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki.....                                                      | 36              |
| Tablo 12. Ölçek skorları ile sigara kullanımı ve ekstraartiküler tutulum arasındaki ilişki .....                                              | 36              |
| Tablo 13. Ölçek skorları ile hastalık aktivite göstergeleri arasındaki ilişki.....                                                            | 37              |
| Tablo 14. Aktif hastalık grubunda ölçek skorları ile ilgili parametreler arasındaki ilişki.....                                               | 37              |
| Tablo 15. Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farklılıklar .....                                          | 38              |
| Tablo 16. Tedaviye yanıt veren aktif hastaların 12. haftadaki ölçek skorları ile inaktif hastalık grubunun skorlarının karşılaştırılması..... | 39              |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Şekil No

### Sayfa No

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Tüm hastaların aldıkları tedavilerin incelenmesi .....                     | 31 |
| Şekil 2. Aktif ve inaktif dönemdeki hastalara verilen tedavilerin incelenmesi ..... | 32 |
| Şekil 3. Ölçek kesme puanlarına göre yüksek olanların dağılımı .....                | 35 |
| Şekil 4. Tedavi yanıtı olan hastaların aldığı tedaviler.....                        | 39 |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|                 |                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Anti-TNF</b> | : Anti-tümör Nekrozis Faktör                             |
| <b>AS</b>       | : Ankilozan Spondilit                                    |
| <b>ASAS</b>     | : Assessment in Spondylo Arthritis International Society |
| <b>ASDAS</b>    | : Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru            |
| <b>axSpA</b>    | : Aksiyal Spondiloartrit                                 |
| <b>BASDAI</b>   | : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi     |
| <b>BASFI</b>    | : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks            |
| <b>BECK-A</b>   | : Beck Anksiyete Ölçeği                                  |
| <b>BECK-D</b>   | : Beck Depresyon Ölçeği                                  |
| <b>BT</b>       | : Bilgisayarlı Tomografi                                 |
| <b>CRP</b>      | : C-Reaktif Protein                                      |
| <b>DISH</b>     | : Diffüz İdiopatik İskelet Hiperosteozi                  |
| <b>DMARD</b>    | : Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar        |
| <b>ER</b>       | : Endoplazmik Retikulum                                  |
| <b>ESH</b>      | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı                           |
| <b>EULAR</b>    | : European League Against Rheumatism                     |
| <b>HAD-A</b>    | : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Anksiyete        |
| <b>HAD-D</b>    | : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Depresyon        |
| <b>ICAM-1</b>   | : İntraselüler Adezyon Molekülü -1                       |
| <b>IFN-γ</b>    | : İnterferon-gamma                                       |
| <b>Ig</b>       | : İmmünglobulin                                          |
| <b>IL</b>       | : İnterlökin                                             |
| <b>IL-1ra</b>   | : İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti                      |
| <b>ILCs</b>     | : Doğal (Innate) Lenfoid Hücreler                        |
| <b>KHAÖ</b>     | : Kısa Hastalık Algısı Ölçeği                            |
| <b>MHC</b>      | : Major Histokompatibilite Kompleksi                     |
| <b>MRG</b>      | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                          |
| <b>NLO</b>      | : Nötrofil Lenfosit Oranı                                |
| <b>Nr-axSpA</b> | : Non-Radyografik Aksiyal Spondiloartrit                 |
| <b>NSAİİ</b>    | : Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar                    |

|                                |                                                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>PLO</b>                     | : Platelet Lenfosit Oranı                                      |
| <b>RA</b>                      | : Romatoid Artrit                                              |
| <b>RDW</b>                     | : Eritrosit Dağılım Genişliği                                  |
| <b>ROR<math>\gamma</math>t</b> | : Retinoic-Acid-Receptor-Reletad Orphan Nuclear Receptor Gamma |
| <b>SAA</b>                     | : Serum Amiloid A                                              |
| <b>SLE</b>                     | : Sistemik Lupus Eritematozus                                  |
| <b>SpA</b>                     | : Spondiloartropati                                            |
| <b>Th17</b>                    | : T helper 17                                                  |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekrozis Faktör Alfa                                   |
| <b>VAS</b>                     | : Vizüel Analog Skala                                          |
| <b>VEGF</b>                    | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü                           |

## ÖZET

### **Ankilozan Spondilit Tanılı Hastalarda Hastalık Aktivitesi ve Tedavi Yanıtı İle Hastalık Algısı, Anksiyete ve Depresyon Ölçeklerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi**

**Giriş ve Amaç:** Ankilozan spondilit (AS) özellikle aksiyal iskeleti etkileyen, ağrıya, anormal duruşa ve hareket bozukluklarına yol açan otoimmün bir hastalıktır. Semptomlar hastaların günlük yaşamlarını ve iş fonksiyonlarını etkilemektedir. AS ilişkili semptomlar ve fiziksel değişiklikler nedeniyle hastaların psikolojik işlevleri de AS'den etkilenmektedir. Dolayısıyla AS hastaları normal sağlıklı topluma göre başta anksiyete ve depresyon olmak üzere psikolojik bozukluklar açısından risk altındadır. Bu çalışmadaki amacımız depresyon, anksiyete ve hastalık algı ölçekleri kullanarak hastalardaki depresyon, anksiyete düzeylerinin ve hastalık algısının hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Mart - Ekim 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ankilozan spondilit tanılı 108 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Psikiyatrik tedavi alan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin Beck depresyon ve anksiyete ölçeği ile hastane anksiyete ve depresyon ölçeğini doldurmaları istendi. AS hasta grubunun BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP skorları hesaplandı ve hastaların kısa hastalık algısı ölçeğini de doldurmaları istendi. Hastalar BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif hastalık grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Aktif hastalığı olan hasta grubunda tedavi yanıtı ile anksiyete, depresyon ve hastalık algısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tedavileri düzenlenen bu hasta grubunun tedavinin 12. haftasında aktivite skorları yeniden hesaplandı ve ölçekleri yeniden doldurmaları istendi.

**Bulgular:** Hastaların % 61,1 (n=66)'i erkek, % 38,9 (n=42)'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 39,6 (min:20- maks:64) olup yaş ve cinsiyet yönünden kontrol grubu ile benzerdi. Tüm AS hastaları (n=108) ile kontrol grubunun ölçek skorları karşılaştırıldığında hasta grubunda olanların BECK-A (hasta: 15,8±11,4; kontrol: 10,0±6,9) ve BECK-D (hasta: 12,8±8,6; kontrol: 8,8±6,8) ölçek skorları sağlıklı kontrol grubunda olanlara göre daha yüksek bulundu. Aktif ve inaktif hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde aktif hasta grubunda olanlar, sağlıklı kontrol ve inaktif hasta grubunda yer alanların BECK-A, BECK-D, HAD-A ve HAD-D ölçek skorlarına göre anlamlı olarak daha yüksek skorlara sahipti. KHAÖ skoru da aktif hasta grubunda, inaktif hasta grubuna göre daha yüksek bulundu (p<0,001). VAS, BASFI, BASDAI ve ASDAS-CRP değerleri ile tüm ölçek skorları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Aktif hasta grubunda olanların CRP değeri ile BECK-A ve HAD-A değerleri arasında negatif yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı. Kadın hastalarda, erkek hastalara göre BECK-A, BECK-D ve HAD-A ölçek skorları daha yüksek bulundu. Eğitim durumuna göre HAD-A ve HAD-D ölçekleri arasında anlamlı farklılık gözlenmekle beraber yaş, HLA-B27 pozitifliği, hastalık süresi, sigara kullanımı, ekstraartiküler tutulum ile ölçek skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. 12. haftadaki değerlendirmede tedaviye cevap alınan aktif hasta grubundaki

hastaların ESH, CRP, VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP değerleri ve ölçek skorlarının, başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak gerilediği saptandı.

**Sonuç:** AS hastalarında anksiyete ve depresyon sıklığı normal toplumdan fazla olup hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Etkin tedavi uygulanan hastalarda AS tedavisi ile birlikte duygudurumda da iyileşme sağlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, anksiyete, depresyon, hastalık algısı, hastalık aktivitesi



## ABSTRACT

### **Evaluation of the Relationship between Disease Activity and Treatment Response and Disease Perception, Anxiety and Depression Scales in Patients Diagnosed with Ankylosing Spondylitis**

**Background and Aim:** Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune disease that primarily affects the axial skeleton; which leads to pain, abnormal posture, and movement disorders. Symptoms of AS affect patient's functions and activities of daily living, as well as ability to work. Because of symptoms and the changes in physical appearance associated with AS, patients' psychological functions are also influenced by AS. Therefore, AS patients have a higher risk of psychological disorders, especially anxiety and depression, compared to the normal population. Our aim in this study is to evaluate the relationship between depression-anxiety level and disease perception in AS patients with disease activity and treatment response by using depression, anxiety and illness perception scales.

**Material and Method:** The study included 108 AS patients who applied to the Çukurova University Rheumatology Department between March and October 2022 and 40 healthy volunteers. Persons who receiving psychiatric treatment were not included in the study. The patients were divided into 2 groups as active and inactive disease groups according to their BASDAI score. All participants were asked to complete Beck's depression and anxiety scale and hospital anxiety and depression scale. In addition, BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP scores were calculated in the AS patient group and they were asked to complete brief illness perception questionnaire. In order to evaluate the relationship between treatment response and anxiety, depression and disease perception in the patient group with active disease, the activity scores of the newly treated patients were recalculated at the 12th week of treatment and they were asked to complete the scales.

**Results:** In our study; 61.1% (n=66) of the patients were male and 38.9% (n=42) were female. The mean age of the patients was 39.6 (min: 20- max: 64) and they were similar to the control group in terms of age and gender. When the scale scores of all AS patients (n=108) and the control group were compared, BECK-A (patient:  $15.8 \pm 11.4$ ; control:  $10.0 \pm 6.9$ ) and BECK-D (patient:  $12.8 \pm 8.6$ ; control:  $8.8 \pm 6.8$ ) scale scores were found significantly higher in the AS group. When the active and inactive patients were evaluated separately, it was determined that the patients in the active patient group had significantly higher BECK-A, BECK-D, HAD-A and HAD-D scale scores than the healthy control and inactive patient groups. The brief illness perception scale score was also higher in the active patient group than in the inactive patient group ( $p < 0.001$ ). It was determined that there was a positive correlation between VAS, BASFI, BASDAI and ASDAS-CRP values and all scale scores. There was a moderate negative correlation between the CRP value and BECK-A and HAD-A values in the active patient group. BECK-A, BECK-D and HAD-A scale scores were found to be higher in female patients than in male patients. A significant difference was observed between HAD-A and HAD-D scales according to education level. however, there was no

statistically significant correlation with age, HLA-B27 positivity, disease duration, smoking, extra-articular involvement. In the evaluation at the 12th week, ESR, CRP, VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP values and scale scores of the patients who responded to treatment were more significantly regressed than their baseline values.

**Conclusion:** The frequency of anxiety and depression in AS patients was higher than the normal population and correlated with disease activity. In patients who receive effective treatment, psychological status is also improved with AS treatment.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, anxiety, depression, disease perception, disease activity



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit; aksiyal iskelet ve sakroiliak eklem tutulumu ile karakterize, şiddetli kronik ağrılara neden olan, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. AS, SpA grubu hastalıkların prototipi olup prevalansı % 0,1 ile % 1,4 arasında değişmektedir. Hastalarda görülen ana bulgular; inflamatuvar sırt ağrısı, sabah tutukluğu, yorgunluk, entezit ve ekstraartiküler belirtilerdir. Tipik olarak 20'li yaşların ortalarında ve daha yaygın olarak erkeklerde görülür. Hastalığın ilerleyici doğası nedeniyle fiziksel işlevler olumsuz etkilenir, hastaların mesleki kapasitelerinin ve yaşam kalitelerinin bozulmasına yol açar.

AS etkin tedavi edilmediği durumda hareket kısıtlılığı ve fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanan bir hastalık olup ömür boyu yakın takip ve tedavi gerektirmektedir. Dolayısıyla fiziksel ve zihinsel sağlıkta önemli morbiditelere neden olmaktadır. Çeşitli araştırmalarda ankilozan spondilitli kronik kas-iskelet ağrısı olan hastalarda, özellikle depresyon ve anksiyete ilişkili problemlerle karakterize olan, psikolojik problemlerin yaygın olduğu gösterilmiştir. AS hastalarında depresyon prevalansı yapılan çalışmalarda % 3 ile % 66 arasında değişmektedir.<sup>1</sup> Romatizmal hastalıkları olan hastalarda daha sonra psikiyatrik bozukluklar nedeniyle hastaneye yatış riskini analiz etmek için tasarlanmış 31 yıllık izlem içeren bir çalışmada, AS hastalarının psikiyatrik hastalık riskinin RA hastalarından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre AS'li hastalar duygudurum ve anksiyete bozuklukları açısından yüksek risk altındadır.<sup>2</sup> Depresif semptomları olan AS hastaları artan hastalık aktivitesi, azalan işlevsellik, uyku bozuklukları ve yüksek tıbbi maliyetler gibi uzun vadeli olumsuz sonuçlara sahip olabilmektedir. Bu nedenle EULAR kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanların diğer komorbiditelerin yanında depresyon için de değerlendirilmesini önermektedir.<sup>3</sup> Hastalık aktivite düzeyi ile psikolojik problemlerin ilişkisi de araştırmalara konu olmuştur.

İmmün sistem aktivitesinde ve inflamatuvar biyobelirteçlerde artış ile depresyon arasındaki ilişkiyi kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır.<sup>4-6</sup> AS'de nedeni tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalık olup bu hastalarda görülen depresyon sistemik inflamasyon ve AS'nin proinflamatuvar sitokin ortamı ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle kronik inflamatuvar artritli olan hastalarda anti-inflamatuvar tedavilerin depresif

semptomları da azaltacağı öngörülmektedir. Anti-TNF tedavisi verilen AS hastalarında yapılan araştırmalarda hem AS semptomlarının hem de ilişkili olan depresyonun iyileştiğinin gösterilmiş olması bunu desteklemektedir.

Bu çalışmanın amacı ankilozan spondilit tanılı hasta grubunda sık görülen depresyon ve anksiyete belirtilerinin normal sağlıklı topluma kıyasla sıklığını belirlemek, depresyon ve anksiyete ölçek puanları ile AS aktivasyon indeksleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve tedavi yanıtı ile ilişkisini ortaya koymaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ankilozan Spondilit

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Spondiloartropati grubu hastalıkların yaygın görülen bir alt grubu olan ankilozan spondilit (AS), özellikle omurga eklemlerini, sakroiliak eklemleri ve tendonlar gibi ilişkili dokuları da etkileyen kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır.<sup>7</sup> Genellikle yaşamın 3. dekadında ortaya çıkar ve nadiren 45 yaşından sonra görülebilir.<sup>8</sup> Azalan mobilite ve aksiyal deformite gibi fonksiyonel bozukluklarla karakterize olup hastaların yaşam kalitesinde azalmaya yol açar. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlık ve epigenetik modifikasyonların AS patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Ankilozan spondilit Yunanca kökenli, eğilmiş anlamına gelen ‘*ankylos*’ ve omurga anlamına gelen ‘*spōndylos*’ sözcüklerinden oluşmaktadır. Mısır mumyaları üzerinde yapılan paleopatolojik çalışmalarda AS’nin antik çağlardan beri insanlığı etkilediği anlaşılmaktadır. Bununla beraber ilk tarihsel tanımı 1559 yılında Realdo Colombo’nun ‘*De Re Anatomica*’ adlı kitabında AS’ye özgü anormalliklere sahip iki insan iskeleti üzerinde yapılmıştır. 1693’te Colombo’dan 100 yıldan fazla bir süre sonra İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor belirgin eğriliği olan omurgaya sahip bir insan iskeletini tanımlamıştır. AS’nin klasik tanımı ise 1800’lerin geç döneminde yapılmıştır ve 1930’larda radyografik açıklamaların eklenmesiyle geliştirilmiştir. 1893’te Wladimir von Bechterew Rusya’da, 1897’de Adolph Strümpell Almanya’da, 1898’de Pierre Marie Fransa’da AS olgu tanımları yapmışlardır. Sakroileit dahil erken hastalık belirtileri ile ileri hastalıkta sindesmofitler 1930’larda Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından tanımlanmıştır.<sup>10</sup> II. Dünya Savaşı’ndan sonra ankilozan spondilitin kalıtsal doğasının kurulması ve geniş hasta gruplarının tanımlanması 1960’larda tanı kriterlerinin belirlenmesine yol açmıştır. Bu kriterlerde eklemlerde ağrı, sertlik; servikal, torasik ve lomber vertebralarda hareket kısıtlılığı ile radyografide sakroileit varlığı vurgulanmıştır. 1973’te HLA-B27 ile güçlü ilişkisinin belirlenmesi ile genetik yatkınlık da doğrulanmıştır. 1961’de Roma kriterleri, 1966’da New York AS tanı kriterleri, 1984’te modifiye New York kriterleri belirlenmiştir. Radyolojik kanıtın

gelişmesinin yıllar alabileceği düşünülerek 2009'da ASAS tarafından AS ve non-radyografik ax-SpA'yı içeren aksiyal spondiloartropati için erken tanıyı kolaylaştıran ayrı kriterler önerilmiştir.<sup>11</sup>

### 2.1.2. Epidemiyoloji

AS özellikle gençleri etkileyen bir hastalıktır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır.<sup>12</sup> Son çalışmalarda AS prevalansının coğrafi bölgeye, çalışılan popülasyona, tespit yöntemlerine de bağlı olmakla birlikte 10.000'de 9 ile 30 arasında olduğu gösterilmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada AS prevalansı HLA-B27 sıklığı da daha yüksek olan İlk Milletlerde (Kanada Kızılderelilerinde) 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Sistematik bir inceleme ve meta-analizde SpA prevalansı Güneydoğu Asya'da % 0,20 ile Kuzey Kutup topluluklarında % 1,61 arasında değişmektedir. AS prevalansı ise Sahra Altı Afrika'da % 0,02 iken Kuzey Kutup topluluklarında % 0,35 olarak değerlendirilmiştir. Bulgulardaki heterojenlik çalışma grubunun ortalama yaşı, kadın oranı, coğrafi bölge, veri toplama yılı, vaka bulma ve vaka tespiti (metodolojik özellikler) ile ilişkilendirilmiştir.<sup>13</sup> Avrupa verilerine göre AS prevalansı ise % 0,1 ile % 1,4 arasındadır.<sup>14</sup>

Türkiye'de yapılan bir çalışmada SpA prevalansı % 1,09, AS prevalansı ise % 0,49 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> Edirne'nin Havsa ilçesinde yapılan bir çalışmada ise AS prevalansı erkeklerde % 0,18 kadınlarda % 0,06 ve tüm çalışma popülasyonunda % 0,12 olarak belirlenmiştir ki bu değer Avrupa ülkeleri için belirlenen aralıktadır.<sup>16</sup> 1436 kişilik 20-22 yaş aralığındaki erkek grubunda yapılan bir diğer çalışmada ise prevalans % 0,14 olarak bulunmuştur.<sup>17</sup>

AS'nin ve bir bütün olarak SpA grubu hastalıkların insidansı HLA-B27 prevalansı ile doğrudan ilişkilidir.<sup>14</sup> HLA-27 prevalansı ve HLA-B27 ile AS birlikteliği ırksal ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Kuzey Avrupa toplumlarında AS hastalarında HLA-B27 sıklığı % 90 iken Sahra Altı Afrika'da genel toplumda oldukça nadirdir ve AS'li hastalarda yalnızca % 6 oranında bulunmuştur.<sup>18</sup> Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise AS hastalarında HLA-B27 sıklığı % 70 olarak belirlenmiştir.<sup>19</sup>

### 2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Otoimmün bir hastalık olan AS, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu karmaşık yollarla gelişir. Geçtiğimiz yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen halen belirsizliğini korumaktadır.<sup>7</sup>

AS yaygın olarak kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilir ve gelişme riski % 90'ın üzerinde HLA-B27'ye atfedilmektedir.<sup>12</sup> HLA-B27 sınıf 1 major histokompatibilite kompleks (MHC) allelidir ve AS ile arasındaki yakın ilişki ilk olarak 1973 yılında rapor edilmiştir.<sup>20</sup> HLA-B27'nin AS hastalarında tanımlanan yüzden fazla allelik varyantı mevcuttur (HLA-B2701 ile HLA-B27106); B27\*05 ve B27\*02 Avrupa toplumlarında B27\*04 ise Asya'da baskındır.<sup>21</sup> Patogenezdeki rolü tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda farklı hipotezler mevcuttur: ilki HLA-B27'nin antijenik peptitlerin sitotoksik T hücrelerine sunulmasındaki doğal immunolojik işlevine dayanır (artritogenik hipotez). B27 yanlış katlanma hipotezine göre ise endoplazmik retikulum içerisinde B27'nin yanlış katlanması ER stresine, katlanmamış protein yanıtına veya otofajiye neden olur bu da spondiloartropati gelişimini teşvik ettiği varsayılan değişikliklere yol açar (IL-23 salınımı gibi). Son olarak hücre yüzeyinde B27 serbest ağır zincir ifadesi ve immün tanıma hipotezine göre ise dimerler de dahil olmak üzere B27 serbest ağır zincirleri hücre yüzeyinde eksprese edilir ve burada KIR (killer immunglobulin-like reseptors) ve/veya lökosit immunglobulin benzeri reseptörler taşıyan hücreler tarafından tanınarak inflamasyonu tetikler.<sup>22</sup> AS ile ilişkili olduğu gösterilen diğer genler ise ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1)'i kodlayan kromozom 5q15'teki ve IL23R kodlayan kromozom 1p31.3'teki genlerdir.<sup>7</sup>

Ruminococcaceae, Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae ve Porphyromonadaceae dahil birkaç enterik bakteri ailesi insanlarda AS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>7</sup> Enterobakteriler içerisinde en çok dikkat çeken Klebsiella olmuştur. Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında AS'li hastalarda dışkıda Klebsiella antijeni, Klebsiella'ya karşı gelişen serum IgG ve IgA antikorları önemli ölçüde daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur ve bu da K.pneumoniae'nin AS'nin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak doğrulama için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>23</sup>

Aktif sigara kullanımı da AS için risk faktörüdür ve AS hastalarında hastalık aktivite düzeyi ile bağlantılıdır. Sigaranın bilinen proinflamatuvar ve prooksidatif etkileri

göz önüne alındığında genetik olarak yatkın bir bireyde hastalık başlangıcına ve nr-axSpA'nın AS'ye evrimine katkıda bulunması şaşırtıcı olmayacaktır.<sup>24</sup>

AS patogeneğinde otoimmün ve otoinflamatuar mekanizmaların etkili olduğu bilinmekte olup doğal lenfoid hücrelerin(ILCs) AS patogeneğinde belirgin önemi vardır. ILCs 3 gruba ayrılmış olup ILC1'ler Th1 sitokinleri üretir (INF-γ ve TNF gibi), ILC2'ler ise Th2 sitokinleri üretir ve ILC3 ise transkripsiyonel faktör RORγt ile karakterizedir. RORγt ayrıca T hücrelerinde IL-17 ve IL-22 ekspresyonunu da etkiler. ILC1'lerin en yaygın tipi NK hücreleri olup AS'li hastalardan alınan ileal biyopsilerde sayıları artmıştır. IL-17 ve IL-22 üreten ILC3 hücreleri AS hastalarının barsaklarında, periferik kanında, sinoviyal sıvılarında ve kemik iliğinde; psöriazis hastalarında ise deride artmıştır.<sup>25</sup> Barsakta ve periferik kandaki ILC3 sayısı TNF-α inhibitör tedavisi ile azalmaktadır. Sonuç olarak aksiyal SpA/AS gelişiminde hem TNF hem IL-17 sekresyonu önemli yer tutmaktadır. Bu sitokinler doğal ve adaptif immün sistem hücreleri tarafından salgılanmaktadır.<sup>26,27</sup>

#### **2.1.4. Patofizyoloji**

SpA grubu hastalıkların patofizyolojisini anlamak için etkilenen yapıların anatomisini ayrıntılı bilmek gerekir. AS'de inflamasyon ilk olarak sakroiliak eklemden meydana gelir ancak bitişik vertebraları, intervertebral diskleri, entezis bölgelerini ve periferik eklem sinoviyumlarını da içerebilir.<sup>28</sup> AS'de eklemlerde sinovit, pannus oluşumu, entezit, mikroid kemik iliği, eklem içi fibröz iplikler, yeni kemik oluşumu ve kemik ankilozu gibi patolojik değışikliklerin tümü meydana gelebilir.<sup>29</sup> Hastalığın ileri aşamalarında vertebral kolonun etkilenmesiyle oluşan spinal inflamasyon yeni kemik büyümesi, sindesmofit oluşumu ve omurların ankilozuna yol açar. Vertebralar arasında sindesmofitlerin köprüleşmesi AS için karakteristiktir ve ilerlemiş vakalarda vertebral kolonun tam füzyonuyla 'bambu kamışı' görüntüsü oluşur.<sup>30</sup>

Ekstraartiküler patolojik özellikler oftalmik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal sistemleri içerir. SpA'lı hastaların 2/3'ünde iliokolonoskopi ile subklinik makroskopik veya mikroskopik lezyonlar belirlenmiştir. Bu lezyonların histolojik görünümü akut veya kronik inflamasyon şeklinde tanımlanmıştır. Akut tip, akut bakteriyel enterokolite benzerken kronik inflamasyon tipi kronik iliokolite benzer ve çoğu zaman Crohn hastalığından ayırt edilemez.<sup>31</sup>

### 2.1.5. Klinik Özellikler

AS, ağırlıklı olarak omurgayı etkileyen, hastaların şiddetli ağrı ve tutukluk yaşamasına neden olan kronik inflamatuvar bir artrittir. AS'nin ilk semptomları genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar.<sup>10</sup> Olağan başlangıç semptomu, tipik olarak 45 yaşında önce ve sinsi başlayan, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğunun eşlik ettiği, egzersiz ile azalan ve 3 aydan uzun süre devam eden inflamatuvar karakterdeki bel ağrısıdır. Bel ağrısı tipik olarak sakroiliak bölge veya gluteal bölge üzerindeki ağrıyı içerir. Ağrı uykuyu etkileyebilir ve hareketsizlik dönemlerinden sonra daha kötüdür. Torasik omurga ve kostovertebral eklemler ile kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entezopati oluşumu sonucunda hastalar bazen plöretik olarak nitelendirilen göğüs ağrısı tarifleyebilirler. Tipik olarak aksiyal iskeleti etkiliyor olsa da periferik eklemleri, entezis bölgelerini, göz, barsak, böbrek gibi eklem dışı bölgeleri de etkileyebilir. Omuz, kalça ve diz eklemlerinin de AS'nin sık tutulum alanlarından olduğu bilinmektedir. İliak krest, iskial tüberositas, femoral trokanterler, humerus epikondilleri, kalkaneus da entezit için tipik bölgelerdir.<sup>32</sup> Klinik muayenede öne lomber fleksiyon ölçümü, lateral lomber fleksiyon, göğüs ekspansiyonu ve sakroiliak eklemlerde hassasiyet ve kompresyon ile ağrı kontrol edilmelidir. Ayrıca hastalar ekstraartiküler bulgular açısından da değerlendirilmelidir. AS'li hastalarda % 65'e varan oranda bildirilen bir klinik semptom olan yorgunluk da önemli bir morbidite nedenidir.<sup>33</sup>

#### i. Oküler Tutulum

Akut anterior üveit, üveitlerin en sık görülen tipidir ve farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalara göre % 40 ile % 82 oranında HLA-B27 ilişkilidir. HLA-B27 pozitif olan ön üveitli vakaların yaklaşık yarısında altta yatan bir SpA tespit edilebilmektedir.<sup>34</sup> AS'nin en sık görülen ekstraartiküler manifestasyonu akut anterior üveittir ve hastaların yaklaşık % 40'ında hastalık seyri sırasında ani başlangıçlı, tek taraflı akut anterior üveit meydana gelir.<sup>35</sup> Klinik olarak ani başlangıçlı ağrı, fotofobi, kızarıklık ve bulanık görme ile belirti verir. Fotofobi, ön kamara hücre iltihabı ile ilişkili olan ve ağrının da sebebi olan siliyer kas spazmlarından kaynaklanır.<sup>36</sup>

## **ii. İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

İBH prevalansı psöriazis, psöriatik artrit ve AS hastalarında normal sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir.<sup>37</sup> Ankilozan spondilitli hastalarda aşikar inflamatuvar barsak hastalığı prevalansının % 1 ile % 4 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca AS'li hastaların % 40 - 60'ında da subklinik barsak iltihabı tespit edilmiştir.<sup>38,39</sup> Bu hastaların % 5 - 20'sinde 5 yıl içerisinde Crohn hastalığı gelişebileceği gösterilmiştir. AxSpA'da görülen mikroskopik barsak iltihabı genç yaş, erkek cinsiyet, erken başlangıçlı hastalık ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>40</sup>

## **iii. Böbrek Tutulumu**

Renal tutulum AS'nin nadir bir komplikasyonu değildir ve prognoz böbrek patolojisine göre değişir. AS ilişkili böbrek bozukluklarının sıklığının % 10 ile % 35 arasında olduğu bildirilmiştir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri, IgA nefropatisi, glomerülonefrit ve amiloidoz AS'de görülen renal patolojilerdir.<sup>41</sup> AS'li hastaların mortalite nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada uzun süreli takipte ölüm nedeninin % 12 oranında amiloidoz olduğu tespit edilmiştir.<sup>42</sup> AS'li hastalarda renal komplikasyonların değerlendirildiği bir çalışmada amiloidoz sıklığı % 3,8 olarak belirlenmiştir.<sup>43</sup> Avrupa'da AS'li hastalarda subklinik amiloidoz prevalansı ise % 7 olarak bildirilmiştir.<sup>44</sup> Serum ürik asit ve IgA seviyeleri AS'de böbrek tutulumunun öngörülebilmesi için kullanılabilir.<sup>41</sup>

## **iv. Akciğer Tutulumu**

Ankilozan spondilitli hastalarda plöropulmoner hastalık varlığı ilk olarak 1941'de Dunham ve Kautz, 1949'da Hamilton tarafından tanımlanmıştır. AS göğüs duvarının hareket kısıtlılığı ve üst loblarda fibrokistik hastalık gibi özgün pulmoner manifestasyonlarla ilişkilidir. Kostovertebral eklemlerin füzyonu, torasik vertebranın veya göğüs duvarının ankilozu ile restriktif akciğer hastalığı gelişebilir. Plöropulmoner tutulumun araştırıldığı bir çalışmada AS'li hastaların % 1,3'ünde tutulum saptanmıştır, en sık görülen anormallik ise üst lob fibrobüllöz lezyonlardır. Apikal fibrobüllöz lezyonlar spontan pnömotoraks riskini artırabilmektedir. Daha az görülen krikoaritenoid

eklem hastalığı ise ses kısıklığı, boğaz ağrısı veya şiddetli ise üst hava yolu obstrüksiyonu şeklinde bulgu verebilir.<sup>45,46</sup>

#### **v. Kardiyak Tutulum**

AS'li hastaların % 2 - 10'unda kardiyak tutulum olduğu tahmin edilmektedir. İletim anormallikleri en sık gözlenen klinik belirtidir. Birinci derece atriyoventriküler blok prevalansı, AS hastalarında hastalık aktivitesinin süresiyle de ilişkili olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>47</sup> Kardiyovasküler komplikasyonların çoğu ise aortit ve aort yetmezliği nedeniyle oluşur.<sup>48</sup> AS'nin ayrıca kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>47</sup>

#### **vi. Nörolojik Komplikasyonlar**

AS'de nörolojik komplikasyonlar nadir olarak rapor edilmiştir fakat tanımlanmış ciddi komplikasyonlar mevcuttur. Bu komplikasyonlar arasında kauda equina sendromu, spinal kord basısı, tek kök lezyonları, atlantoaksiyal subluksasyon bulunmaktadır.<sup>49</sup> Servikal vertebra tutulumu, atlantodental ossifikasyon ve ankiloz özellikle uzun hastalık süresi olan hastalarda daha şiddetlidir.<sup>50</sup> Özellikle servikal bölgede olmak üzere, servikotorasik ve torakolomber bölgelerde fraktür meydana gelebilir. Fraktürler unstabildir ve spinal kord hasarına, ciddi morbiditelere sebep olabilir.<sup>30</sup>

#### **vii. Osteoporoz**

50 yaşından büyük ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan, şiddetli ve uzun süreli hastalığa sahip AS hastalarında ankiloz ve immobiliteye sekonder osteoporoz sıklıkla gelişmektedir. Osteoporoz prevalansı % 21 - 25 arasındadır ve AS'li hastaların yaklaşık % 10'unda vertebra fraktürleri görülür. AS hastalarında BMD (kemik mineral yoğunluğu) ligamentöz kalsifikasyonlar, vertebral marjinler ve sindesmofit oluşumu nedeniyle yanlış yüksek bulunabilir.<sup>51,52</sup>

#### **2.1.6. Laboratuvar**

AS'de spesifik tanısal laboratuvar bulgusu yoktur. Akut faz reaktanları CRP ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) AS ile ilişkili olduğu bilinmektedir ancak klinik

olarak hastalık aktivitesi ile ilişkisi net olarak kanıtlanmamıştır.<sup>53</sup> Hastaların yaklaşık % 40'ında aktif hastalığa rağmen CRP ve ESH seviyeleri yükseklik göstermez. Periferik eklem tutulumu ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi ekstraartiküler hastalığı olanlarda ise sadece aksiyal hastalığı olanlara göre CRP ve ESH seviyelerinin yüksek saptanması daha olasıdır.<sup>54</sup> CRP ve ESH dışında SAA, IL-17, IL-23 gibi inflamatuvar belirteçlerin AS'de hastalık aktivitesi ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>53,55</sup> Hafif bir normokrom normositer anemi görülebilir.<sup>56</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda trombosit, nötrofil, lenfosit sayıları, RDW, PLO ve NLO gibi tam kan sayımı parametreleri de sistemik inflamatuvar koşulları değerlendirmede yararlı bulunmuştur.<sup>57</sup> NLO, tam kan sayımındaki mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanır, uygulanabilirliği kolay, maliyeti düşüktür ve inflamasyonla iyi korelasyon gösterir. Akut inflamasyonu yansıtan nötrofil artışı ve fizyolojik stresi yansıtan lenfositlerin azalması sonucunda aktif hastalığı olanlarda NLO artış göstermektedir.<sup>53</sup> Ayrıca matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3), IL-6, VEGF ve kırık döngüsünde yer alan moleküller gibi birkaç serum biyobelirtecinin de AS'de anti-TNF tedaviden etkilendiği bildirilmiştir.<sup>58</sup> Romatoid faktör karakteristik olarak negatiftir. HLA-B27'nin ise AS ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir.

### 2.1.7. Radyolojik Bulgular

Aksiyal spondiloartritlerin erken ve doğru tanısında görüntüleme oldukça önemlidir. AS'de omurgadaki yapısal ve kronik değişikliklerin değerlendirilmesi için konvansiyonel radyografiler altın standart kabul edilir.<sup>59</sup> MRG ise özellikle konvansiyonel radyografilerin normal olabileceği erken evre hastalıkta sakroileiti saptamak için daha üstündür ve bu da AS'nin erken teşhisini kolaylaştırmada oldukça önemlidir. Bilateral evre 2 veya tek taraflı evre 3 ve üzeri radyolojik sakroileit AS için modifiye New York tanı kriterleri arasındadır.<sup>30</sup>

**Tablo 1. Sakroileitin evrelemesi**

| Evre | Radyolojik Bulgu                                                      |
|------|-----------------------------------------------------------------------|
| 0    | Normal grafi                                                          |
| 1    | Şüpheli değişiklikler (eklem yüzeylerinde bir miktar dejenerasyon)    |
| 2    | Minimal anormallik, eklem kenarlarında hafif skleroz, minimal erozyon |
| 3    | Eklem aralığında daralma, erozyon, skleroz veya kısmi ankiloz         |
| 4    | Ankiloz, eklem aralıklarında tam füzyon                               |

AS'deki tipik spinal değişiklikler spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme sonucu oluşan sindesmofitlerdir. Ancak sindesmofitleri, klinik ve radyografik olarak AS'yi taklit edebilen, DISH ve diğer dejeneratif omurga hastalıklarındaki spondilofitlerden ayırt etmek zor olabilir. DISH hastaları genellikle geç-orta yaşta hastalık başlangıcı ve sakroileitin yokluğu ile ayırt edilebilir.<sup>60</sup> AS'de bilateral ve simetrik sindesmofitler ile 'bambu kamışı' görünümü oluşur. Erken dönemde lateral lomber omurga grafilerinde görülen kemik rezorpsiyonu ve reaktif skleroz ile ilişkili olan ve vertebral cisimlerin anterosuperior ile anteroinferior köşelerinde görülen lezyonlar 'Romanus lezyonu' veya 'parlayan köşeler' olarak adlandırılmaktadır.<sup>30</sup> Andersson lezyonları da 1937'de tanımlanan lokalize vertebral ve diskovertebral lezyonlardır, prevalansı % 1,5 ile % 28 arasında değişmektedir. Andersson lezyonları dekonstrüktif vertebral lezyonlar, spondilodiskit, steril diskit gibi isimlerle de bilinir.<sup>61</sup>

Ultrasonografi, spondiloartritli hastalarda aspirasyon veya steroid enjeksiyonu gibi tedavilerde yarar sağladığı gibi entezit ve bursitin tespiti için de kullanılabilir.<sup>62</sup> Sakroiliak eklemlerdeki yapısal hasarın tespiti için BT altın standart olarak kabul edilse de konvansiyonel radyografi ve MRG genellikle kapsamlı bir yapısal değerlendirme sağlamaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri ile kesin sonuç alınamayan hastalarda eklemlerin düşük doz BT ile değerlendirilmesi düşünülebilir.<sup>63</sup>

#### **2.1.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Erken ve doğru tanı koymak ve etkili müdahale, AS'de hastalığın olası yıkıcı etkilerini azaltmak için çok önemlidir. Çeşitli çalışmalarda 5-10 yıl olduğu bildirilen ilk semptomların ortaya çıkışı ile kesin tanı arasındaki süreyi kısaltmak AS tanısında hedeflenmektedir. Erken tanı gereksiz tanı prosedürlerinin uygulanmasını ve uygunsuz tedavileri önler. Hastalığın erken dönemindeki hastalar da en az kliniği ilerlemiş hastalar kadar ağrı ve hastalık aktivitesine sahiptir ve erken tanı konulduğunda ilk basamak olan NSAİİ'ler ile tedavi başlanır. Böylece geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için anti-TNF ilaçların erken kullanımı hastalık seyri için daha iyi etkiler sağlar.<sup>64</sup> İlk olarak 1961'de geliştirilmiş olan Roma kriterleri AS sınıflandırılması için kullanılmış olan bir dizi kriterden oluşmaktadır. Sonraki değerlendirmelerde bunlar içerisinde yer alan 2 kriter olan göğüs ağrısı ve üveit

çıkarılmıştır. Böylece 1966'daki New York sınıflama kriterleri ortaya çıkmıştır. 1977 yılına gelindiğinde ise Calin ve arkadaşları tarafından inflamatuvar bel ağrısını diğer kronik sırt ağrısı nedenlerinden ayırt etmeye yardımcı olmak için kriterler önerilmiştir. Son olarak 1984 yılında AS tanısı için modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur.<sup>65</sup>

**Tablo 2. AS için modifiye New York tanı kriterleri**

| <b>Klinik Kriterler</b>                                                   | <b>Radyolojik Kriterler</b>               |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| En az 3 ay süren egzersiz ile düzelen, istirahat ile azalmayan bel ağrısı | Bilateral 2. - 4. derece arası sakroileit |
| Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planda kısıtlanması      | Unilateral 3. veya 4. derece sakroileit   |
| Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cins için normal değerlere göre azalması     |                                           |

En az bir radyolojik ve bir klinik kriter varlığı AS için kesin tanı koydurucudur. Ancak son yıllarda AS tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki inflamatuvar bel ağrısının başlangıcından radyografik olarak sakroileitin ortaya çıkmasına kadar geçen süre yıllar alabilir.<sup>66</sup> Bu nedenle ASAS, aksiyal ve periferik SpA için tanı kriterlerini daha da geliştirmiştir. Aksiyal spondiloartrit terimi hem direk radyografik olarak sakroiliak eklemlerde yapısal hasarın gösterilemediği non-radyografik aksiyal spondiloartriti (nr-axSpA) hem de radyografik olarak erozyon, skleroz gibi hasarın gösterilebildiği ankilozan spondiliti kapsamaktadır.<sup>67</sup>

**Tablo 3. Aksiyal SpA için ASAS tanı kriterleri**

| <b>Görüntülemelerde sakroileit ve <math>\geq 1</math> klinik SpA bulgusu olanlar veya HLA-B27 pozitifliği ve <math>\geq 2</math> klinik SpA bulgusu olanlar</b> |                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Görüntülemelerde Sakroileit</b>                                                                                                                              | <b>SpA Bulguları</b>                                                                                                                                             |
| MR'da aktif (akut) inflamasyon (SpA ilişkili sakroileit için oldukça fikir verici)                                                                              | İnflamatuvar bel ağrısı<br>Artrit<br>Entezit<br>Üveit<br>Daktilit                                                                                                |
| Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit                                                                                                | Psöriazis<br>İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn veya ülseratif kolit)<br>NSAİİ'lere iyi yanıt<br>SpA için aile öyküsü<br>HLA-B27 pozitifliği<br>CRP yüksekliği |

Ayrımcı tanıda sakroileit yapan diğer nedenler düşünülmelidir. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, tüberküloz,

bruselloz, piyojenik etkenler, DISH, SAPHO sendromu, parapleji, hiperparatiroidi, sarkoidoz, maligniteler ve okronozis ayırıcı tanıda yer alır.<sup>68,69</sup>

### **2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Ankilozan spondilitte hastalık yönetiminde amaç ağrıyı azaltmak, fiziksel işlevi iyileştirmek ve hastalık aktivitesini kontrol altına almaktır. Klinik pratikte hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI, BASFI, ASDAS gibi indeksler yaygın olarak kullanılmaktadır.

#### **i. BASDAI VE BASFI**

Hastalığın heterojenliği nedeniyle izlem çok çeşitli değerlendirmeleri içermelidir. Hastalar tarafından bildirilen ölçütlerin kullanımı hekimlerin hastanın genel hastalık aktivite düzeyini anlamasında önemli yer tutar. BASDAI; yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrıları, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğunun değerlendirilmesi için 6 adet 10 cm'lik vizüel analog skaladan (VAS) oluşur. 0 puan semptom yok anlamına gelir, 10 puan ise çok şiddetli semptom varlığını gösterir. Hastalardan semptomlarına 0 ile 10 arasında puan vermesi istenir. BASDAI skorunun 4 ve üzerinde olması aktif hastalık olarak kabul edilir, biyolojik tedavi başlatılmasının değerlendirilmesi için önemlidir ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır.<sup>70</sup>

BASFI skorunda ise aynı şekilde VAS kullanılan 10 madde yer alır ve hastaların işlevsel yeteneklerine, günlük yaşamda işlerinde ne kadar iyi olduklarına ilişkin algıları değerlendirilir. ASAS, klinikte hasta izlemi için BASDAI ve BASFI, global hasta değerlendirme, ağrı ve yorgunluk gibi parametreleri içeren 'çekirdek set' olarak adlandırılan kriterlerin kullanımını önermektedir.<sup>71</sup> Her iki aktivite değerlendirme indeksinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve indeksler AS'li hastalarda geçerli ve güvenli bulunmuştur.<sup>72,73</sup>

#### **ii. ASDAS**

Akut faz reaktanları da artık axSpA'lı hastaların izleminde önemli yer tutmaktadır. ASDAS, nispeten yeni bir hastalık aktivite skorudur. Hasta tarafından bildirilen sonuçlar ile CRP veya ESH tek bir indekste birleştirilmektedir. ASDAS geliştirilmeden önce tanımlanmış olan ASAS çekirdek setine dahil edilmemiş olsa da

hastalık aktivitesini değerlendirmek için önemli bir ölçüttür. Global hasta değerlendirmesi, sırt ağrısı, sabah tutukluğunun süresi, periferik eklemlerdeki ağrı ve şişlik düzeyi ile CRP veya ESH birlikte değerlendirilerek skor hesaplanmaktadır.<sup>74</sup> Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan sınır değerler şu şekildedir: 1,3 inaktif hastalık ile düşük hastalık aktivitesini, 2,1 düşük ile yüksek aktivite düzeyini, 3,5 ise yüksek hastalık aktivitesi ile çok yüksek hastalık aktivitesini birbirinden ayıran sınır değerlerdir.<sup>75</sup>

### **2.1.10. Tedavi**

Ankilozan spondilit tedavisinde ana hedefler hasta eğitimi, ağrı ve sertliği gidermek, postür ve hareketi düzeltmektir. Bu hedeflere ulaşmak için kapsamlı bir terapötik yaklaşım gereklidir. Fizik tedavi, medikal ve cerrahi tedavi gibi seçeneklerin seçimi ve kombinasyonu, hastalığın aktivitesine ve evresine bağlıdır.

#### **i. NSAİİ**

NSAİİ'ler AS tedavisinde birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Hem aksiyal hem periferik tutulumda yarar sağlamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda düzenli NSAİİ kullanımının radyolojik progresyonu da engelleyebileceği gösterilmiştir.<sup>76</sup> NSAİİ'ler hastaların semptomlarına göre kullanılmalıdır. Hastalar genellikle ilk 2 hafta içerisinde tedaviye yanıt verir, yanıt oranı ilk 24 hafta boyunca daha da artar. Hastalarda remisyon sağlanmışsa doz azaltılabilir veya kesilebilir. Hastalar kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal yan etkiler dahil olmak üzere uzun süreli NSAİİ kullanımının yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.<sup>77</sup> Fenilbutazon, kullanılan ilk NSAİİ olarak bilinir, en etkilisi olarak kabul edilir ancak potansiyel toksisiteleri kullanımını sınırlandırmaktadır. İkinci jenerasyon NSAİİ'ler daha az toksiktir ancak onların kullanımı da gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle sınırlandırılabilir. Standart NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığında, selektif COX-2 inhibitörleri daha az gastrointestinal yan etki profiline sahiptir.<sup>78</sup>

#### **ii. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)**

Metotreksat, sulfasalazin, leflunomid gibi konvansiyonel DMARD'lar, spondiloartritlerde aksiyal hastalıkta etkili değildir ancak aksiyal hastalıkla birlikte

periferik tutulum da mevcut olduğunda tedavide sınırlı bir role sahip olabilir.<sup>74</sup> Sulfasalazin, SpA’larda ikinci basamak tedavi olarak kullanılan en iyi çalışılmış hastalık modifiye edici ilaçtır. Genellikle doz veya tedavi sınırlayıcı yan etkiler sulfasalazinin terapötik etkinliğini zayıflatabilir. Yan etkileri arasında halsizlik, bulantı, kusma, epigastrik yakınmalar yer alırken nadiren de hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir ki bunlar arasında en ciddileri de toksik epidermal nekroliz ve Steven Johnson Sendromu’dur.<sup>79</sup>

### **iii. Kortikosteroidler**

Eklem içi ve çevresine uygulanan steroid enjeksiyonları semptomlarda 8 haftaya kadar süren etkili bir rahatlama sağlayabilmektedir.<sup>80</sup> Sistemik steroid tedavisi ise daha az etkilidir. Sistemik steroid tedavisinin AS’nin klinik semptom ve belirtileri üzerindeki klinik deneyimler hayal kırıklığı yaratmıştır.<sup>12</sup>

### **iv. Bifosfonatlar**

AS hastalarında osteoporoz ve vertebral fraktür riski artar. Kompresyon kırıkları hem ağrı hem de spinal deformiteye yol açabilmektedir.<sup>81</sup> Pamidronat ile yapılan çalışmalarda hastalarda omurga ağrılarının azaldığı ve fiziksel fonksiyonların iyileştiği belirtilmiştir ancak periferik artrit üzerine etki gösterilememiştir.<sup>82</sup>

### **v. Tümör Nekrozis Faktör Blokerleri**

AS tedavisinde en heyecan verici gelişme TNF- $\alpha$ ’nın patogenezdaki rolünün anlaşılması ve anti-TNF tedavilerin etkinliğinin kanıtlanması olmuştur. AS tedavi kılavuzları anti-TNF tedavi öncesinde 2 farklı NSAİİ tedavisinin 4 hafta boyunca denenmesini önermektedir.<sup>83</sup> AS tedavisinde kullanımı onaylanmış olan TNF blokerleri: infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumabtır. Bu TNF blokerlerinden herhangi biri ile uygulanan tedavi tüm eklem belirtilerinde, CRP düzeylerinde, sakroiliak ekleme veya omurgada MRG ile saptanabilen inflamasyonda etkili düzeyde iyileşme sağlar.

TNF inhibisyonu dışında IL-17 ile IL-23 yolağını etkileyen biyolojik ajanlar da axSpA hastalarında umut vadedicidir. Sekukinumab IL-17A monoklonal antikorudur ve ankilozan spondilit tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>84</sup>

- **Adalimumab:** TNF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş rekombinant insan immunglobulin G1 monoklonal antikorudur. Romatoid artrit, psöriatik artrit, juvenil idiopatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve AS'de kullanılır. İki haftada bir subkutan 40 mg dozunda kullanılmaktadır. AS semptom ve belirtilerinin iyileşmesi tedaviden 2-4 hafta sonra başlar ve 8-12 haftada maksimum yanıtı ulaşır.<sup>85</sup>

- **Etanercept:** İnsan TNF- $\alpha$  reseptör p75 (TNFR2) ile insan immunglobulin G1 Fc proteininin birleştirilmesi ile elde edilmiş bir füzyon molekülü olan anti-TNF ajandır. Romatoid artrit, psöriatik artrit ve AS'de kullanılmaktadır.<sup>86</sup> Haftada 2 kez 25 mg veya haftada 1 kez 50 mg subkutan olarak kullanılabilir.

- **İnfliksimumab:** TNF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş kimerik IgG1 monoklonal antikorudur. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit, psöriatik artrit ve AS tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>87</sup> AS tedavisinde 5 mg/kg dozda 0., 2. ve 6. haftalarda uygulandıktan sonra her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar şeklinde kullanılmaktadır.

- **Golimumab:** TNF- $\alpha$  aktivitesini nötralize eden rekombinant insan Ig G1 kappa monoklonal antikorudur. Romatoid artrit, psöriatik artrit ve AS'de kullanılmaktadır. AS tedavisinde ayda bir 50 mg dozunda subkutan olarak kullanımı önerilmektedir.<sup>88</sup>

- **Sertolizumab:** Sertolizumab pegol tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF antikorunun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilmiştir. 0., 2. ve 4. haftalarda uygulanan 400 mg'lık başlangıç dozunun ardından 2 haftada bir 200 mg veya 4 haftada bir 400 mg olarak idame dozu önerilmektedir.<sup>89</sup>

- **Sekukinumab:** IL-17A'ya bağlanarak nötralize eden bir insan monoklonal antikorudur. Psöriatik artrit ve AS'de etkinliği kanıtlanmıştır. AS için önerilen doz 0.,1.,2., 3. ve 4. haftalarda uygulanan 150 mg sonrasında idame 4 haftada bir 150 mg'dır, tedavi yanıtı yetersiz olan hastalarda doz 300 mg'a yükseltilebilmektedir. Klinik semptom ve belirtilerde iyileşme sağlamanın yanı sıra spinal mobilité, fiziksel işlev, yaşam kalitesi ve iş verimliliğinde artış sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>90</sup>

## **vi. Egzersiz ve Fizyoterapi**

Rehabilitasyon AS tedavisinin temel taşlarından biridir. Son kılavuzlar AS yönetiminde farmakolojik tedavi ile birlikte egzersiz programlarının da kombinasyon halinde uygulanmasını önermektedir.<sup>91</sup> Egzersizin hastaları fiziksel ve psikolojik

anlamda olumlu olarak etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. AS hastaları inme ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere artmış kardiyovasküler olay riskine sahiptir. Uzun hastalık süresi olan hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma sık görülen bir komplikasyondur. Torasik vertebraların tutulumu ile kostosternal ve manubriosternal eklemlerdeki entezit de göğüs ağrısının yanında vital kapasite ve zorlu ekspiratuar volümde azalmayla birlikte restriktif akciğer hastalığına neden olabilmektedir.<sup>92</sup> Tüm bu durumlar göz önüne alındığında egzersizin ana hedefi tutukluğun önlenmesi, postürün düzeltilmesi olmakla birlikte kardiyovasküler riski azaltmak, solunum fonksiyonlarını iyileştirmek ve osteoporozu önlemektir. Bu amaçla genellikle aerobik egzersizler, respiratuar kineziterapi, güçlendirme, germe, denge ve yürüyüş egzersizleri uygulanmaktadır.<sup>93</sup>

#### **vii. Cerrahi Tedavi**

Özellikle biyolojik ajanların kullanımı ile medikal tedavi seçenekleri son yıllarda önemli ölçüde gelişme sağlamasına rağmen AS sakroiliak eklem ve omurga eklemlerini etkileyerek ilerleyen dönemde vertebraların tamamen kaynaşmasına ve bazı biyomekanik komplikasyonlara yol açar. Bu durumda bazı cerrahi müdahaleler gerekir. Kalça tutulumu için total kalça protez replasmanı veya düzeltici spinal cerrahi müdahale uygulanabilmektedir. AS hastalarında en yaygın uygulanan cerrahi prosedür total kalça protezidir ve genellikle kalçada yapısal hasar ile birlikte refrakter ağrı ve/veya sakatlık gelişmesi durumunda uygulanmaktadır. Ancak hastalığın kompleks yapısından dolayı bu cerrahi işlemler dikkatli yaklaşım gerektirir.<sup>94,95</sup>

### **2.2. Fiziksel Hastalıklarda Depresyon ve Anksiyete**

Depresyon, hem yaşam boyu % 2 ile % 15 arasında değişen yüksek yaygınlığı hem de önemli ölçüde engelliliğe neden olmasından dolayı ciddi bir küresel halk sağlığı sorunudur.<sup>96</sup> Depresyonun başlıca iki semptomu depresif duygudurum ve günlük aktivitelere ilgi veya zevk kaybıdır. Depresyonun diğer belirtileri ise yorgunluk veya enerji kaybı, iştah ve uykuda önemli ölçüde değişiklikler, psikomotor yavaşlama, suçluluk-değersizlik hissi, konsantrasyon eksikliği, gelecek hakkında karamsarlık ve suicidal düşüncelerdir. DSM 5 major depresif bozukluk tanı kriterlerine göre bu belirtilerden en az beşinin (depresif duygudurum ve anhedoniden biri mutlaka olmak

üzere) en az 15 gün süre ile bulunması gerekir. Major depresyon için tanı kriterlerini karşılamayan ancak depresif belirtileri olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise ilerleyen dönemde tam gelişmiş bir depresif bozukluğa dönüşmesi riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve erken dönemde tedavi edilmesi önerilmektedir.<sup>97</sup>

Anksiyete de önemli bir mental sağlık problemidir, fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklarla ilişkilidir. Tüm anksiyete bozuklukları korku, kaygı, kaçınma gibi ortak semptomları paylaşır. Diğer semptomlar arasında yorgunluk, huzursuzluk, sinirlilik, uyku bozuklukları, azalmış konsantrasyon, kas gerginliği gibi problemler yer alır. Depresyon da sıklıkla anksiyete ile birlikte görülür. Belirtileri de yüksek oranda ilişkilidir, yani depresif belirtiler gelecekteki anksiyetenin habercisidir ve bunun tersi de geçerlidir. Bir hastada tek başına bulunması ile karşılaştırıldığında komorbid depresyon ve anksiyete daha kötü sonuçlara neden olur ve eşlik eden fiziksel hastalık olasılığını artırır.<sup>98</sup>

Kronik hastalıkların en yaygın ve ciddi sonuçlarından biri depresyondur ve tüm yaşlardaki hastaları etkilediği gösterilmiştir. Bir veya daha fazla kronik hastalığı olan kişilerde major depresyon riskinin arttığı kanıtlanmıştır. Özellikle artrit ve diyabet gibi kronik fiziksel hastalıklarda depresyonun komorbiditesi yapılan çalışmalarda net bir şekilde gösterilmiştir.<sup>99,100</sup> Kronik hastalıklarda depresyon üzerine mevcut literatürde yer alan bilgiler depresyon ile artan morbidite arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Kanseri hastalarında yapılan farklı çalışmalarda anksiyete için % 1 ile % 49 ve depresyon için % 0 ile % 58 arasında değişen oranlarda olmak üzere anksiyete ve depresyon düzeylerinin sağlıklı toplumdan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kansere ek olarak hiperürisemi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas iskelet sistemi hastalıkları gibi ek rahatsızlığı olan hastalarda anksiyete-depresyon sıklığının daha da arttığı tespit edilmiştir.<sup>101</sup>

Depresif bozukluklar sadece hastayı etkilemekle kalmayıp arkadaşları, aile üyeleri gibi çevresindekileri de etkiler. Depresif belirtiler sosyal geri çekilme, libido değişiklikleri, çocuk yetiştirme ve aile içindeki diğer rolleri yerine getirme becerilerini etkileyip ilgisizlik yaratarak ilişkileri engelleyebilir.

Anksiyete bozukluklarının da hastaların sağlık hizmetlerinden yararlanmasını ve tıbbi olarak hastalığın sonuçlarını kötüleştirmek gibi olumsuz etkileri vardır. Anksiyete

nedeniyle meydana gelen aşırı sempatik aktivasyon, inflamatuvar yanıtta değişiklik ve hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın bozulması hastaları artan sağlık risklerine yatkın hale getirir. Kronik hastalıklarda komorbid anksiyete ve depresyon bulunması kendi kendini devam ettiren bir döngüye yol açar. Kronik bir tıbbi hastalık işlevselliği olumsuz etkileyerek anksiyete ve depresyon yaratır, bu da altta yatan tıbbi durumu kötüleştirir. Bu dinamik etkileşim tanı ve tedavide zorluklara yol açmaktadır.<sup>102</sup>

### 2.2.1. Kronik Ağrı ve Psikiyatrik Bozukluklar

Ağrının nedenleri, ifadesi ve tedavisi de antik çağlardan beri filozofları, teologları ve klinisyenleri meşgul etmiştir. Tarihsel olarak erken dönem Hristiyan teolog St. Augustine (354-430) '*en büyük kötülük fiziksel acıdır*' derken birkaç yüzyıl sonra İngiliz yazar John Milton (1608-74), *Paradise Lost* adlı eserinde '*ama acı sefalettir, kötülüklerin en kötüsü ve aşırılık, tüm sabrı alt üst eder*' şeklinde ağrıdan bahsetmiştir. Modern olarak ağrı ise 'beden veya zihnin ıstırapı veya sıkıntısı' olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrı tüm depresif bozukluklarla ilişkilidir. Kronik ağrının tedavisinde anti-inflamatuvar ilaçlar ve opioidlerle uygulanan geleneksel tedavinin yanında, antidepresanlar da artık birinci basamak tedavide kullanılmaktadır.<sup>103,104</sup> Çoğu antidepresan grubu ilaçların kullanımının mantığı, monoamin transmitterleri üzerindeki etkileri ile beyindeki birincil ağrı yollarını etkilemesidir.<sup>105</sup>

Ağrı ve depresif ruh hali arasındaki sıkı ilişki, aynı anda hem acı veren hem de duygusal deneyimin modülasyonunda yer alan ortak bir biyolojik arka plan ile açıklanabilir. Ayrıca artık net olarak bilinmektedir ki ağrı ve depresyon gelişiminde etkili olan nörokimyasal belirteçler arasında belirgin bir örtüşme mevcuttur.<sup>106</sup> Bu bağlamda nörotransmitterler, hormonlar ve sitokinler gibi çeşitli yollar birbirine bağlıdır. Özellikle limbik alanlarda serotonin ve norepinefrindeki azalma, depresif bozuklukların monoaminerjik hipotezi ile ilişkilidir. Ayrıca periaquaduktal gri madde gibi inen inhibitör sistem alanlarında da benzer bir azalma meydana gelir. Sonuç olarak nörotransmitter eksikliği hem kötü ruh haline hem de ağrıya artışa neden olur.<sup>107</sup> Major depresyonu veya anksiyetesi olan hastalarda kronik ağrının % 22 ile % 35 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>108</sup> İngiltere'de yapılan epidemiyolojik bir araştırmada da kronik ağrı ve psikiyatrik tanı birlikteliği % 16,9 olarak saptanmıştır.<sup>109</sup> Özellikle kas iskelet sistemi hastalıklarının ana semptomu olan ağrı ile depresyon

arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. İnflamatuvar mediatörlerden özellikle TNF-alfa hiperaljezi oluşumunda önemli rol oynamaktadır. TNF-alfa inhibitörleri ile romatoid artritli hasta grubunda yapılan bir çalışmada romatoid artritin neden olduğu semptomların ve ağrının azaldığı gösterilmiştir. Ağrı ve depresyon da sıklıkla inflamasyon ile ilişkili olduğundan anti-inflamatuvar tedavi ile her ikisinde de iyileşme sağlanabilmektedir.<sup>104,110</sup>

### **2.2.2. Depresyonda Fiziksel Hastalıklar**

Fiziksel hastalıkların psikiyatrik semptomlara neden olduğu gibi duygudurum bozuklukları da fiziksel hastalığa yol açabilmektedir. Öfke, tatmin edilmemiş isteklere, istenmeyen sonuçlara ve karşılanmamış beklentilere karşı doğan bir duygusal tepkidir. Klinik pratikte sıklıkla öfkenin psikiyatrik ve fiziksel sorunlara yol açtığı görülmektedir. Özellikle depresyon olmak üzere anksiyete, psikosomatik ve somatoform bozukluklar öfke ile ilişkilidir. Somatizasyon ise psikiyatrik rahatsızlığın ve psikososyal stresin fiziksel belirtiler olarak ifadesidir. Öfke, depresyon ve anksiyetenin sindirim sistemi hastalıkları için risk faktörü olduğunu kanıtlayan çalışmalar literatürde mevcuttur.<sup>111</sup> Sindirim sistemi duygusal faktörlerin etkisine karşı savunmasızdır çünkü işlevi esas olarak vejetatif sinir sistemi ve endokrin sistem ile düzenlenir. Her iki sistemin merkezi de emosyonel entegrasyon merkezi ile aynı anatomik konuma sahiptir.<sup>112</sup> Özellikle irritabl barsak sendromu, dispepsi, konstipasyon gibi fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ile psikiyatrik bozuklukların sıklıkla birlikte görüldüğü saptanmıştır. Stres ve diğer psikiyatrik durumların inflamatuvar hastalıkların da etiyolojisinde yer aldığı, ağrı algısını artırdığı da bilinmektedir. Adaptasyonel bir stres yanıtı, hem hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının hem de otonom sinir sisteminin aktivasyonuna neden olur ki bunların her ikisi de immün sistem ile ilişkilidir.<sup>113</sup> Tüm bu etkileşimler sonucunda ortaya çıkan inflamasyon, endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda hipertansiyon, miyokard enfarküsü, inme, ani ölüm ve diğer kardiyovasküler olayların depresyonu olan hastalarda artış gösterdiği bilinmektedir.<sup>100</sup>

### **2.2.3. Depresyon ve İnflamasyon**

İnflamasyon, harici (mikrobiyal enfeksiyonlar gibi) veya dahili (ateroskleroz veya iskemi gibi) nedenlere bağlı olarak etkinleşen; immün sistem hücreleri, kan damarları

ve moleküler araçlar tarafından oluşturulan koruyucu bir immünovasküler yanıttır. Son yıllarda immün sistem aktivitesinde artış ile depresyon arasındaki ilişkiyi kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalarda elde edilen en önemli bulgu depresif bireylerde pro-inflamatuar belirteçlerin komorbid hastalıktan bağımsız olarak daha yüksek olmasıdır. CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  ve IL-1ra depresyon hastalarında seviyeleri artmış bulunan biyobelirteçlerdir.<sup>4</sup> İnflamatuar sitokinlerin bazılarındaki artış beyinde de ölçülmüştür. Örneğin major depresif bozukluğu olan hastaların beyin omurilik sıvısında ölçülen IL-1b düzeyleri yüksek saptanmıştır.<sup>6</sup> Azalmış doğal öldürücü hücre aktivitesi ve lenfosit proliferasyonu da dahil olmak üzere hücrel immünite değişiklikleri de bildirilmiştir.<sup>114</sup> Depresif hastalarda bu sitokinlerin dışında haptoglobin,  $\alpha$ 1 asit glikoprotein,  $\alpha$ 1 antikomotripsin, insan makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP), ICAM-1 ve e-selektin dahil diğer akut faz proteinlerinin de daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Depresif bozuklukların patofizyolojisini açıklamak için monoamin teorisi başta olmak üzere, sitokin (veya makrofaj) hipotezi, nörotrofik hipotez, glutamat ve poliamin hipotezi, mikrobiyota-inflamasyon hipotezi gibi birçok hipotez ortaya atılmıştır. Ancak tek bir hipotez hastalığın etiopatolojisini, başlangıcını, progresyon ve remisyonunu tek başına tam olarak açıklayamamaktadır. Depresyonda sitokin teorisi ilk olarak Smith tarafından ‘depresyonun makrofaj teorisi’ olarak tanımlanmış ve Ur ve arkadaşları tarafından genişletilmiştir. Bu teoriye göre genetik faktörlerle birlikte psikolojik stres durumunda hipotalamohipofizer aks ve serotonerjik transmisyon gibi spesifik nörobiyolojik sistemler etkilendiğinde sitokin üretiminde artışa ve depresif semptomlara yol açmaktadır.<sup>115</sup>

İnflamatuar kaskad ile depresyon arası olası bağlantılar oldukça karmaşıktır. Klasik inflammatuar yanıtın aksine major mental bozukluklardaki inflamasyon ısı artışı, ağrı, şişlik gibi klasik belirtiler ile karakterize edilemez. Psikolojik veya fiziksel bir stres, enfeksiyon gibi bir faktöre bağlı olarak beyin ve spinal kordda ortaya çıkan immün sistemle ilgili süreci tanımlamak için ‘nöroinflamasyon’ terimi kullanılmaktadır. Beyin omurilik yaralanmaları, enfeksiyonlar gibi nedenlerin yanında periferik inflamasyon sonucu salınan sitokinlere karşı da oluşabilen nöroinflamasyonun sonucunda beyindeki bağışıklık sistem hücreleri (mikroglia, astrosit ve oligodendroglialar) prostoglandinler gibi sitokinlerin, kemokinlerin ve sekonder

inflamatuvar moleküllerin salınımı için aktive olurlar.<sup>116</sup> Örneğin deneysel olarak oluşturulan periferik eklem iltihabı spinal kordda astrositlerin aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur.<sup>117</sup>

İnsanlarda sitokinlerin hedefi olabilecek beyin bölgelerini tanımlayan çalışmalar literatürde mevcuttur. Bazal ganglionlar bu alanda tanımlanmış önemli bir bölgedir. Hem IFN-alfa hem de tifo aşısı, görüntüleme çalışmalarında substantia nigra, nukleus akumbens ve putamende gösterilen nöronal değişikliklerle bağlantılı olarak psikomotor yavaşlama ve/veya yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir. Sitokin uygulamasını takiben insanlarda anksiyete, sinirlilik ve aşırı uyarılma gibi belirtiler gözlemlendiği çalışmalarda bildirilmiştir. Bu semptomlar IFN-alfa ile kronik tedavinin yanı sıra akut endotoksin uygulanmasından sonra da gözlenmiştir. Özellikle IFN-alfa tedavisi alan hastaların önemli bir kısmının hipomanik ve manik davranışlar, irritabilite, uyku bozuklukları, hiperaktivite sergilediği gösterilmiştir. IFN-alfa tedavisi alan hepatit C hastalarında bu semptomlarla potansiyel ilişkili olarak dorsal anterior singulat kortekste (Brodman Alanı 24) önemli ölçüde fazla aktivasyon sergilendiği de belirtilmiştir.<sup>118</sup>

Otoimmün bozukluklara sahip hastalarda depresyon oranlarının aşırı derecede yüksek bir prevalansa sahip olması da dikkat çekicidir. İnflamatuvar belirtiçelerde artış olan depresif hastalar nispeten antidepresan tedaviye dirençli bir hasta grubunu oluşturur.<sup>119</sup> Bu bağlamda depresyon tedavisinde anti-inflamatuvar ajanların kullanımı klinik denemelerde umut verici sonuçlar doğurmuştur ve meta-analizler anti-inflamatuvar tedavinin olumlu etkilerini desteklemektedir. NSAİİ, sitokin inhibitörleri, kortikosteroidler ile yapılmış çalışmalar literatürde mevcuttur. Otoinflamatuvar ve otoimmün bozuklukları olan hastalarda anti-inflamatuvar tedavinin antidepresan etkinliği olduğu da gösterilmiştir. Psöriazis hastalarında etanercept ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada etanercept alan katılımcılarda plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla hastalık aktivitesinden bağımsız bir etki olarak depresif semptomlarda önemli bir iyileşme gösterilmiştir (120). Ayrıca bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalarda anti-inflamatuvar ilaçların fiziksel hastalığı iyileştirmekten bağımsız olarak da depresif semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>121</sup>

#### 2.2.4. AS ve Anksiyete - Depresyon

Kronik hastalık ve ağrıya genellikle psikolojik anormallikler eşlik eder. Kronik hastalığı olan hastalarda depresyon sıklığının araştırıldığı pek çok çalışmada depresyon prevalansının sağlıklı topluma göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle uygulanan tedavilerin psikolojik yönü de klinik tedavi kadar kritiktir.<sup>122</sup> AS'nin iyi tanımlanmış fiziksel etkilerinin yanı sıra ruh sağlığını da belirgin olarak etkilediği bilinmektedir. Başta anksiyete, uyku bozuklukları ve depresyon olmak üzere genel popülasyona kıyasla psikiyatrik rahatsızlıkların sıklığı artmaktadır. Komorbid olarak depresyon varlığı AS'li kişilerde işgöremezlik, yaşam kalitesinde azalma, cinsel işlevlerde bozulma gibi semptom ve belirtilere yol açabilmektedir. Bu nedenle klinik pratik uygulamada hastalarda psikiyatrik bozuklukları önleme, erken teşhis ve uygun yönetim dikkat gerektirmektedir.<sup>123</sup> EULAR kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanların diğer komorbiditelerin yanında depresyon için de değerlendirilmesini önermektedir.<sup>3</sup>

AS hastalarında depresyon prevalansı yapılan çalışmalarda % 3 ile % 66 arasında değişmektedir.<sup>1</sup> 1993 yılında Barlow ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AS hastalarının yaklaşık üçte birinin yüksek düzeyde depresif belirtiler yaşadığı ve bu belirtilerin kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca ağrının kadınlar için depresyonun önemli bir belirleyicisi olduğunu ancak erkekler için daha az önemli olduğunu göstermişlerdir.<sup>124</sup> Romatizmal hastalıkları olan hastalarda daha sonra psikiyatrik bozukluklar nedeniyle hastaneye yatış riskini analiz etmek için tasarlanmış 31 yıllık izlem içeren bir İsveç ulusal kohort çalışmasında, AS ve SLE hastalarının psikiyatrik hastalık riskinin RA hastalarından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre AS'li hastalar duygudurum ve anksiyete bozuklukları açısından yüksek risk altındadır. AS'li hastalarda anksiyete bozuklukları için standart insidans oranının duygudurum bozuklukları da dahil olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk alt tipinden daha yüksek olması da dikkat çekmektedir. Ayrıca AS hastalarında anksiyete bozukluğu gelişme riski de SLE veya RA hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır.<sup>2</sup>

AS hastalarında depresif bozukluk riskinin artışı açıklayan birkaç hipotez mevcuttur. İlk olarak çalışmalar AS'li hastalardaki depresif bozuklukların AS ile ilişkili psikolojik streslerden kaynaklanabileceğini göstermiştir. 200 AS hastası ile yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan BASDAI ve ASDAS

skorları ile depresyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.<sup>125</sup> Ayrıca daha kötü BASFI indeksi, yaygın ağrı, kadın cinsiyet, düşük eğitim seviyesi ve düşük gelir düzeyi ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>123</sup> İkincisi depresyonun kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar yanıt ve hücrel immünitenin aktivasyonu ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir ki AS de nedeni tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle bu hastalarda görülen depresyon sistemik inflamasyona ve AS'nin proinflamatuvar sitokin ortamına atfedilebilir. İnfliksımab tedavisi verilen AS hastalarında yapılan bir araştırmada hem AS semptomlarının hem de ilişkili olan depresyonun iyileştiğinin gösterilmiş olması bunu desteklemektedir.<sup>126</sup> Üçüncüsü, AS hem genetik hem çevresel birçok risk faktörünü içeren karmaşık bir hastalıktır. HLA-B27 ile ilişkisi iyi bilinmekle beraber patogeneizde IL23R, ERAP-1 ve interlökin-1 $\alpha$  bölgesi için de genler tanımlanmıştır. Depresyon ve AS'nin, inflamatuvar yanıtı içeren ortak bir genetik altyapıyı paylaşıyor olabileceği düşünülmektedir. Başlatıcı faktörden bağımsız olarak AS'nin biyolojik, fonksiyonel ve sosyoekonomik sonuçları da hastalarda depresif belirtilere katkıda bulunabilmektedir.<sup>127</sup>

AS ve anksiyete ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda anksiyetenin depresyondan daha sık görüldüğü belirtilmiştir.<sup>128</sup> Takip süresine göre sınıflandırıldığında ise daha uzun takip süresinde AS'li hastalarda anksiyete bozukluklarının gelişme riski daha da artmaktadır. Bu bulgu olası biyolojik mekanizmalardan biri olan inflamatuvar teori ile tutarlılık göstermektedir. Yani AS'ye neden olan periferik kronik inflamasyonun merkezi sinir sisteminde benzer düzeyde kronik inflamasyonu indüklemesi daha uzun zaman alabilir ve uzun vadede anksiyete bozukluklarına neden olabilir.<sup>127,129</sup>

Depresyon yönetimine ilişkin kılavuzlar hafif ve orta şiddetli depresyon için ilaç tedavisi önermemektedir. Bunun yerine aktif izleme, bilişsel davranışçı terapiler ve egzersiz tercih edilmektedir. RA, psöriazis ve psöriatik artrit hastalarında yapılan çalışmalarda daha iyi hastalık kontrolü sağlayan optimal tedavi uygulamalarının depresif semptomları da azalttığı anlaşılmıştır. Dolayısıyla kronik inflamatuvar artriti olan hastalarda etkin tedavilerin uygulanmasının depresif semptomları da azaltacağı öngörülmektedir.<sup>130</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasına, Mart 2022- Ekim 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, düzenli takibe gelen ve 1984 modifiye New York tanı kriterlerine göre ankilozan spondilit tanılı 108 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Katılımcılardan sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Seçilen hastalardan klinik olarak aktif hastalık bulguları olan, BASDAI skoru  $\geq 4$  olan 58 hasta aktif hastalık grubu olarak değerlendirilmiştir. 50 hasta ise aldığı mevcut tedavi ile inaktif hastalığa sahipti. Kontrol grubu bilinen sistemik, psikiyatrik hastalık veya tedavi öyküsü olmayan 40 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin Beck depresyon ve anksiyete ölçeğini, hastane anksiyete ve depresyon ölçeğini doldurmaları istenmiştir. Bu ölçekler kolay uygulanabilmesi ve hastanın kendi başına doldurabilmesine olanak sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir. Ayrıca AS hasta grubunda BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP skorları hesaplanmış ve kısa hastalık algısı ölçeğini de doldurmaları istenmiştir. Tüm hastaların demografik verileri, sigara kullanımı, hastalık süresi, takiplerinde gelişen AS ilişkili komplikasyonlar, hemogram, CRP, ESH değerleri, HLA-B27, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm AS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun anksiyete ve depresyon ölçek skorları karşılaştırılmıştır. Aktif hastalığı olan hasta grubunda tedavi yanıtı ile anksiyete, depresyon ve hastalık algısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yeni tedavi başlanan veya tedavi revizyonu yapılan hastaların tedavinin 12. haftasında aktivite skorları yeniden hesaplanmış, ölçekleri yeniden doldurmaları istenmiştir. Akut faz reaktanlarındaki değişim kaydedilmiştir. Hastaların ağrı düzeyleri vizüel analog skala ile değerlendirilmiştir, 0 ile 10 arasında verdikleri puanlar kaydedilmiştir (0 = ağrı yok, 10 = dayanılmaz ağrı var). Hasta ve kontrol grubundan elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Psikiyatrik tedavi alan, anksiyolitik veya antidepresan ilaç kullanan, fibromiyalji tanısı olan, AS dışında otoimmün veya otoinflamatuvar hastalık tanısı olan, diyabet tanılı, aktif enfeksiyonu ve tiroid fonksiyon testlerinde klinik anlamlı bozukluk olan, vücut kitle indeksi 30'un üstünde olan hastalar akut faz reaktanlarını ve ölçek sonuçlarını etkileyeceğinden çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurulu tarafından 04.03.2022 ve 47 karar numarası ile onay alınarak tasarlanmıştır.

### **3.1. Kullanılan Ölçekler**

#### **3.1.1. Beck Anksiyete Ölçeği**

Amerikalı psikiyatrist Aaron T. Beck tarafından geliştirilen, uluslararası geçerliliği olan ve anksiyete düzeyini ölçmek için kullanılan bir ölçektir. 21 sorudan oluşmaktadır. Katılımcılar son hafta boyunca belirli bir semptomdan ne kadar rahatsız olduklarına göre değerlendirme yaparlar ve her semptom 0 ile 3 arasında bir puan ile değerlendirilir (0: hiç, 3: çok ciddi). Ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçek için kesim noktası yoktur ancak alınan puanlara göre hastaların anksiyete düzeyleri 0-7 puan arası düşük, 8-15 puan arası hafif, 16-25 puan arası orta ve 26-63 puan arası ise yüksek anksiyete düzeyi şeklinde değerlendirilmektedir.<sup>131</sup>

#### **3.1.2. Beck Depresyon Ölçeği**

Depresyonun bilişsel, motivasyonel, psikomotor, vejetatif belirtilerinin varlığını ve şiddetini ölçen, yaygın olarak kullanılan 21 maddelik bir öz bildirim envanteridir. Ölçekteki maddeler depresyonun belirtilerine ilişkin olup etiyolojisi ile ilgili herhangi bir kuramı yansıtmamaktadır. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Bu 21 sorudan 0 ile 63 arasında değişen toplam puan belirlenir. Depresyonun şiddetiyle ilgili bilgi verir. Türkçe'ye uyarlanması, güvenirlik ve geçerlilik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında ölçekten alınan 17 ve üzerindeki puanların normalin üzerinde depresyonu belirleyen kesme noktaları olarak kullanılabileceği görülmüştür.<sup>132</sup>

#### **3.1.3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği**

Fiziksel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu taramak üzere hazırlanmıştır. İlk olarak 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilip geçerlilik ve güvenirliği yapılmıştır. Anksiyete ve depresyon alt ölçeklerini içermektedir. 7'si anksiyete 7'si depresyon belirtilerini araştıran toplam 14 maddeden oluşmaktadır.

Yanıtlar dörtlü Likert biçiminde değerlendirilmektedir ve 0 - 3 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin amacı tanı koymak değil fiziksel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu kısa sürede tarayarak risk grubunu belirlemektir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında, depresyon-anksiyete belirtilerini tarama açısından geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin geliştirme aşamasında her iki alt ölçek için 7 puan ve aşağısı hasta olmayan, 8 - 10 puan arası sınırdaki hasta, 11 ve üstündeki puanlar için belirgin hasta değerlendirmeleri uygun görülmüştür. Türkçe formunda ise kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır.<sup>133</sup>

#### **3.1.4. Kısa Hastalık Algısı Ölçeği**

Hastalık algısı ölçeği 1996 yılında Wienmann ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup 2006 yılında Broadbent ve arkadaşları tarafından geliştirilen kısa hastalık algısı ölçeği bunun kısaltılmış versiyonudur. Ölçek 9 maddeden oluşmaktadır ve her madde hastalık algısına ilişkin bir bileşeni sorgulamaktadır. Katılımcılar her maddeye 0 ile 10 arasında bir değer vermektedir. Ölçeğin ilk 8 maddesi hastalıktan etkilenme, hastalık süresi, hastalık üzerinde kontrol, tedaviye inanç, şikayetlerin derecesi, hastalıktan duyulan endişe, hastalığı anlama ve hastalıktan duygusal olarak etkilenme şeklindeki algıları belirler. Bu 8 maddeye verilen değerler (3., 4. ve 7. maddeye verilen değerler tersine çevrilerek) hesaplanarak hastalık algısı skoru elde edilmektedir. Toplam puan 8 ile 80 arasında değişmektedir ve daha yüksek bir puan hastalığa daha olumsuz bir bakışı göstermektedir. Son soru ise açık uçlu bir sorudur, katılımcılara hastalıklarının nedeni olarak inandıkları faktörlerin ne olduğu sorulur. Son soruya verilen yanıtlar stres, yaşam tarzı, kalıtsal nedenler gibi kategorize edilerek değerlendirilebilir.<sup>134,135</sup> Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması ‘Kısa Hastalık Algısı Ölçeği’ ismiyle kanser hastalarında gerçekleştirilmiştir.<sup>136</sup>

#### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin çözümlenmesinde ki-kare ve Fisher

exact testi kullanıldı. İkili grup analizleri Mann Whitney U test, ikiden fazla grup analizlerinde ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İkiden fazla gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde Post Hoc Bonferroni testine başvuruldu. Sürekli ölçüm değerleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Genel Özellikleri

Çalışmaya 108 AS tanılı hasta ve 40 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Dahil edilen toplam 148 kişiye ait veriler Tablo 4'te gösterilmiştir. 108 kişiden oluşan AS hasta grubu 66 (% 61,1) erkek ve 42 (% 38,9) kadın hastadan oluşmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubunun da cinsiyet dağılımı hasta grubu ile benzer olup 23 (% 57,5) erkek ve 17 (% 42,5) kadın katılımcıdan oluşuyordu. Grupların yaş ortalamaları da benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda olanlarda evlilik oranı daha yüksek ( $p=0,003$ ;  $p<0,05$ ), sigara kullanımı da daha fazla bulundu ( $p=0,039$ ;  $p<0,05$ ). Tablo 4'te yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Hastaların 47 (% 43,5)'sinde ailede AS öyküsünün mevcut olduğu belirlendi. Hastaların 11 (% 10,2)'inde kontrol grubunun ise 3 (% 7,5)'ünde komorbid hastalık mevcuttu. Bu hastalıklar hipertansiyon, astım, aritmi, koroner arter hastalığı, benign prostat hiperplazisi ve hiperlipidemi idi. Hastaların 11 (% 10,2)'inde saptanan ekstraartiküler tutulum ise 9 hastada üveit, 2 hastada renal amiloidoz şeklinde olup 2 hastanın da kalça protezi operasyon öyküsü mevcuttu. Ortalama hastalık süresi  $8,13\pm 6,2$  yıl (med:6; min:1 maks 25) idi (Tablo 4).

**Tablo 4. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait genel veriler**

|                                 | Hasta<br>(n=108) | Sağlıklı kontrol<br>(n=40) | p <sup>a</sup>     |
|---------------------------------|------------------|----------------------------|--------------------|
|                                 | n(%)             | n(%)                       |                    |
| <b>Cinsiyet</b>                 |                  |                            |                    |
| Kadın                           | 42 (38,9)        | 17 (42,5)                  | 0,690              |
| Erkek                           | 66 (61,1)        | 23 (57,5)                  |                    |
| <b>Medeni durum</b>             |                  |                            |                    |
| Bekar                           | 20 (18,5)        | 17 (42,5)                  | <b>0,003**</b>     |
| Evli                            | 88 (81,5)        | 23 (57,5)                  |                    |
| <b>Eğitim</b>                   |                  |                            |                    |
| İlköğretim                      | 43 (39,8)        | 10 (25)                    | 0,159              |
| Lise                            | 41 (38)          | 16 (40)                    |                    |
| Lisans                          | 24 (22,2)        | 14 (35)                    |                    |
| <b>Aile öyküsü</b>              | 47 (43,5)        | -                          | -                  |
| <b>Sigara kullanımı</b>         | 50 (46,3)        | 11 (27,5)                  | <b>0,039*</b>      |
| <b>Komorbidite</b>              | 11 (10,2)        | 3 (7,5)                    | 0,620              |
| <b>Ekstra artiküler tutulum</b> | 11 (10,2)        | -                          | -                  |
|                                 | <b>Ort±Ss</b>    | <b>Ort±Ss</b>              | <b>p</b>           |
| Yaş                             | 39,6±9,2         | 39,2±11,6                  | 0,834 <sup>b</sup> |
|                                 | <b>Ort±Ss</b>    | <b>Med (Min-Maks)</b>      |                    |
| Süre (yıl)                      | 8,13±6,2         | 6 (1-25)                   |                    |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , a: Ki-kare ve Fisher exact test, b: Bağımsız student t-test

Hastalar hastalık aktivitesine göre alt gruplara ayrılarak tüm değişkenler açısından yeniden değerlendirildi. Buna göre sigara kullanımı aktif hasta grubunda diğer gruplara göre daha yüksek saptandı ( $p=0,016$ ;  $p<0,05$ ). AS hasta alt grupları kendi arasında değerlendirildiğinde VKI değerinin aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış olup ( $p=0,009$ ;  $p<0,05$ ) incelenen diğer parametreler açısından hasta alt grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. Hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması**

|                                | Aktif hasta<br>(n=58) | İnaktif Hasta<br>(n=50) | Sağlıklı kontrol<br>(n=40) | p <sup>a</sup>     |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|
|                                | n(%)                  | n(%)                    | n(%)                       |                    |
| <b>Cinsiyet</b>                |                       |                         |                            |                    |
| Kadın                          | 23 (39,7)             | 19 (38)                 | 17 (42,5)                  | 0,910              |
| Erkek                          | 35 (60,3)             | 31 (62)                 | 23 (57,5)                  |                    |
| <b>Yaş (Ort±Ss)</b>            | 40,6±9,5              | 38,5±8,8                | 39,2±11,6                  | 0,557 <sup>c</sup> |
| <b>Medeni durum</b>            |                       |                         |                            |                    |
| Bekar                          | 10 (17,2)             | 10 (20)                 | 17 (42,5)                  | <b>0,011*</b>      |
| Evli                           | 48 (82,8)             | 40 (80)                 | 23 (57,5)                  |                    |
| <b>Eğitim</b>                  |                       |                         |                            |                    |
| İlköğretim                     | 27 (46,6)             | 16 (32)                 | 10 (25)                    | 0,186              |
| Lise                           | 20 (34,5)             | 21 (42)                 | 16 (40)                    |                    |
| Lisans                         | 11 (19)               | 13 (26)                 | 14 (35)                    |                    |
| <b>Aile öyküsü</b>             | 25 (43,1)             | 22 (44)                 | -                          | 0,925              |
| <b>Sigara kullanımı</b>        | 32 (55,2)             | 18 (36)                 | 11 (27,5)                  | <b>0,016*</b>      |
| <b>Komorbidite</b>             | 6 (10,3)              | 5 (10)                  | 3 (7,5)                    | 0,883              |
| <b>Ekstraartiküler tutulum</b> | 8 (13,8)              | 3 (6)                   | -                          | 0,182              |
| <b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 26,7±2,9              | 25,5±2,6                | -                          | <b>0,009*,b</b>    |
| <b>Hastalık Süresi (yıl)</b>   | 8,16±6,3              | 8,10±6,1                | -                          | 0,961 <sup>b</sup> |

\*  $p<0,05$ , a: Ki-kare ve Fisher exact test, b: Mann Whitney U test, c: Bağımsız student t-test

Hastaların laboratuvar bulguları ve hastalık aktivitesini gösteren parametrelere ait veriler Tablo 6’da sunulmuştur. HLA-27 pozitiflik oranı % 64,8 olup hastaların 70’inde pozitif saptandı. ESH hastaların % 53,7 (n=58)’sinde normal değerlerin (0-15 mm/h) üzerinde bulundu. CRP değeri normalin (0-8 mg/l) üzerinde olanların oranı ise % 41,7 (n=45) idi. Hastaların sabah tutukluk süresinin 2 saate kadar uzayabildiği görülmüş olup ortalama süre 30,7 dakika olarak saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6. Laboratuvar bulguları ve hastalık aktivite parametrelerinin incelenmesi (n=108)**

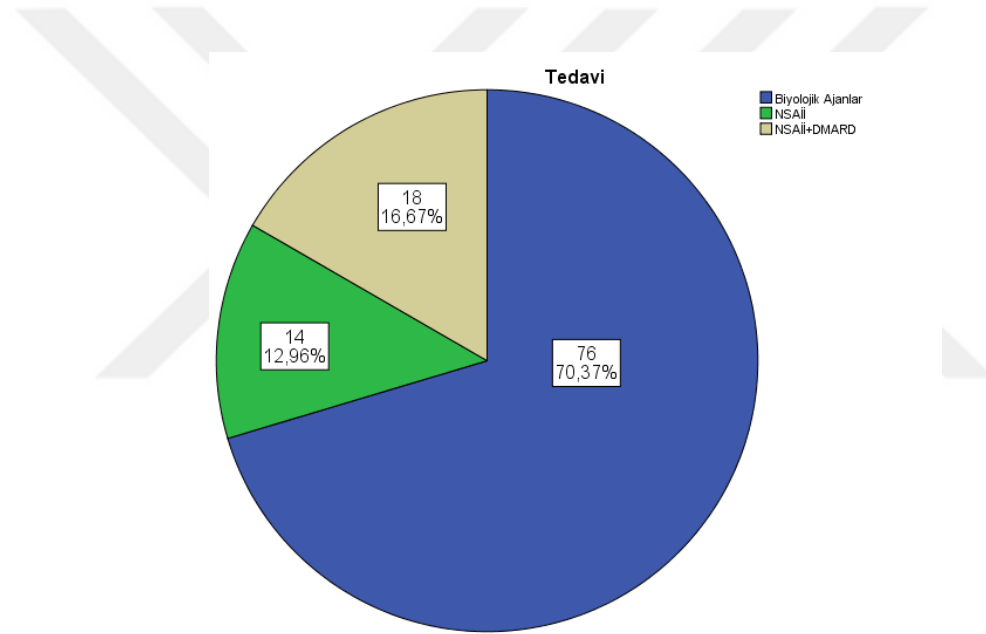
|               | Frekans (n) | Yüzde (%) |
|---------------|-------------|-----------|
| <b>HLAB27</b> |             |           |
| Negatif       | 38          | 35,2      |
| Pozitif       | 70          | 64,8      |

Tablo 6'nın devamı

|                            | Ort±Ss    | Med (Min-Maks) |
|----------------------------|-----------|----------------|
| ESH (mm/h)                 | 20,7±13,9 | 18 (2-57)      |
| CRP (mg/l)                 | 10,2±12,9 | 65 (1-88)      |
| NLO                        | 2,14±0,9  | 2,05 (0,19-6)  |
| VAS                        | 4,96±2,6  | 5 (0-10)       |
| BASFI                      | 4,06±2,4  | 4,2 (0,3-9,7)  |
| BASDAI                     | 4,65±2,3  | 4,75 (0,3-9,5) |
| ASDAS-CRP                  | 2,82±1,2  | 2,9 (0,8-5,4)  |
| Sabah Tutukluk Süresi (dk) | 30,7±31,4 | 30 (0-120)     |

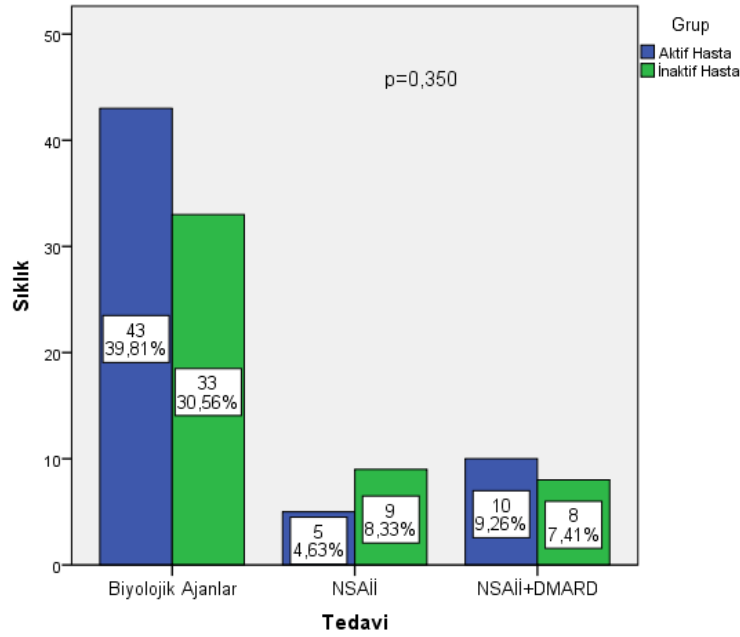
Ort:ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

108 hastanın aldığı tedaviler incelendiğinde 76 hastanın biyolojik ajan, 14 hastanın NSAİİ ve 18 hastanın da NSAİİ'lere ek olarak DMARD tedavisi aldığı saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Tüm hastaların aldıkları tedavilerin incelenmesi

Hasta alt gruplarının tedavileri ayrı ayrı incelendiğinde aktif hastalığı olan ve tedavi değişikliği yapılan hastaların 43 (% 39,81)'üne biyolojik ajan, 5 hastaya (% 4,63) NSAİİ, 10 hastaya (% 9,26) ise NSAİİ+DMARD tedavisi verildiği saptandı. Aldığı mevcut tedavi ile inaktif hasta grubunda olan hastaların ise 33 (% 30,56)'ü biyolojik ajan tedavisi almakta iken 9 hasta (% 8,33) NSAİİ, 8 hasta (% 7,41) NSAİİ+DMARD tedavisi almakta idi. İki hasta grubunun aldığı tedavilerin dağılımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,350$ ; Şekil 2).



Şekil 2. Aktif ve inaktif dönemdeki hastalara verilen tedavilerin incelenmesi

Laboratuvar bulguları ve hastalık aktivite parametrelerine ait değerler hasta grupları arasında karşılaştırıldığında HLAB27 pozitifliğinin aktif ve inaktif hasta grupları arasındaki dağılımının benzer olduğu gözlemlendi ( $p=0,520$ ;  $p>0,05$ ). Aktif hasta grubunda olanların ESH, CRP, NLO, VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP skorları ve tutukluk süresi (dk) değerlerinin, inaktif hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). (Tablo 7).

Tablo 7. Laboratuvar bulguları ve aktivite parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

|                      | Aktif hasta<br>(n=58) | İnaktif Hasta<br>(n=50) | p <sup>a</sup> |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|
|                      | n(%)                  | n(%)                    |                |
| <b>HLAB27</b>        |                       |                         |                |
| Negatif              | 22 (37,9)             | 16 (32)                 | 0,520          |
| Pozitif              | 36 (62,1)             | 34 (68)                 |                |
|                      | Ort±Ss                | Ort±Ss                  | p <sup>b</sup> |
| ESH (mm/h)           | 26,4±14               | 13,9±10,3               | <0,001**       |
| CRP (mg/l)           | 14,9±16,0             | 4,81±3,8                | <0,001**       |
| NLO                  | 2,34±0,9              | 1,91±0,7                | <0,001**       |
| VAS                  | 7,02±1,5              | 2,58±1,4                | <0,001**       |
| BASFI                | 5,87±1,6              | 1,96±1,2                | <0,001**       |
| BASDAI               | 6,49±1,2              | 2,52±1,2                | <0,001**       |
| ASDAS-CRP            | 3,76±0,7              | 1,75±0,5                | <0,001**       |
| Tutukluk Süresi (dk) | 44,5±34,1             | 14,7±17,9               | <0,001**       |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , a: Ki-kare test, b: Mann Whitney U test

#### 4.2. Anksiyete, Depresyon ve Kısa Hastalık Algısı Ölçek Skorlarının

##### Değerlendirilmesi

Toplam 108 hastadan oluşan tüm AS hastalarının BECK-A ve BECK-D ölçek skorları, sağlıklı kontrol grubunda olanlara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,008$ ). HAD-A ve HAD-D skorları ise hasta grubunda olanlarda daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Ölçek skorları ile gruplar arasındaki farklılıklar**

|        | Hasta<br>(n=108) | Sağlıklı kontrol<br>(n=40) | P             |
|--------|------------------|----------------------------|---------------|
|        | Ort±Ss           | Ort±Ss                     |               |
| BECK-A | 15,8±11,4        | 10,0±6,9                   | <b>0,003*</b> |
| BECK-D | 12,8±8,6         | 8,8±6,8                    | <b>0,008*</b> |
| HAD-A  | 6,9±4,0          | 5,6±3,0                    | 0,057         |
| HAD-D  | 6,4±3,9          | 5,0±3,5                    | 0,051         |

\*  $p<0,05$ , a: Mann Whitney U test

Tablo 9’da çalışmada kullanılan ölçek skorları ile hasta alt grupları arasındaki farklılık değerlendirilmiş olup anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Gruplar arasında ölçek skorlarındaki farklılığın nedeni Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde aktif hasta grubunda olan hastaların, sağlıklı kontrol ve inaktif hasta grubunda yer alanların BECK-A, BECK-D, HAD-A ve HAD-D ölçek skorlarına göre daha yüksek skor ortalamasına sahip oldukları tespit edildi. İnaktif hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise ölçek ortalamaları arasında anlamlı farklılık görülmedi.

KHAÖ skoru da aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Hasta alt grupları arasında ölçek skorlarının karşılaştırılması**

|        | Aktif hasta<br>(n=58) | İnaktif Hasta<br>(n=50) | Sağlıklı kontrol<br>(n=40) | $p^{\chi}$         | Post Hoc p                       |
|--------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------------|
|        | Ort±Ss                | Ort±Ss                  | Ort±Ss                     |                    |                                  |
| BECK-A | 21,3±11,4             | 9,46±7,5                | 10,0±6,9                   | <b>&lt;0,001**</b> | a-s; $p<0,001$<br>a-i; $p<0,001$ |
| BECK-D | 16,4±9,1              | 8,7±5,7                 | 8,8±6,8                    | <b>&lt;0,001**</b> | a-s; $p<0,001$<br>a-i; $p<0,001$ |
| HAD-A  | 8,4±4,1               | 5,2±3,1                 | 5,6±3,0                    | <b>&lt;0,001**</b> | a-s; $p<0,001$<br>a-i; $p<0,001$ |
| HAD-D  | 7,8±4,1               | 4,7±2,9                 | 5,0±3,5                    | <b>&lt;0,001**</b> | a-s; $p=0,001$<br>a-i; $p<0,001$ |
| KHAÖ   | 49,6±9,4              | 35,3±11,7               | -                          | <b>&lt;0,001**</b> | -                                |

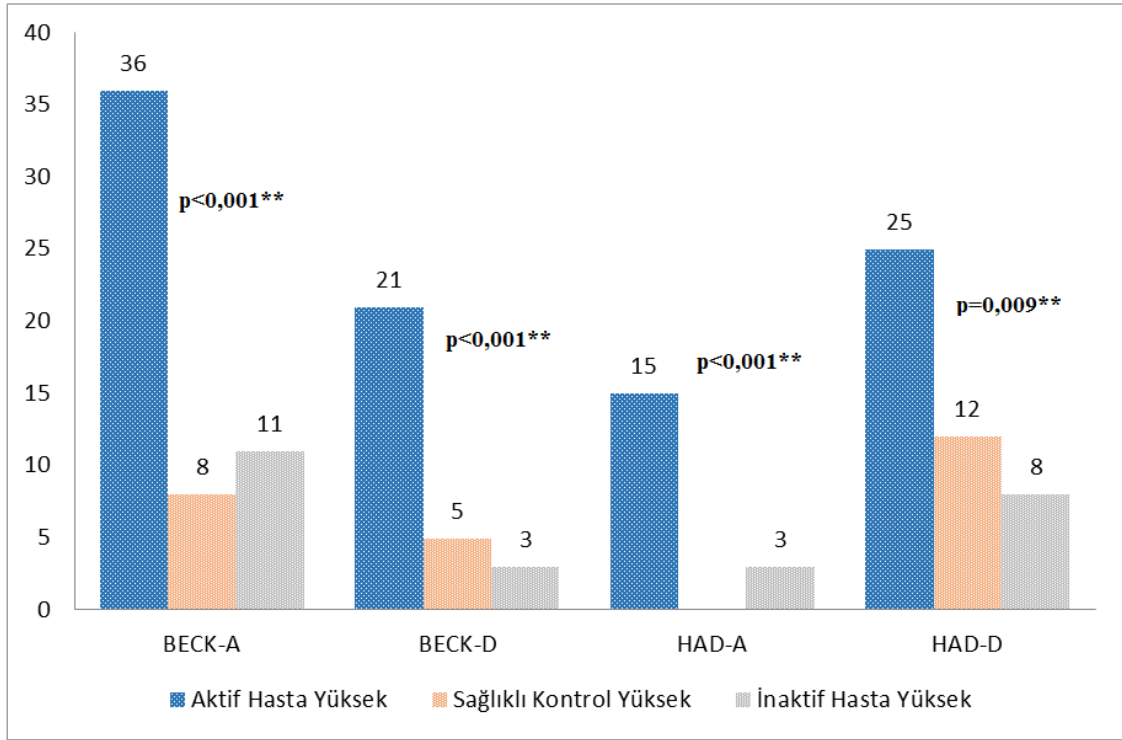
\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ ,  $\chi$ : Kruskal Wallis test, Post Hoc Bonferroni test, a: Aktif hasta, s: Sağlıklı kontrol, i: İnaktif hasta

Hastalara uygulanan kısa hastalık algısı ölçeğinin son ve açık uçlu sorusu olan, hastaların hastalığın sebebi olduğuna inandığı 3 nedeni yazdığı yanıtlardan ilk sıradakilerin dağılımı incelenmiştir. Hastaların % 33,3'ü hastalığın nedenini bilmediğini söylerken % 23,1'i genetik, % 13,9'u stres nedeniyle meydana geldiğini düşündüklerini belirtmiştir. Diğer nedenler de tabloda listelenmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10. KHAÖ son soruya verilen yanıtların değerlendirilmesi**

| Verilen Yanıt                                                       | Hasta Sayısı (n) | Yüzde (%) |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|
| Nedeni bilmiyor                                                     | 36               | 33,3      |
| Genetik                                                             | 25               | 23,1      |
| Stres                                                               | 15               | 13,9      |
| Ağır çalışma koşulları                                              | 12               | 11,1      |
| Soğuk hava/nem maruziyeti                                           | 9                | 8,3       |
| Fiziksel travma                                                     | 5                | 4,7       |
| Sedanter yaşam                                                      | 2                | 1,9       |
| Diğer nedenler (sigara, Biontech aşısı, gebelik, dengesiz beslenme) | 4                | 3,7       |

Kullanılan ölçek skorları kesme puanlarına göre değerlendirildiğinde ölçeklerden aldıkları skorlar kesme puanının üzerinde olanların dağılımları Şekil 3'te verilmiştir. Çalışmada kullanılan ölçekler kesme puanlarına göre değerlendirildiğinde aktif hasta grubunda BECK-A, BECK-D, HAD-A ve HAD-D ölçeklerinin kesme puanının üzerinde kalan hasta sayısının, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,009$ ). Buna göre tüm hastaların % 43,5 ( $n=47$ )'i BECK-A ölçeğine göre orta ve ciddi düzeyde anksiyete belirtileri gösterirken BECK-D ölçeğine göre de % 22,2 ( $n=24$ )'sinin depresif belirtiler gösterdiği görüldü. HAD-A ve HAD-D ölçeklerine göre bakıldığında ise anksiyete ve depresyon oranı sırasıyla % 16,6 ( $n=18$ ) ve % 30,5 ( $n=33$ ) olarak saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Ölçek kesme puanlarına göre yüksek olanların dağılımı

#### 4.3. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ile Ölçek Skorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık süresi ve HLA-B27 pozitifliği ile ölçek skorları arasındaki ilişki Tablo 11’de incelenmiş olup buna göre çalışmada kullanılan ölçek skorları ile yaş, hastalık süresi ve HLA B27 pozitifliği arasında anlamlı bir korelasyon bulgusuna rastlanmadı ( $p>0,05$ ).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadın hastalarda, erkek hastalara göre BECK-A, BECK-D ve HAD-A ölçek skorları daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,022$ ).

Hastaların eğitim durumu ile HAD-A ve HAD-D ölçek skorları arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p=0,038$ ;  $p=0,010$ ). Post Hoc Bonferroni testi ile gruplar arasındaki farklılığa bakıldığında HAD-A ölçek skorunda lise mezunu olanların ölçek skorlarının lisans mezunu olanlara göre daha yüksek olmasından ( $p=0,047$ ); HAD-D ölçek skorunda ise ilköğretim mezunu olanların lisans mezunu olanlara göre daha yüksek ölçek skoruna sahip olmalarından kaynaklandığı anlaşıldı ( $p=0,008$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Ölçek skorları ile sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki (n=108)**

|                        |   | BECK-A         | BECK-D        | HAD-A              | HAD-D             | KHAÖ      |
|------------------------|---|----------------|---------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Yaş                    | r | -0,020         | -0,141        | -0,105             | -0,094            | 0,027     |
|                        | p | 0,813          | 0,087         | 0,206              | 0,254             | 0,780     |
| <b>Cinsiyet</b>        |   |                |               |                    |                   |           |
| Kadın                  |   | 17,5±9,3       | 13,8±8,4      | 7,4±3,5            | 6,6±3,8           | 45,4±12,2 |
| Erkek                  |   | 12,1±11,1      | 10,4±8,1      | 5,9±3,9            | 5,6±3,8           | 41,5±12,8 |
|                        | p | <b>0,002**</b> | <b>0,017*</b> | <b>0,022*</b>      | 0,119             | 0,117     |
| <b>Hastalık Süresi</b> | r | -0,041         | -0,020        | -0,048             | 0,011             | -0,101    |
|                        | p | 0,680          | 0,843         | 0,632              | 0,912             | 0,305     |
| <b>HLA B27</b>         | r | -0,051         | -0,008        | -0,100             | 0,076             | -0,159    |
|                        | p | 0,598          | 0,934         | 0,305              | 0,433             | 0,100     |
| <b>Eğitim durumu</b>   |   |                |               |                    |                   |           |
| İlköğretim (i)         |   | 15,6±10,2      | 12,9±6,8      | 6,9±3,4            | 6,9±3,2           | 43,9±12,0 |
| Lise (ii)              |   | 15,1±11,4      | 12,3±9,7      | 7,1±4,2            | 6,2±4,4           | 43,2±13,3 |
| Lisans (iii)           |   | 11,2±9,9       | 9,4±7,8       | 5,2±3,6            | 4,5±3,3           | 40,9±12,9 |
|                        | p | 0,114          | 0,130         | 0,038*             | 0,010*            | 0,639     |
| <b>Post Hoc p</b>      |   | -              | -             | ii-iii;<br>p=0,047 | i-iii;<br>p=0,008 | -         |

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , Spearman korelasyon test

Ekstraartiküler tutulumu olan ve sigara kullanan hastaların BECK-A, BECK-D, HAD-A, HAD-D ve KHAÖ skorlarının yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Ölçek skorları ile sigara kullanımı ve ekstraartiküler tutulum arasındaki ilişki**

|        | Ekstraartiküler Tutulum |          |       | Sigara Kullanımı |          |       |
|--------|-------------------------|----------|-------|------------------|----------|-------|
|        | Yok                     | Var      | P     | Yok              | Var      | P     |
|        | Ort±Ss                  | Ort±Ss   |       | Ort±Ss           | Ort±Ss   |       |
| BECK-A | 15,4±1,1                | 19,8±4,1 | 0,226 | 13,3±1,0         | 15,6±1,6 | 0,205 |
| BECK-D | 12,6±8,8                | 14,6±6,3 | 0,466 | 10,8±0,8         | 13,1±1,2 | 0,089 |
| HAD-A  | 6,7±0,4                 | 8,5±0,9  | 0,173 | 6,17±0,3         | 7,03±0,6 | 0,177 |
| HAD-D  | 6,3±0,4                 | 6,9±0,9  | 0,637 | 5,56±0,4         | 6,64±0,5 | 0,092 |
| KHAÖ   | 42,4±1,3                | 47,7±3,3 | 0,192 | 42,8±1,7         | 43,2±1,8 | 0,857 |

\*  $p < 0,05$ , Mann Whitney U test

#### 4.4. Tüm Hastalarda Ölçek Skorları ile Hastalık Aktivitesini Gösteren Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilmiş olan 108 AS hastasının ölçek skorları ile VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP skorları ve inflamatuvar laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiş olup Tablo 13'te sunulmuştur.

BECK-A ölçek skoru ile VAS ( $r=0,518$ ), BASFI ( $r=0,518$ ), BASDAI ( $r=0,656$ ) ve ASDAS-CRP ( $r=0,481$ ) değerleri arasında pozitif yönlü orta düzey bir korelasyon olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

BECK-D ölçek skoru ile VAS ( $r=0,458$ ), BASFI ( $r=0,482$ ), BASDAI ( $r=0,570$ ) ve ASDAS-CRP ( $r=0,443$ ) değerleri arasında pozitif yönlü orta; ESH ( $r=0,227$ ) değeri ile ise pozitif yönlü zayıf bir ilişkiye rastlandı ( $p>0,05$ ).

HAD-A ölçek skoru ile VAS ( $r=0,396$ ), BASFI ( $r=0,368$ ), BASDAI ( $r=0,529$ ) ve ASDAS-CRP ( $r=0,326$ ) değerleri arasında pozitif yönlü orta düzey bir korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ).

HAD-D ölçek skoru ile de VAS ( $r=0,375$ ), BASFI ( $r=0,396$ ), BASDAI ( $r=0,464$ ) ve ASDAS-CRP ( $r=0,320$ ) değerleri arasında pozitif yönlü orta düzey bir korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ).

KHAÖ skoru ile VAS ( $r=0,662$ ), BASFI ( $r=0,610$ ), BASDAI ( $r=0,657$ ) ve ASDAS-CRP ( $r=0,589$ ) değerleri ile pozitif yönlü orta düzey; ESH ( $r=0,293$ ) ve CRP ( $r=0,246$ ) değerleri ile pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Ölçek skorları ile hastalık aktivite göstergeleri arasındaki ilişki (n=108)**

|            |   | BECK-A  | BECK-D  | HAD-A   | HAD-D   | KHAÖ    |
|------------|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| VAS        | R | 0,518** | 0,458** | 0,396** | 0,375** | 0,662** |
|            | P | <0,001  | <0,001  | <0,001  | <0,001  | <0,001  |
| BASFI      | R | 0,529** | 0,482** | 0,368** | 0,396** | 0,610** |
|            | P | <0,001  | <0,001  | <0,001  | <0,001  | <0,001  |
| BASDAI     | R | 0,656** | 0,570** | 0,529** | 0,464** | 0,657** |
|            | P | <0,001  | <0,001  | <0,001  | <0,001  | <0,001  |
| ASDAS-CRP  | R | 0,481** | 0,443** | 0,326** | 0,320** | 0,589** |
|            | P | <0,001  | <0,001  | 0,001   | 0,001   | <0,001  |
| ESH (mm/h) | R | 0,193*  | 0,227*  | 0,010   | 0,091   | 0,293** |
|            | P | 0,049   | 0,020   | 0,997   | 0,355   | 0,002   |
| CRP (mg/l) | R | 0,098   | 0,166   | 0,012   | 0,075   | 0,246*  |
|            | P | 0,316   | 0,089   | 0,903   | 0,442   | 0,011   |
| NLO        | R | 0,110   | 0,041   | 0,063   | -0,002  | 0,074   |
|            | P | 0,255   | 0,677   | 0,516   | 0,985   | 0,446   |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Spearman korelasyon test

Aktif hastalığı olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde ise CRP değeri ile BECK-A ( $r=-0,386$ ) ve HAD-A ( $r=-0,356$ ) değerleri arasında negatif yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,003$ ;  $p=0,007$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Aktif hastalık grubunda ölçek skorları ile ilgili parametreler arasındaki ilişki (n=58)**

|            |   | BECK-A   | BECK-D | HAD-A    | HAD-D  | KHAÖ   |
|------------|---|----------|--------|----------|--------|--------|
| ESH (mm/h) | R | -0,062   | 0,111  | -0,150   | 0,049  | 0,151  |
|            | P | 0,646    | 0,409  | 0,266    | 0,718  | 0,263  |
| CRP (mg/l) | R | -0,386** | -0,212 | -0,356** | -0,142 | -0,126 |
|            | P | 0,003    | 0,117  | 0,007    | 0,296  | 0,356  |
| NLO        | R | -0,049   | 0,015  | -0,035   | 0,026  | 0,010  |
|            | P | 0,717    | 0,911  | 0,796    | 0,845  | 0,943  |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Spearman korelasyon test

#### 4.5. Aktif Hastalık Grubunda Hastalık Aktivite Parametreleri ile Ölçek Skorlarının Zamana Bağlı Değişimi

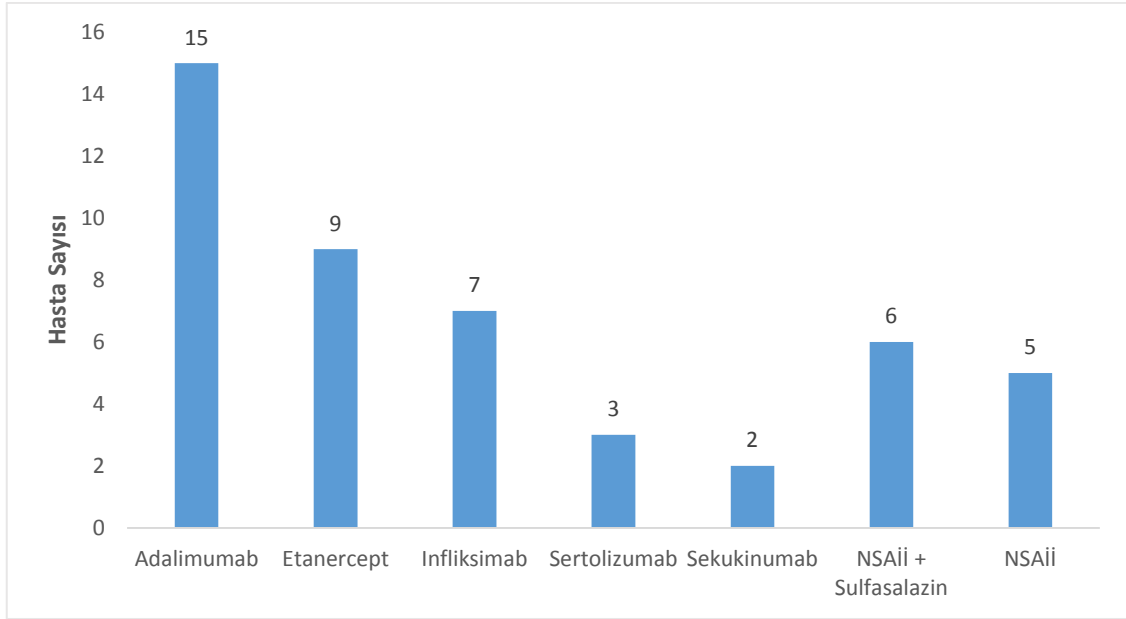
BASDAI skoru 4'ün üzerinde olup tedavi değişikliği yapılan ve 3.aydaki değerlendirmede tedavi yanıtı olan 47 hastanın hastalık aktivite parametreleri ile ölçek skorları yeniden değerlendirildi ve Tablo 15'te sunuldu. Uygulanan tedavilere cevap alınan hastaların ESH, CRP, VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP, sabah tutukluk süresi, BECK-A, BECK-D, HAD-A, HAD-D ve KHAÖ tedavi sonrası değerlerinin, başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Nötrofil lenfosit oranında ise anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo 15).

**Tablo 15. Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farklılıklar (n=47)**

|                      | Öncesi<br>Ort±Ss | Sonrası<br>Ort±Ss | p        |
|----------------------|------------------|-------------------|----------|
| ESH (mm/h)           | 26,9±2,2         | 18,7±1,8          | <0,001** |
| CRP (mg/l)           | 18,7±1,8         | 14,3±2,0          | 0,001**  |
| NLO                  | 2,34±0,8         | 2,08±1            | 0,214    |
| VAS                  | 7,06±0,2         | 3,34±0,2          | <0,001** |
| BASFI                | 5,95±0,2         | 3,3±0,3           | <0,001** |
| BASDAI               | 6,53±0,2         | 3,66±0,2          | <0,001** |
| ASDAS-CRP            | 3,76±0,7         | 2,24±0,7          | <0,001** |
| Tutukluk Süresi (dk) | 46,7±5,1         | 14,5±2,4          | <0,001** |
| BECK-A               | 21,4±1,7         | 11,9±1,4          | <0,001** |
| BECK-D               | 15,9±1,3         | 9,87±1,2          | <0,001** |
| HAD-A                | 8,13±0,6         | 5,53±0,5          | <0,001** |
| HAD-D                | 7,89±0,6         | 6,08±0,5          | <0,001** |
| KHAÖ                 | 48,9±1,3         | 37,4±1,6          | <0,001** |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Wilcoxon rank test

Başlangıçta aktif hastalığı olup 12. haftadaki kontrolde uygulanan tedavilere cevap alınmış olan 47 hastanın 36'sına biyolojik ajan tedavisi, 5 hastaya NSAİİ, 6 hastaya da NSAİİ ile birlikte DMARD tedavisi verilmişti. 4'ü NSAİİ, 2'si biyolojik ajan tedavisi alan 6 hasta tedavilerini düzenli kullanmamış olup 3.ay kontrolünde BASDAI skoruna göre tedavi yanıtı olmadığından; 5 hasta ise ulaşamadığı için 3.ay değerlendirmesine dahil edilemedi. 47 hastanın aldığı tedaviler Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. Tedavi yanıtı olan hastaların aldığı tedaviler (n=47)

Başlangıçta aktif hastalığı olup tedavisi düzenlenen ve tedaviye cevap alınan 47 hastanın 12. haftadaki değerlendirmesinde BECK-A, BECK-D, HAD-A, HAD-D ve KHAÖ skorlarının başlangıç düzeyine göre belirgin olarak gerilediği görüldü (Tablo 15). Bu 47 hastanın ölçek skorları halen inaktif hastalık grubundaki hastaların skorlarından daha yüksekti. Ancak iki grubun ortalama ölçek puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Tedaviye yanıt veren aktif hastaların 12. haftadaki ölçek skorları ile inaktif hastalık grubunun skorlarının karşılaştırılması

|        | Aktif Hasta<br>(n=47) | İnaktif Hasta<br>(n=50) | P     |
|--------|-----------------------|-------------------------|-------|
|        | Ort±Ss                | Ort±Ss                  |       |
| BECK-A | 11,9±1,4              | 9,5±1,1                 | 0,215 |
| BECK-D | 9,87±1,2              | 8,7±0,8                 | 0,997 |
| HAD-A  | 5,53±0,5              | 5,2±0,4                 | 0,870 |
| HAD-D  | 6,08±0,5              | 4,7±0,4                 | 0,075 |
| KHAÖ   | 37,4±1,6              | 35,3±11,7               | 0,269 |

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Mann Whitney U test

## 5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit yapısal ve işlevsel olarak bozulmalara neden olan kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Prevalansının % 0,5 - 0,6 olduğu tahmin edilmekte olup ilk semptomlar genellikle 30 yaş öncesi başlamakta ve fiziksel işlevi etkileyerek hastaların işlevselliğinde, yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. AS geri döndürülemez yapısal hasarlara neden olabilir. Ömür boyu takip ve tedavi gerektirir ki bu da psikolojik rahatsızlıkların gelişme riskini artırmaktadır. Yapılan birçok çalışmada depresyon ve anksiyete riski de dahil olmak üzere ruh sağlığının belirgin olarak etkilendiği gösterilmiştir.

Depresyon kronik yaygın bir durumdur ve dünya çapında en az 120 milyon kişiyi etkileyen önemli bir engellilik nedenidir.<sup>1</sup> AS ve diğer romatizmal hastalıklara eşlik eden depresyon daha fazla ekonomik yük, tedavi maliyeti ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle klinik pratikte AS hastalarının değerlendirilmesinde depresyonu önleme, erken teşhis ve uygun yönetim önem arz etmektedir. Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda diğer komorbiditeler ile birlikte depresyonun da taranması EULAR tarafından önerilmektedir.<sup>123</sup> AS'de depresyon multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Yorgunluk, ağrı, fiziksel işlev bozukluğu gibi AS'nin semptom ve sonuçları bu nedenlere örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca depresyon hastalık aktivitesi ve inflamasyonun doğrudan sonucu da olabilir.

Çalışmamızda AS'li hastalarda depresyon ve anksiyetenin normal sağlıklı popülasyona ve hastalık aktivite düzeyine göre değerlendirilmesi prospektif olarak yapılmıştır. BASDAI skoru 4'ün üzerinde olan hastalar aktif hastalık grubu olarak çalışmaya alınmış olup 58 aktif, 50 inaktif hastalığı olan toplam 108 AS tanılı hasta ve sağlıklı toplumdan 40 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu ile sağlıklı toplum yaş ve cinsiyet yönünden benzer bireylerden oluşmaktadır. Toplam 108 hastadan oluşan tüm AS hastaları birlikte değerlendirildiğinde BECK-A ve BECK-D ölçek skorları, sağlıklı kontrol grubunda olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. HAD-A ve HAD-D skorları ise hasta grubunda olanlarda daha yüksek olmasına karşın sağlıklı kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Aktif ve inaktif hastalar sağlıklı kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, aktif hastalık grubunun dört ölçek skorunun da anlamlı olarak daha

yüksek olduğu görülmüştür. İnaktif hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise fark saptanmamıştır. Bu bulgulara dayanarak şu çıkarımda bulunulabilir: AS hastalarında anksiyete-depresyon düzeyinin sağlıklı toplumdan yüksek olmasının sebebi büyük oranda hastalığın aktivitesidir.

Ölçekler kesme puanına göre değerlendirildiğinde de aynı farklılığın devam ettiği belirlenmiştir. BECK-A ölçeği için aktif hasta grubunun % 62,06'sı (36 hasta) kesme puanının üzerinde yer alırken inaktif hasta ve sağlıklı kontrol grupları için bu oran sırasıyla % 22 (11 hasta) ve % 20 (8 kişi) olarak saptanmıştır. BECK-D ölçeği için aktif hastaların % 36,2'si (21 hasta), inaktif hastaların % 6'sı (3 hasta), sağlıklı toplumun % 12,5'u (5 kişi) kesme puanının üzerinde yer almaktadır. HAD-D ölçeği için bu oranlar sırasıyla % 43,1 (25 hasta), % 16 (8 hasta), % 30 (12 kişi) iken HAD-A ölçeği için aktif hastalarda % 25,9 (15 hasta), inaktif hastalarda % 6 (3 hasta) olarak belirlenmiştir. HAD-A ölçeğine göre sağlıklı kontrol grubunda kesme puanı üzerinde kalan olmamıştır. Aktif hastaların anksiyete depresyon sıklığı ve düzeyinin kesme puanı uygulandığında da yüksek saptanması literatür ile uyumlu olup inaktif hasta ve sağlıklı toplum grupları arasında ise fark görülmemiştir. Ayrıca depresyon ölçekleri kesme puanlarına göre değerlendirildiğinde sağlıklı toplumda kesme puanı üzerinde kalanların sayısının inaktif hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

AS hastalarında depresyon üzerine yapılmış çalışmalar literatürde mevcuttur. AS hastalarında tanıdan itibaren psikiyatrik rahatsızlıkların gelişme sıklığının araştırıldığı bir retrospektif kohort çalışmasında sonradan ortaya çıkan en yaygın psikiyatrik rahatsızlıkların depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır. Depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu insidansının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu da gözlenmiştir.<sup>127</sup> HAD-D ölçeği ile birlikte birçok farklı depresyon ölçeğinin kullanıldığı çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde AS'de depresyon prevalansı % 3 ile % 66 arasında değişmekle birlikte genel yaygınlığın % 35 olduğu ve astım ( % 27), SLE ( % 24), romatoid artrit ( % 15) gibi diğer kronik hastalıklardaki depresyon prevalanslarına göre de daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>1</sup> Webers ve arkadaşları tarafından 245 AS hastası ile yapılan bir çalışmada da HAD-D ölçeğine göre depresyon oranı % 18 olarak belirlenmiştir (kesme puanı 7 olarak alınmıştır).<sup>123</sup> Bir kohort çalışmasında ise AS kohortunda depresyon riski kontrol grubuna göre 2,21 kat daha yüksek bulunmuştur ve bu çalışmaya göre AS hastalarının % 15'inde ilk tanıyı takip

eden 5 yıl içinde antidepresan ilaç tedavisi başlanma gereksinimi olduğu görülmüştür.<sup>122</sup> Başka bir araştırmada da 13 yıllık izlemde AS hastalarının % 10'unda doktor tanısı ile depresyon meydana geldiği belirlenmiştir, karşılaştırılan kontrol grubunda ise bu oran % 6 olarak saptanmıştır.<sup>137</sup> Çalışmalar arasındaki bu heterojenitenin nedeni olabilecek etnik köken, coğrafi bölge, örneklem büyüklüklerinin farklılığı gibi birçok faktör bulunabilir. Çalışmamızda tüm AS hastaları değerlendirildiğinde HAD-D ölçeğine göre depresyon prevalansı % 30,5 iken BECK-D ölçeğine göre % 22,2 bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise oranların belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir.

Anksiyete üzerine ise nispeten daha az çalışma yapılmış olmakla beraber romatoid artrit, psöriatik artrit ve AS hastaları ile yapılan bir çalışmada anksiyete prevalanslarının sırasıyla % 7,5, % 8,7 ve % 10,2 olduğu belirlenmiştir.<sup>138</sup> Barışan ve ark. tarafından AS ve nr-axSpA hastalarında yapılan bir çalışmada BECK-A ve BECK-D envanteri kullanılmış olup depresyon sıklığı % 27 iken anksiyete sıklığı % 60 olarak bulunmuştur ve hastalık alt gruplarında da farklılık olmadığı görülmüştür.<sup>139</sup> Anksiyeteyi değerlendirmek için HAD-A envanterinin kullanıldığı bir çalışmada ise AS hastalarındaki anksiyete düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan belirgin olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca BASDAI, BASFI, ağrı düzeyini belirten VAS skoru ve ESH'nin anksiyete riskini etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiş; CRP, yaş, cinsiyet ve hastalık süresi ile ilişki bulunmamıştır.<sup>140</sup> AS'yi de içeren aksiyal SpA hastaları ile yapılan bir çalışmada ise anksiyete düzeyi BASFI, BASDAI ve depresyon skorları ile ilişkili bulunmuştur.<sup>141</sup> Bizim çalışmamızda anksiyete prevalansı BECK-A skoruna göre % 43,5, HAD-A ölçeğine göre ise % 16,6 bulunmuş olup Türkiye'de yapılmış çalışma ile aradaki farklılığın kesme puanlarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda kesme puanı 16 olarak alınmış olup yukarıda söz edilen çalışmada 8 ve üzerinde puan alan hafif anksiyete düzeyi olan hastalar da dahil edilmiştir.

Sosyodemografik faktörlerin etkisi de yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Yaş ve hastalık süresi ile depresyon düzeyinin ilişkisi yapılan bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tayvan'da yapılmış olan bir çalışmada AS hastalarının yaşı, hastalık süresi ve depresyon düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.<sup>142</sup> Baysal ve ark. tarafından 243 AS hastası ile yapılan bir çalışmada da yaş ve hastalık süresi ile

anksiyete-depresyon ölçek skorları arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.<sup>140</sup> Çalışmamızda hastaların yaşı ve hastalık süreleri ile hiçbir ölçek skoru arasında korelasyon saptanmamıştır.

Eğitim düzeyi ile anksiyete-depresyon skorlarının negatif korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>143</sup> Türkiye’de yapılan bir çalışmada BECK-A envanterine göre anksiyetesi olan hastalarda kadın oranının daha fazla ve eğitim düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>139</sup> Baysal ve ark.’nın yaptığı çalışmada HAD-A ve HAD-D ölçek puanlarının eğitim düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>140</sup> Bizim çalışmamızda hastalar eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde HAD-A ve HAD-D ölçek skorları arasında farklılık olduğu gözlemlendi. Gruplar arasındaki farklılığa bakıldığında HAD-A ölçek skorunda lise mezunu olanların lisans mezunu olanlara göre ölçek skorunun daha yüksek olduğu; HAD-D ölçek skorunda ise ilköğretim mezunu olanların, lisans mezunu olanlara göre daha yüksek ölçek skoruna sahip olduğu anlaşılmıştır. Eğitim ile negatif korelasyon saptanmış olup daha önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Komorbid hastalıklar açısından ise genel olarak daha depresif belirtileri olan kişilerin başka komorbiditelere de sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>144</sup> Bu çalışmada komorbid hastalıklar tüm hastaların yalnızca 11’inde olup ölçek skorları ile korelasyon değerlendirilmemiştir.

Sigara kullanımı ile de depresyonun arasında pozitif korelasyon olabileceği birkaç çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte axSpA hastaları ile yapılan çalışmada anksiyete ile sigara arasında ilişki bulunmazken depresyon sıklığı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>141</sup> Bizim çalışmamızda sigara kullanan hastaların BECK-A, BECK-D, HAD-A, HAD-D ve KHAÖ ölçek skorlarının yüksek olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Cinsiyet ile psikiyatrik bozukların ilişkisini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Kadınlarda AS prevalansının daha düşük, depresyon ve anksiyete bozukluklarının ise daha yüksek olması nedeniyle araştırmacıların AS hastalarının cinsiyet dağılımını göz ardı ederek depresyon ve anksiyete bozuklukları geliştirme riskini yanlış değerlendirebilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet ile karşılaştırıldığında kadın cinsiyetin depresyon riski daha yüksek bulunmuştur.<sup>122,137</sup> Kanıtlar kadın cinsiyetin AS’deki depresyonla ilişkili olduğunu göstermekle birlikte AS’deki anksiyetenin cinsiyet ile ilişkisi net değildir.<sup>127</sup> AS

hastalarında anksiyete üzerinde kadın cinsiyetin bağımsız risk faktörü olarak belirlendiği araştırmalar mevcut olmakla beraber AS ve non-radyografik axSpA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise AS grubunda depresyon için kadın cinsiyet, anksiyete için ise erkek cinsiyetin ağırlıklı olduğu görülmüştür.<sup>139,143</sup> Çalışmamızda kadın hastalarda erkek hastalara göre 4 anksiyete-depresyon ölçek skorunun da daha yüksek olduğu görülmüştür. Kadın hastaların BECK-A, BECK-D ve HAD-A ölçek skorlarının ortalamasının, erkek hastaların skor ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir.

AS otoimmün bir romatizmal hastalık olup genetik faktörler de AS'li hastalarda görülen ruhsal bozuklukları etkileyebilmektedir. AS ile ilişkisi en iyi tanımlanmış olan gen HLA-B27'dir. HLA gen ailesindeki değişikliklerin depresyon ve duygudurum bozuklukları ile ilişki olduğunu gösteren bir çalışma da literatürde mevcuttur.<sup>145</sup> Nr-axSpA hastaları ile yapılan bir çalışmada HLA-B27 ile depresif belirtiler arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>144</sup> HLA-B27 ile kullanılan ölçek skorlarının ilişkisi çalışmamızda değerlendirilmiş olup anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Hastalık aktivitesinin şiddeti, yorgunluk, uyku bozukluğu gibi durumların AS hastalarında depresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada BASDAI'deki her bir birimlik artışın depresyon riskini % 30 artırdığı belirtilmiştir.<sup>144</sup> Hastalık aktivitesi ile anksiyete-depresyon skorlarının ilişkisinin incelendiği bir çalışmada klinik olarak anksiyetik ve depresif belirtileri olanlarda daha yüksek BASDAI ve BASFI skoru olduğu görülürken BASMI puanları ise psikolojik durum ile en az bağlantılı olarak bulunmuştur.<sup>128</sup> Kılıç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yüksek HAD-A ve HAD-D skoru olanlarda BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP skorlarının ve görsel analog skala (VAS) puanının da daha yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>143</sup> Aksiyal SpA hastaları ile yapılan araştırmada ise hem anksiyete hem depresyon düzeylerinin daha yüksek BASFI ve BASDAI değerleri ile önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir.<sup>141</sup> Ertenli ve ark. tarafından AS hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyi üzerine infliksimab tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada ise tedavi öncesi BASDAI skoru ile BECK-D, HAD-A ve HAD-D ölçekleri arasında korelasyon bulunmamıştır.<sup>126</sup> Bizim çalışmamızda kullanılan dört anksiyete depresyon ölçeğinin tümünün BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP skorları ve VAS puanı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresyonun patofizyolojisinde proinflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu şu şekilde de ifade edilebilir: AS'deki inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler depresyon ile ilişkilidir. CRP, IL-6, IL-17, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin depresyon hastalarında yüksek saptandığını bildiren çalışmalar vardır. Nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) de hem AS hem depresyon patogenezine dahil olan başka bir belirteçtir.<sup>146</sup> Depresyon düzeyi ve hastalık aktivitesi yüksek olan AS hastalarında infliksimab tedavisi uygulandıktan sonra depresyon düzeylerinin de gerilemesi söz edilen bulguları desteklemektedir.<sup>122,126</sup> CRP ve ESH ile anksiyete, depresyon skorlarının ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Ertenli ve ark. tarafından yapılan çalışmada CRP ve ESH seviyeleri ile BECK-D ve HAD-A ölçek skorları arasında korelasyon bulunmamıştır, yalnızca ESH ile HAD-D skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir.<sup>126</sup> AS hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyi ile hastalık ilişkili parametrelerin araştırıldığı Çin'de yapılmış olan bir çalışmada ESH ve CRP ile psikolojik problemler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (145). Çalışmamızda tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde yalnızca BECK-D skoru ile ESH değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişkiye rastlanmıştır. Aktif hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde ise CRP değeri ile BECK-A ve HAD-A değerleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon görülmüştür. KHAÖ ile hem ESH hem CRP arasında zayıf bir ilişki olduğu da belirlenmiştir. NLO'nun depresyonda ve inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon düzeyinin göstergesi olarak kullanımı birçok çalışmada araştırılmıştır. Duygudurum bozukluklarında inflamatuvar bir aktivasyonun meydana geldiğinin ve NLO'nun bu aktivasyonu tespit etmede etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında majör depresif bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre NLO oranı daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada CRP ve ESH değerlendirilememiş olup NLO'nun inflamasyonun düzeyi ile korelasyonu incelenememiştir.<sup>147</sup> AS hastalarında hastalık aktivite düzeyi ile NLO ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada NLO ile BASDAI skoru arasında pozitif korelasyon saptanmış ve ESH ile birlikte NLO düzeyi aktif hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları ile birlikte inflamasyonu göstermede ve anti-TNF tedavinin etkinliğini değerlendirmede faydalı ve kolay tetkik edilebilecek bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.<sup>148,149</sup> Çalışmamızda aktif hastalığı olan hastalarda NLO düzeyleri inaktif hastalığı olanlara göre anlamlı olarak

daha yüksek bulunmuştur. Aktif hastalığı olan ve tedaviye cevap veren hastaların NLO düzeylerinin tedavi ile gerilediği belirlenmiştir. Ancak tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NLO ile depresyon, anksiyete ve hastalık algısı ölçek skorları arasında ise korelasyon saptanmamıştır.

Genç yaşlarda ortaya çıkan, kronik ağrı ve deformitelere de yol açabilen AS hastalarında hastalıkla ilgili endişe düzeyi artmakta ve negatif bir hastalık algısı oluşabilmektedir. AS hastalarının yaşam kalitesi ile hastalık algı düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalıkla ilgili endişe düzeyinin yaşam kalitesini belirgin olarak etkilediği gösterilmiştir.<sup>150</sup> AS hastalarının tedaviye uyumu ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada ise daha uzun hastalık süresi ve hastalığın bireyin yaşamı üzerindeki etkisine ilişkin daha yüksek KHAÖ skoru düşük ilaç uyumu ile ilişkili bulunmuştur.<sup>151</sup> Diğer yandan daha yüksek toplam hastalık algısı puanı hastanın daha fazla tehdit altında hissettiğini yansıtmakta olup daha iyi tedavi uyumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak şöyle söylenebilir: hastaların ihtiyaçları ve önceliklerine göre hastalık hakkında kişiye özel eğitim ve tedavi sağlamak hastalık algılarını iyileştirebilir, tedaviye uyumunu da artırabilir. Çalışmamızda KHAÖ puanı aktif hasta grubunda ( $49,6 \pm 9,4$ ) inaktif hasta grubuna ( $35,3 \pm 11,7$ ) göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalık algısı ile VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP, ESH ve CRP arasında pozitif korelasyon görülürken hastaların sosyodemografik verileri ve diğer laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hastaların hastalığın nedeninin ne olduğunu düşündüklerine dair açık uçlu olarak tasarlanmış olan son soruya verilen yanıtlar değerlendirildiğinde ise % 33,3'ünün nedenini bilmediği, % 23,1'inin genetik, % 13,9'unun ise strese bağlı olabileceğini düşündüğü anlaşılmıştır. Diğer nedenler arasında ise soğuk hava, geçmişte yaşanılmış olan fiziksel bir travma veya ağır koşullarda çalışma, sedanter yaşam, sigara gibi nedenler bulunurken 1 hasta Covid-19 pandemi sürecinde uygulanan Biontech aşısından sonra AS tanısı almasından dolayı aşının neden olduğunu düşündüğünü belirtmiştir.

Depresyon, artritli hastalarda tedaviye uyumun zayıf olması ve hastalar tarafından bildirilen hastalık şiddetinin daha yüksek düzeyde olması ile ilişkilidir. Öksüz ve ark. tarafından AS hastalarında depresyon düzeyi ile ilaç uyumunun değerlendirildiği bir çalışmada depresif belirtiler arttıkça ilaç uyumunun azaldığı belirlenmiştir. Ancak bu durumun depresyonun nedeni mi sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Her ne kadar yüksek

depresyon skorları daha düşük ilaç uyumu nedeni olarak düşünülse de daha düşük ilaç uyumu da hastalık semptomlarını artırabilmekte ve bu da depresyon düzeylerinde artışa neden olabilmektedir.<sup>152</sup> Bu nedenle AS hasta grubunun değerlendirilmesinde psikiyatrik durumu da değerlendirerek tedavi planlamasında göz önünde bulundurmak önemlidir. Anti-inflamatuar ilaçlar ve biyolojik ajanlarla tedavi ile depresif belirtilerde iyileşme olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve diğer kronik inflamatuvar fiziksel hastalıklarda anti-TNF, anti IL-6/6R, anti IL-17, anti IL-12/23 gibi sitokin antagonistleri dahil olmak üzere biyolojik ajanların depresif semptomları iyileştirdiği gözlenmiştir.<sup>146</sup>

AS'de tedavi yanıtı ile depresyon düzeylerinin ilişkisi de araştırma konusudur. 566 AS hastasında etanercept ve sülfasalazin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 16 haftanın sonunda etanercept grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da hastalık aktivite skorları ve depresif semptomlarda önemli iyileşmeler olduğu gösterilmiştir.<sup>153</sup> İnfliksımab ile plasebo tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise infliksımab tedavisi alanlarda depresif belirtilerdeki azalmanın daha ilk haftalarda meydana gelmeye başladığı ve 24 haftanın sonunda plasebo grubuna göre BASDAI ve depresyon skorunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>154</sup> Yine infliksımab etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da infliksımab tedavisi başladıktan 12 hafta sonra yapılan değerlendirmede hastaların sabah tutukluk sürelerinin, ESH, CRP değerlerinin, BASDAI, BASFI ve BECK-D skorlarının belirgin olarak gerilediği belirtilmiştir.<sup>155</sup> Ertenli ve ark. tarafından yapılmış olan araştırmada da 16 AS hastasının infliksımab tedavisi öncesi ve ilk 3 infüzyon sonrası anksiyete-depresyon skorlarındaki değişim incelenmiş olup 2. ve 3. infüzyondan sonra hastaların ölçek skorlarında önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine BASDAI'deki değişiklik anksiyete ya da depresyon puanlarındaki değişimle ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca tedavi öncesi dönemde de korelasyon saptanmamıştır.<sup>126</sup>

Çalışmamızda başlangıçta aktif hastalığı olan, tedavisi düzenlenen ve takiplerinde tedavi cevabı olan hastaların 12. haftadaki kontrol değerlendirmesinde hastalık aktivitesine ait BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, VAS, CRP, ESH değerlerinin ve anksiyete, depresyon, hastalık algısı ölçek skorlarının gerilediği gösterilmiştir. Nötrofil lenfosit oranının da inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilecek bir parametre

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda tedavi yanıtı olan hasta grubunda NLO’da istatistiksel olarak anlamlı gerileme gözlenmemiştir.



## 6. SONUÇLAR

1. AS hastalarında depresyon ve anksiyete oranı ve düzeyi sağlıklı topluma göre yüksek olarak saptanmıştır. Hastaların değerlendirilmesinde, tedavi planlanmasında bu durumun göz önünde bulundurulması önerilmektedir.
2. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri incelendiğinde yaş, hastalık süresi, sigara kullanımı, ekstraartiküler tutulum, HLA-B27 ile ölçek skorları arasında korelasyon görülmemiştir. Cinsiyet farklılığına göre değerlendirildiğinde kadın hastalarda erkek hastalara göre anksiyete-depresyon ölçek skorları daha yüksek olarak saptanmıştır. Eğitim durumu ile ölçek skorları arasında ise negatif korelasyon mevcuttur. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda bu değişkenlere ait farklı sonuçlar mevcut olup AS hastalarında depresyon-anksiyete sıklığının arttığı göz önünde bulundurularak her hastanın kendi özelinde değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.
3. Hastalar BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif hastalar olarak ayrı ayrı analiz edildiğinde aktif hasta grubunda tüm ölçek skorlarının inaktif hastalık grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Hastalık aktivitesini gösteren VAS, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP skorları ile anksiyete-depresyon düzeyleri ve KHAÖ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
4. İnflamasyonu gösteren laboratuvar parametreleri de değerlendirilmiştir. ESH, CRP ve NLO aktif hasta grubunda inaktif hastalara göre belirgin olarak daha yüksektir. Tüm hastalarda bu inflamatuvar belirteçler ile ölçek skorları karşılaştırıldığında, yalnızca ESH ile depresyon arasında pozitif korelasyon saptanırken, aktif hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde CRP değeri ile anksiyete ölçek puanları arasında negatif korelasyon görülmüştür. KHAÖ ile hem ESH hem CRP arasında zayıf bir ilişki olduğu da belirlenmiştir. NLO ile ölçek skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.
5. Aktif hasta grubunda olan ve hastalık aktivitesinin yüksek olması nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hastaların 3. aydaki kontrol değerlendirmesinde hastalık aktivite skorlarının, sabah tutukluğu süresinin ve inflamatuvar laboratuvar belirteçlerinin anlamlı olarak gerilediği görülmüştür.

6. Başlangıçta aktif hasta grubunda olup düzenlenen tedaviye cevap alınan hastaların 12. haftadaki kontrolünde hastalık aktivitesinin azalması ile birlikte anksiyete, depresyon ve hastalık algısı ölçek skorlarının da anlamlı olarak gerilediği saptanmıştır. Uygulanan anti-inflamatuar ilaçlar ve biyolojik ajanlar ile hastaların hem klinik olarak hastalık aktivitesinde azalma sağlanmış hem de inflamasyon baskılanmıştır. AS’de hastalık aktivitesinin ve inflamasyonun etkin tedavi ile kontrol altına alınmasının hastaların duygudurumları üzerine olumlu etki yaptığı görülmüştür. Ayrıca başlangıçta aktif hastalığı olup takipte tedavi cevabı olan hastaların hastalığa bakış açılarının da değişmekte, hastalığı kontrol altına alabileceklerine olan inançlarının artmakta olduğu, hastalığı tehdit olarak algılamalarının ve korkularının azaldığı hastalık algı ölçeği ile belirlenmiştir.
7. Aktif hasta grubunda bulunan, 12. haftada yapılan değerlendirmede tedavi cevabı olan hastaların anksiyete-depresyon düzeyleri başlangıçtaki düzeylerine göre önemli ölçüde gerilemiştir. Tedavi yanıtı olan hastaların 12. haftadaki ölçek skor ortalamalarının halen inaktif hasta grubundan yüksek olduğu ancak başlangıçtaki istatistiksel farklılığın artık bulunmadığı görülmüştür. Bu bulgunun farklı hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla konfirme edilmesi faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın AS hastaları için hastalığın fiziksel etkilerinin yanında psikolojik etkilerinin de bulunduğuna dikkat çekeceğini, hastaların klinik takibinde psikolojik değerlendirme yapılmasına ve psikiyatrik rahatsızlıkların gelişmesini önlemeye yardımcı olacağını düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Zhang L, Wu Y, Liu S, Zhu W.** Prevalence of Depression in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* **2019**; 16(8):565-74.
2. **Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J.** Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases: a nationwide study from Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* **2008**; 65(5):501-7.
3. **Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al.** Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* **2016**; 75(6):965-73.
4. **Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME.** Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol.* **2016**; 14(7):732-42.
5. **Raison CL, Capuron L, Miller AH.** Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* **2006**; 27(1):24-31.
6. **Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebey M, Barak V.** Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology.* **1999**; 40(4):171-6.
7. **Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al.** Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* **2019**; 7:22.
8. **Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ.** Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* **2014**; 53(4):650-7.
9. **Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR.** New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Mod Rheumatol.* **2017**; 27(2):198-209.
10. **Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A.** Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* **2002**; 61(3):8-18.
11. **Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA.** Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* **2016**; 374(26):2563-74.

12. **Sieper J, Poddubnyy D.** Axial spondyloarthritis. *Lancet.* **2017**; 390(10089):73-84.
13. **Wang R, Ward MM.** Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* **2018**; 30(2):137-43.
14. **Braun J, Sieper J.** Ankylosing spondylitis. *Lancet.* **2007**; 369(9570):1379-90.
15. **Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al.** Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* **2008**; 35(2):305-9.
16. **Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al.** The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* **2012**; 32(4):895-908.
17. **Yenal O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S.** Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Z Rheumatol.* **1977**; 36(9-10):294-8.
18. **Akassou A, Yacoubi H, Jamil A, Dakka N, Amzazi S, Sadki K, et al.** Prevalence of HLA-B27 in Moroccan healthy subjects and patients with ankylosing spondylitis and mapping construction of several factors influencing AS diagnosis by using multiple correspondence analysis. *Rheumatol Int.* **2015**; 35(11):1889-94.
19. **Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al.** Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine.* **2008**; 75(3):299-302.
20. **Taurog JD.** The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol.* **2010**; 37(12):2606-16.
21. **Lin H, Gong YZ.** Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* **2017**; 37(8):1267-80.
22. **Bowness P.** Hla-B27. *Annu Rev Immunol.* **2015**; 33:29-48.
23. **Long F, Wang T, Li Q, Xiong Y, Zeng Y.** Association between *Klebsiella pneumoniae* and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* **2022**; 25(4):422-32.

24. **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;** 41(10):2041-8.
25. **Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardina A, et al.** Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* **2015;** 74(9):1739-47.
26. **Pedersen SJ, Maksymowych WP.** The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* **2019;** 21(10):58.
27. **Chen R, Qian H, Yuan X, Chen S, Liu Y, Wang B, et al.** Immunological Changes in Peripheral Blood of Ankylosing Spondylitis Patients during Anti-TNF-alpha Therapy and Their Correlations with Treatment Outcomes. *J Immunol Res.* **2021;** 2021:1017938.
28. **Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E.** The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* **2008;** 24(1):3.
29. **Francois RJ, Gardner DL, Degrave EJ, Bywaters EG.** Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* **2000;** 43(9):2011-24.
30. **Bennett DL, Ohashi K, El-Khoury GY.** Spondyloarthropathies: ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Radiol Clin North Am.* **2004;** 42(1):121-34.
31. **De Keyser F, Mielants H.** The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol.* **2003;** 30(11):2306-7.
32. **Barozzi L, Olivieri I, De Matteis M, Padula A, Pavlica P.** Seronegative spondylarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis. *Eur J Radiol.* **1998;** 27(1):12-7.
33. **Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A.** Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol.* **1996;** 23(3):487-90.
34. **Accorinti M, Iannetti L, Liverani M, Caggiano C, Gilardi M.** Clinical features and prognosis of HLA B27-associated acute anterior uveitis in an Italian patient population. *Ocul Immunol Inflamm.* **2010;** 18(2):91-6.
35. **Khan MA, Haroon M, Rosenbaum JT.** Acute Anterior Uveitis and Spondyloarthritis: More Than Meets the Eye. *Curr Rheumatol Rep.* **2015;** 17(9):59.

36. **Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U.** Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* **2020**; 12:1759.
37. **Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al.** The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* **2015**; 74(7):1373-8.
38. **Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M.** Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol.* **1988**; 27(2):95-105.
39. **Simenon G, Van Gossum A, Adler M, Rickaert F, Appelboom T.** Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondylarthropathies. *J Rheumatol.* **1990**; 17(11):1491-4.
40. **Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T.** Inflammatory bowel diseases and spondylarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol.* **2019**; 25(18):2162-76.
41. **Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, et al.** Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker. *Rheumatol Int.* **2013**; 33(7):1689-92.
42. **Lehtinen K.** Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* **1993**; 52(3):174-6.
43. **Ben Taarit C, Ajlani H, Ben Moussa F, Ben Abdallah T, Ben Maiz H, Khedher A.** Renal involvement in ankylosing spondylitis: concerning 210 cases. *Rev Med Interne.* **2005**; 26(12):966-9.
44. **Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al.** Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol.* **1997**; 24(5):912-5.
45. **Kanathur N, Lee-Chiong T.** Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* **2010**; 31(3):547-54.
46. **El Maghraoui A.** Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* **2005**; 72(6):496-502.
47. **Momeni M, Taylor N, Tehrani M.** Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol.* **2011**; 2011:728471.

48. **Ozen S, Ozen A, Unal EU, Tufekcioglu O, Ataman S, Yalcin AP.** Subclinical cardiac disease in ankylosing spondylitis. *Echocardiography*. **2018**; 35(10):1579-86.
49. **Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharraa F, Abdalla AK.** Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int*. **2009**; 29(9):1031-40.
50. **Lee JY, Kim JI, Park JY, Choe JY, Kim CG, Chung SH, et al.** Cervical spine involvement in longstanding ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. **2005**; 23(3):331-8.
51. **Davey-Ranasinghe N, Deodhar A.** Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. **2013**; 25(4):509-16.
52. **Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A.** Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet*. **1989**; 2(8678-8679):1483-5.
53. **Xu S, Ma Y, Wu M, Zhang X, Yang J, Deng J, et al.** Neutrophil lymphocyte ratio in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. **2020**; 30(1):141-8.
54. **Zochling J, Braun J, van der Heijde D.** Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **2006**; 20(3):521-37.
55. **de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al.** Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. **2009**; 61(11):1484-90.
56. **Chee MM, Sturrock RD.** Ankylosing spondylitis. *Scott Med J*. **2007**; 52(4):32-5.
57. **Wu J, Yan L, Chai K.** Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. **2021**; 35(9):23964.
58. **Romero-Sanchez C, Robinson WH, Tomooka BH, Londono J, Valle-Onate R, Huang F, et al.** Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. **2008**; 27(11):1429-35.
59. **Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al.** What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum*. **2004**; 50(8):2622-32.

60. **Braun J, Baraliakos X.** Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* **2011**; 70(1):97-103.
61. **Bron JL, de Vries MK, Snieders MN, van der Horst-Bruinsma IE, van Royen BJ.** Discovertebral (Andersson) lesions of the spine in ankylosing spondylitis revisited. *Clin Rheumatol.* **2009**; 28(8):883-92.
62. **Zochling J, Braun J.** Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **2007**; 21(4):699-712.
63. **Mandl P, Navarro-Compan 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**; 74(7):1327-39.
64. **Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J.** Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* **2007**; 66(11):1479-84.
65. **Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J.** The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* **2005**; 52(4):1000-8.
66. **Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al.** Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol.* **1988**; 15(7):1109-14.
67. **Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D.** Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* **2015**; 1:15013.
68. **Bodakçı Erdal Vİ, Yılmaz OE, Şendil E.** Ankilozan spondiliti taklit eden omurga tutulumu: Alkaptonürili bir olgu. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* **2020**; 2:128-31.
69. **Çeliker R.** Ankilozan Spondilit: Klinik Özellikleri. *Romatizma*, **2000**; 1.
70. **Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewe R, Dougados M, Tubach F, Bellamy N, et al.** The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* **2016**; 43(9):1680-6.
71. **Madsen OR.** Stability of fatigue, pain, patient global assessment and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) in spondyloarthropathy patients with stable disease according

to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *Rheumatol Int.* **2018**; 38(3):425-32.

72. **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**; 25(4):280-4.
73. **Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E.** The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol.* **2005**; 24(2):123-8.
74. **van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al.** 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* **2017**; 76(6):978-91.
75. **Machado PM, Landewe R, Heijde DV.** Assessment of SpondyloArthritis international S. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* **2018**; 77(10):1539-40.
76. **Toussirot E, Wendling D.** Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies: clinical and radiological characteristics and pharmacological treatment options. *Drugs Aging.* **2005**; 22(6):451-69.
77. **Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al.** Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* **2014**; 73(1):101-7.
78. **Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J.** Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* **2002**; 61(3):40-50.
79. **Laasila K, Leirisalo-Repo M.** Side effects of sulphasalazine in patients with rheumatic diseases or inflammatory bowel disease. *Scand J Rheumatol.* **1994**; 23(6):338-40.
80. **Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, et al.** Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* **1999**; 17(1):88-90.
81. **Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD.** Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* **1994**; 53(2):117-21.

82. **Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al.** A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **2002**; 46(3):766-73.
83. **Gensler L, Inman R, Deodhar A.** The "knowns" and "unknowns" of biologic therapy in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci.* **2012**; 343(5):360-3.
84. **Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al.** Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* **2015**; 373(26):2534-48.
85. **Poddubnyy D, Rudwaleit M.** Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis - a five-year update. *Expert Opin Biol Ther.* **2013**; 13(11):1599-611.
86. **McCormack PL, Wellington K.** Etanercept: in ankylosing spondylitis. *BioDrugs.* **2004**; 18(3):199-205.
87. **Rudwaleit M, Sieper J.** Infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther.* **2005**; 5(8):1095-109.
88. **Rossini M, Viapiana O, Orsolini G, Fracassi E, Idolazzi L, Gatti D, et al.** Why golimumab in the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis? *Reumatismo.* **2015**; 66(4):285-303.
89. **Song IH, Rudwaleit M.** Certolizumab pegol in axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* **2013**; 9(12):1161-72.
90. **Blair HA.** Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs.* **2019**; 79(4):433-43.
91. **O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F.** Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* **2014**; 34(7):887-902.
92. **Pecourneau V, Degboe Y, Barnette T, Cantagrel A, Constantin A, Ruysse-Witrand A.** Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil.* **2018**; 99(2):383-91.
93. **Zao A, Cantista P.** The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatol Int.* **2017**; 37(12):1979-90.

94. **Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al.** 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* **2011**; 70(6):896-904.
95. **Lubrano E, Astorri D, Taddeo M, Salzmänn A, Cesarano E, Brunese L, et al.** Rehabilitation and surgical management of ankylosing spondylitis. *Musculoskelet Surg.* **2013**; 97(2):191-5.
96. **Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B.** Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* **2007**; 370(9590):851-8.
97. **Tuithof M, Ten Have M, van Dorsselaer S, Kleinjan M, Beekman A, de Graaf R.** Course of subthreshold depression into a depressive disorder and its risk factors. *J Affect Disord.* **2018**; 241:206-15.
98. **Stanton R, Rosenbaum S, Rebar A, Happell B.** Prevalence of Chronic Health Conditions in Australian Adults with Depression and/or Anxiety. *Issues Ment Health Nurs.* **2019**; 40(10):902-7.
99. **Noel PH, Williams JW, Jr., Unutzer J, Worchel J, Lee S, Cornell J, et al.** Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being. *Ann Fam Med.* **2004**; 2(6):555-62.
100. **Zhang Y, Chen Y, Ma L.** Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci.* **2018**; 47:1-5.
101. **Yan R, Xia J, Yang R, Lv B, Wu P, Chen W, et al.** Association between anxiety, depression, and comorbid chronic diseases among cancer survivors. *Psychooncology.* **2019**; 28(6):1269-77.
102. **Fattouh N, Hallit S, Salameh P, Choueiry G, Kazour F, Hallit R.** Prevalence and factors affecting the level of depression, anxiety, and stress in hospitalized patients with a chronic disease. *Perspect Psychiatr Care.* **2019**; 55(4):592-9.
103. **Sayar Kemal BA, Arıkan M.** Kronik ağrı hastalarında öfke, benlik saygısı ve aleksitimi. *T Klin Psikiyatri.* **2001**; 2:36-42.
104. **Leonard BE.** Pain, Depression and Inflammation: Are Interconnected Causative Factors Involved? *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* **2015**; 30:22-35.
105. **Sansone RA, Sansone LA.** Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edmont).* **2008**; 5(12):16-9.

106. **Han C, Pae CU.** Pain and depression: a neurobiological perspective of their relationship. *Psychiatry Investig.* **2015**; 12(1):1-8.
107. **Torta R, Pennazio F, Ieraci V.** Anxiety and depression in rheumatologic diseases: the relevance of diagnosis and management. *Reumatismo.* **2014**; 66(1):92-7.
108. **McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW.** Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain.* **2003**; 106(1-2):127-33.
109. **Benjamin S, Morris S, McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ.** The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. *Arthritis Rheum.* **2000**; 43(3):561-7.
110. **Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, et al.** Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2011**; 108(9):3731-6.
111. **Bulut Cakmak B, Ozkula G, Isikli S, Ozkan Goncuoglu I, Ocal S, Altinoz AE, et al.** Anxiety, depression, and anger in functional gastrointestinal disorders: A Cross-sectional observational study. *Psychiatry Res.* **2018**; 268:368-72.
112. **Zhang AZ, Wang QC, Huang KM, Huang JG, Zhou CH, Sun FQ, et al.** Prevalence of depression and anxiety in patients with chronic digestive system diseases: A multicenter epidemiological study. *World J Gastroenterol.* **2016**; 22(42):9437-44.
113. **Jiang Y, Yang M, Lv Q, Qi J, Lin Z, Liao Z, et al.** Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* **2018**; 37(2):407-14.
114. **Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM.** Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci.* **2013**; 14:135-51.
115. **Halaris A.** Inflammation and depression but where does the inflammation come from? *Curr Opin Psychiatry.* **2019**; 32(5):422-8.
116. **Leonard BE.** Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* **2018**; 30(1):1-16.
117. **Lampa J, Westman M, Kadetoff D, Agreus AN, Le Maitre E, Gillis-Haegerstrand C, et al.** Peripheral inflammatory disease associated with centrally activated IL-1 system in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2012**; 109(31):12728-33.

118. **Miller AH, Maletic V, Raison CL.** Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. **2009**; 65(9):732-41.
119. **Beurel E, Toups M, Nemeroff CB.** The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. **2020**; 107(2):234-56.
120. **Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al.** Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. **2006**; 367(9504):29-35.
121. **Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al.** Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. **2014**; 71(12):1381-91.
122. **Park JS, Jang HD, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW, et al.** Impact of ankylosing spondylitis on depression: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. **2019**; 9(1):6736.
123. **Webers C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Kohler S.** Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. **2019**; 21(1):215.
124. **Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR.** Gender, depression, and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. **1993**; 6(1):45-51.
125. **Godfrin-Valnet M, Prati C, Puyraveau M, Toussiroit E, Letho-Gyselink H, Wendling D.** Evaluation of spondylarthritis activity by patients and physicians: ASDAS, BASDAI, PASS, and flares in 200 patients. *Joint Bone Spine*. **2013**; 80(4):393-8.
126. **Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, Apras SB, Akdogan A, Karadag O, et al.** Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. **2012**; 32(2):323-30.
127. **Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BI, Chiang YY, Tsai SJ.** Risk of Psychiatric Disorders following Ankylosing Spondylitis: A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol*. **2016**; 43(3):625-31.
128. **Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA.** Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. **2006**; 45(10):1288-93.

129. **Salim S, Chugh G, Asghar M.** Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol.* **2012;** 88:1-25.
130. **Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al.** Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* **2015;** 42(10):1767-80.
131. **Ulusoy M SNH, Erkmen H.** Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory. Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy,* **1998;** 12:163.
132. **Hisli N.** Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri İçin Geçerliği, Güvenirliliği. *Turkish Journal of Psychiatry.* **1989;** 7:3-13.
133. **Aydemir OGT, Kuey L, Kultur S.** Reliability and Validity of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry.* **1997;** 8:280-7.
134. **Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T.** Illness perceptions and psychological distress associated with physical health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* **2014;** 34(12):1671-81.
135. **Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J.** The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res.* **2006;** 60(6):631-7.
136. **Karatas T, Ozen S, Kutluturkan S.** Factor Structure and Psychometric Properties of the Brief Illness Perception Questionnaire in Turkish Cancer Patients. *Asia Pac J Oncol Nurs.* **2017;** 4(1):77-83.
137. **Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M.** The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther.* **2014;** 16(5):418.
138. **Katz G, Ogdie A, Baker JF, George MD.** Association between depression, anxiety, chronic pain, or opioid use and tumor necrosis factor inhibitor persistence in inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* **2022;** 41(5):1323-31.
139. **Barisan EBD, Solmaz D.** Evaluation of anxiety level with different scales and its related factors in patients with axial spondyloarthritis. *DEU Tıp Fakultesi Dergisi.* **2019;** 33(2):129-37.

140. Baysal O, Durmus B, Ersoy Y, Altay Z, Senel K, Nas K, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2011; 31(6):795-800.
141. Zou Q, Jiang Y, Mu F, Shi Y, Fang Y. Correlation of Axial Spondyloarthritis with Anxiety and Depression. *Med Sci Monit*. 2016; 22:3202-8.
142. Fang ML, Wu CS, Weng LC, Huang HL. Factors associated with depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis in Northern Taiwan. *PLoS One*. 2019; 14(10):224-298.
143. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(29):337.
144. Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Haibel H, Sieper J, Zink A, et al. Determinants of psychological well-being in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(7):1017-24.
145. Xu X, Shen B, Zhang A, Liu J, Da Z, Liu H, et al. Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10:879-85.
146. Parkinson JT, Foley EM, Jadon DR, Khandaker GM. Depression in patients with spondyloarthritis: prevalence, incidence, risk factors, mechanisms and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12:1759-72.
147. Mazza MG, Luchi S, Tringali AG, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018; 84:229-236.
148. Osami MH, Awadh NI, Khalid HB, Awadh AI. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with Ankylosing spondylitis: a case-control study. *Adv Rheumatol*. 2020; 60(1):13.
149. Gokmen F, Akbal A, Resorlu H, Gokmen E, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2015; 29(4):294-8
150. Hyphantis T, Kotsis K, Tsifetaki N, Creed F, Drosos AA, Carvalho AF, et al. The relationship between depressive symptoms, illness perceptions and quality of life in ankylosing spondylitis in comparison to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013; 32(5):635-44.

151. Tolu S, Rezvani A, Karacan I, Bugdayci D, Kucuk HC, Bucak OF, et al. Self-Reported Medication Adherence in Patients With Ankylosing Spondylitis: The Role of Illness Perception and Medication Beliefs. *Arch Rheumatol*. **2020**; 35(4):495-505.
152. Oksuz E, Cinar FI, Cinar M, Tekgoz E, Yilmaz S. Assessment of the effects of loneliness, perceived social support, and depression on medication adherence in patients with ankylosing spondylitis. *Perspect Psychiatr Care*. **2021**; 57(2):517-23.
153. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford)*. **2012**; 51(10):1894-905.
154. Webers C, Stolwijk C, Schiepers O, Schoonbrood T, van Tubergen A, Landewe R, et al. Infliximab treatment reduces depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis: an ancillary study to a randomized controlled trial (ASSERT). *Arthritis Res Ther*. **2020**; 22(1):225.
155. Ersozlu-Bozkirli ED, Keskek SO, Bozkirli E, Yucel AE. The effect of infliximab on depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port*. **2015**; 40(3):262-7.

## 8. EKLER

### 8.1. Anket Formları

#### Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: ..... Tarih: ...../...../.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son bir (1) hafta içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

| Son bir hafta içinde;                                        | Hiç                                   | Hafif<br>Beni pek<br>etkilemedi       | Orta<br>Hoş değildi<br>ama<br>katlanabildim | Ciddi<br>Dayanmakta çok<br>zorlandım  |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 2. Sıcak/ ateş basmaları                                     | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 3. Bacaklarda halsizlik, titreme                             | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 4. Gevşeyememe                                               | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 5. Çok kötü şeyler olacak korkusu                            | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 6. Baş dönmesi veya sersemlik                                | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 7. Kalp çarpıntısı                                           | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 8. Dengeyi kaybetme duygusu                                  | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 9. Dehşete kapılma                                           | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 10. Sinirlilik                                               | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu                           | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 12. Ellerde titreme                                          | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 13. Titreklilik                                              | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 14. Kontrolü kaybetme korkusu                                | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 15. Nefes almada güçlük                                      | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 16. Ölüm korkusu                                             | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 17. Korkuya kapılma                                          | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi               | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 19. Baygınlık, sersemlik                                     | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 20. Yüzün kızarması                                          | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)                        | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>       | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |

Toplam Puan (0-63): .....

# Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
(1) Gelecek için karamsarım.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.  
(1) Kendimden pek memnun değilim.  
(2) Kendime kızgınım.  
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.  
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
(2) Kendimi öldürmek isterdim.  
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iştahsızım.  
(2) İştahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgisimde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla seксе ilgim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğini düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

## Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- ☐ 3 Çoğu zaman ☐ 1 Zaman zaman, bazen  
☐ 2 Birçok zaman ☐ 0 Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ☐ 0 Aynı eskisi kadar ☐ 2 Yalnızca biraz eskisi kadar  
☐ 1 Pek eskisi kadar değil ☐ 3 Hiçbir zaman

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- ☐ 3 Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli  
☐ 2 Evet, ama çok da şiddetli değil  
☐ 1 Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor  
☐ 0 Hayır, hiç de öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ☐ 0 Her zaman olduğu kadar ☐ 2 Kesinlikle o kadar değil  
☐ 1 Şimdi pek o kadar değil ☐ 3 Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ☐ 3 Çoğu zaman ☐ 1 Zaman zaman, çok sık değil  
☐ 2 Birçok zaman ☐ 0 Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- ☐ 3 Hiçbir zaman ☐ 1 Bazen  
☐ 2 Sık değil ☐ 0 Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- ☐ 0 Kesinlikle ☐ 2 Sık değil  
☐ 1 Genellikle ☐ 3 Hiçbir zaman

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- ☐ 3 Hemen hemen her zaman ☐ 1 Bazen  
☐ 2 Çok sık ☐ 0 Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pırdıyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- ☐ 0 Hiçbir zaman ☐ 2 Oldukça sık  
☐ 1 Bazen ☐ 3 Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐ 3 Kesinlikle  
☐ 2 Gerektiği kadar özen göstermiyorum  
☐ 1 Pek o kadar özen göstermeyebilirim  
☐ 0 Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- ☐ 3 Gerçekten de çok fazla ☐ 1 Çok fazla değil  
☐ 2 Oldukça fazla ☐ 0 Hiç değil

12. Olacakları zevkle beklıyorum.

- ☐ 0 Her zaman olduğu kadar  
☐ 1 Her zamankinden biraz daha az  
☐ 2 Her zamankinden kesinlikle daha az  
☐ 3 Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ 3 Gerçekten de çok sık ☐ 1 Çok sık değil  
☐ 2 Oldukça sık ☐ 0 Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- ☐ 0 Sıklıkla ☐ 2 Pek sık değil  
☐ 1 Bazen ☐ 3 Çok seyrek

Mavi renkli kutu içinde şıkları olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.

0-7 puan: normal ||| 8-10 puan: sınırda ||| 11 ve üstü anormal

**Toplam Puan:** Depresyon \_\_\_\_\_ Anksiyete \_\_\_\_\_

### KISA HASTALIK ALGI ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki sorular için, sizin görüşlerinize en fazla uyan numarayı lütfen çember içine alın:

|                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------------|----|
| Hastalığınız hayatınızı ne kadar etkilemekte?                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| hiç etkilemiyor                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   | yaşamımı ciddi ölçüde etkiliyor |    |
| Hastalığınızın ne kadar süreceğini düşünüyorsunuz?                                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| çok kısa süre                                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   | ömür boyu                       |    |
| Hastalığınız üzerinde ne kadar kontrolünüz olduğunu hissediyorsunuz?                                                |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| kesinlikle hiçbir kontrolüm yok                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   | tamamen kontrolüm altında       |    |
| Tedavinizin hastalığınıza ne ölçüde yardımcı olabileceğini düşünüyorsunuz?                                          |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| hiç yardımcı değil                                                                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   | oldukça yardımcı                |    |
| Hastalığınıza bağlı şikayetleri hangi ölçüde yaşıyorsunuz?                                                          |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| hiçbir şikayetim olmuyor                                                                                            |   |   |   |   |   |   |   |   | çok ciddi şikayetlerim oluyor   |    |
| Hastalığınız için ne kadar endişelisiniz?                                                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| hiç endişeli değilim                                                                                                |   |   |   |   |   |   |   |   | çok endişeliyim                 |    |
| Hastalığınızın ne olduğunu ne kadar iyi anladınız?                                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| hiç anlamadım                                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   | çok net anladım                 |    |
| Hastalığınız duygusal olarak sizi ne kadar etkilemekte? (ör: Sizi sinirli, ürkek, üzüntülü veya çökkün yapıyor mu?) |   |   |   |   |   |   |   |   |                                 |    |
| 0                                                                                                                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9                               | 10 |
| duygusal olarak hiç etkilemiyor                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   | duygusal olarak çok etkiliyor   |    |