



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA LOMBER DİSK
DEJENERASYONUNA YATKINLIK VE ANTİ-TNF KULLANIMININ
DEJENERASYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanefi Suay AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI
Doktor Öğretim Üyesi Nurdan YILMAZ

TOKAT
2022



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA LOMBER DİSK
DEJENERASYONUNA YATKINLIK VE ANTİ-TNF KULLANIMININ
DEJENERASYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanefi Suay AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI
Doktor Öğretim Üyesi Nurdan YILMAZ

TOKAT
2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesi ve desteğini hiç esirgemeyen, değerli bilgileriyle asistanlık eğitimimi inşa eden, tez sürecimin tamamı boyunca destek olan tez danışmanım kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nurdan YILMAZ'a, anabilim dalımızda saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Şirin Aslan Baran'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere, fizyoterapistlere, fizik tedavi teknikerlerine, sekreter ve personellere teşekkür ederim.

Bu süre zarfında yanımda olan arkadaşlarım Uzm. Dr. Gökhan YILMAZ, Uzm. Dr. Emrah GÜLYAŞAR ve Arş. Gör. Dr. Samet Özcan özelinde bütün asistan ve uzman arkadaşlarıma, tez sürecimde destek veren Arş. Gör. Dr. Hümeysra YILMAZ'a teşekkür ederim.

Desteğini, sabrını ve fedakarlığını her zaman hissettiğim, varlığıyla güçlü durduğum, sabırla bana destek olan biricik eşim Arş. Gör. Dt. Derya AYTEKİN ve çok sevdiğim oğlum Denizhan AYTEKİN'e, bu noktaya gelebilmemde en büyük pay sahibi olan annem Dr. Aliye AYTEKİN, babam M. Eray AYTEKİN ve ikizim H. Gökay AYTEKİN'e teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT TANILI HASTALARDA LOMBER DİSK DEJENERASYONUNA YATKINLIK VE ANTİ-TNF KULLANIMININ DEJENERASYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Hanefi Suay AYTEKİN, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Anabilim Dalı, Tokat, 2022

Son zamanlarda Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında disk dejenerasyonuna eğilimin artabileceği bildirilmeye başlanmıştır. Biz de çalışmamızda AS'nin lomber disk dejenerasyonuna olan etkisini ve AS'li hastalarda anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) tedavi kullanımının dejenerasyon üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamıza AS tanılı 85 kişi (46 kadın, 39 erkek) ile kontrol grubu olarak herhangi bir otoimmün/inflamatuvar hastalığı olmayan, herhangi bir sebeple lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkiki yapılan 56 kişi (40 kadın, 16 erkek) olmak üzere 141 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin HLA-B27 genetik sonucu, C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) düzeyleri kaydedildi. AS tanılı katılımcıların hastalık aktivitesinin değerlendirilmek amacıyla AS Hastalık Aktivite Skoru-CRP/ESH ve Bath Ankylosing Spondylitis Hastalık Aktivite İndeksi kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durumlarını belirlemek için Bath Ankylosing Spondylitis Fonksiyonel İndeksi kullanıldı. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire anketi kullanıldı. Hastaların lomber disk dejenerasyonunu belirlemek için Lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkikleri Pfirrmann evreleme sistemine göre değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması 39.79'du. Çalışmamızda AS tanılı hastalarda (11.65±3.89) kontrol grubuna göre (6.53±1.53) Pfirrmann toplam değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05). Ayrıca ayrı ayrı lomber diskler değerlendirildiğinde (L1-2, L2-3, L3-4, L4-5, L5-S1) bütün disklerin Pfirrmann değerleri kontrol grubuna göre yine anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05). Ayrıca AS tanılı hastalar anti-TNF tedavi kullananlar ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Anti-TNF tedavi kullanan AS tanılı hastaların Pfirrmann toplam değerleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05). Adalimumab kullanan hastalarda

(7,36±1,12) Pfirmann toplam değerleri Etanercept kullanan hastalara göre (10,5±3,78) anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05). AS tanılı hastalarda mekanik bel ağrısı karakterine sahip olan hastalardaki Pfirmann toplam değerleri inflamatuvar karakterde bel ağrısına sahip olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05).

Sonuç olarak AS tanılı hastalarda lomber disk dejenerasyonunun daha fazla görüldüğünü saptadık. Ayrıca AS tanılı hastalarda anti-TNF kullanımının lomber disk dejenerasyonuna olumlu etki yapabileceğini saptadık. AS tanılı hastalarda hastalık aktivite ölçekleri ile beraber ağrı karakterinin ayrıntılı sorgulanması gerekir ve eğer gerekliyse ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının uygun olduğu ve bu hastalarda anti-TNF tedavisine başlamakta gecikmemek için bir neden daha saptadığımız kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Disk dejenerasyonu, anti-TNF

ABSTRACT

SUSCEPTIBILITY TO LUMBAR DISC DEGENERATION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND THE EFFECT OF USING ANTI-TNF ON DEGENERATION

**Dr. Hanefi Suay AYTEKİN, Department of Physical Medicine and
Rehabilitation, Tokat, 2022**

Recently, it has been reported that the tendency to disc degeneration may increase in patients with Ankylosing Spondylitis (AS). In our study, we aimed to reveal the lumbar disc degeneration of AS and the effect of using anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy on degeneration in patients with AS.

Our study included 141 people, 85 people (46 women, 39 men) diagnosed with AS and without any autoimmune/inflammatory disease, who had lumbar Magnetic Resonance Imaging for any reason 56 people (40 women, 16 men) as the control group. HLA-B27 genetic result, C-Reactive Protein (CRP) and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESH) levels of the people who were included in the study were recorded. AS Disease Activity Score (ASDAS)-CRP/ESH and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index were used to evaluate the disease activity of participants with AS. The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index was used to determine the functional status of the patients. The Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire was used to evaluate the patients' quality of life. Lumbar Magnetic Resonance Imaging examinations were evaluated according to the Pfirrmann staging system to determine the lumbar disc degeneration of the patients.

The mean age of the patients was 39.79 years. In our study, Pfirrmann total values were found to be significantly higher in AS patients (11.65 ± 3.89) compared to the control group (6.53 ± 1.53) ($p < 0.05$). In addition, when individual lumbar discs were evaluated (L1-2, L2-3, L3-4, L4-5, L5-S1), Pfirrmann values of all discs were again found to be significantly higher than the control group ($p < 0.05$). In addition, patients with AS were divided into those who used anti-TNF therapy and those who did not. Pfirrmann total values of patients with AS (8.43 ± 2.09) who used anti-TNF therapy were found to be significantly lower than those who did not (14.12 ± 3.04) ($p < 0.05$). Pfirrmann total values were found to be significantly lower in patients using adalimumab (7.36 ± 1.12) compared to patients using Etanercept (10.5 ± 3.78)

($p < 0.05$). In patients with AS, Pfirrmann total values in patients with mechanical low back pain were found to be significantly higher than those with inflammatory low back pain ($p < 0.05$).

As a result, we found that lumbar disc degeneration is more common in patients with AS. In addition, we determined that the use of anti-TNF in patients with AS can have a positive effect on lumbar disc degeneration. In patients with AS, the pain characteristics together with disease activity scales should be questioned in detail, and we believe that it is appropriate to use advanced imaging methods if necessary, and we have identified another reason not to delay the use of anti-TNF therapy in these patients.

Key Words: Ankylosing Spondylitis, Disc degeneration, anti-TNF

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
RESİMLER.....	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Spondiloartritler	4
2.2. Ankilozan Spondilit	6
2.2.1 Tanı Kriterleri.....	6
2.2.2 Hastalık Aktivite Ölçekleri	8
2.2.3 Epidemiyoloji.....	8
2.2.4 Genetik	8
2.2.5 Etiyoloji Ve Patofizyoloji	9
2.2.6 Klinik Özellikler.....	10
2.2.6.1 Eklem Dışı Bulgular.....	11
2.2.7 Muayene Bulguları.....	12
2.2.8 Laboratuvar Testleri.....	12
2.2.9 Görüntüleme Bulguları.....	13
2.2.10 Ayırıcı Tanı	14
2.2.11 Tedavi.....	14
2.2.11.1 Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon.....	15
2.2.11.2 Farmakolojik Tedavi	15
2.2.11.2.1 Non-steroidal antiinflamatuvar İlaçlar	15
2.2.11.2.2 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD'lar).....	16
2.2.11.2.3 Kortikosteroidler	16
2.2.11.2.4 Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Blokörleri	16
2.2.11.3 Cerrahi Tedavi.....	18

2.2.12 Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi Ve Prognoz.....	18
2.3. İntervertebral Disk Dejenerasyonu	18
2.3.1 İntervertebral Disk Anatomisi.....	19
2.3.2 İntervertebral Disk Biyolojisi.....	20
2.3.3 Etiyoloji.....	22
2.3.4 Hücre Yapısında Oluşan Değişimler.....	23
2.3.4.1 Hücre Fonksiyonunu Etkileyen Sitokinler	23
2.3.4.2 Beslenme Ve Oksijenizasyonundaki Değişimler... ..	23
2.3.4.3 Hücre Yaşlanması Ve Ölüm.....	24
2.3.4.4 Mekanik Yüklenme.....	24
2.3.5 Görüntüleme Ve Klasifikasyon.....	24
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Hasta Seçimi Ve Gruplar	26
3.2. Değerlendirmeler.....	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	61
9.ÖZGEÇMİŞ	71

KISALTMALAR

SPA: Spondiloartropati

axSpA: Aksiyal Spondiloartropati

AS: Ankilozan Spondilit

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

anti-TNF: Anti Tümör Nekrozis Faktör

NSAİİ: Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaç

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

IL: İnterlökin

HLA: Human Lökosit Antijeni

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-reaktif protein

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

MHC: Major Histocompatibility Complex

DISH: Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostozis

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal ilaç

mSASSS: modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

İVD: İntervertebral disk

DDH: Dejeneratif Disk Hastalığı

AF: Annulus Fibrosus

NP: Nükleus Pulposus

GAG: Glikozaminoglikan

MMP: Matriks Metalloproteinaz

ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire

IFN: İnterferon

RESİMLER

- Resim 1.** Spinal segmentin sagital düzleminde vertebra korpusları arasında sıkışmış bir biçimde duran intervertebral disk 19
- Resim 2.** Normal erişkin diskin bir kesiti. Vertebral end-plate, anulus fibrosus ve nükleus pulposus yerleşimi görülmektedir 20
- Resim 3.** A–E Lomber disk dejenerasyonunun değerlendirilmesi için derecelendirme sistemi 25



TABLÖLER

Tablo 1. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri.....	7
Tablo 2. Pfirman ve ark. tarafından oluşturulan disk dejenerasyonu evrelemesi...	24
Tablo 3. Çalışmaya Katılanların Nicel Değerlerinin Dağılımı.....	31
Tablo 4. Çalışmaya Katılanların Nitel Değerlerinin Dağılımı.....	32
Tablo 5. Hasta Grubunda Nitel Değerlerin Dağılımı (n=85).....	33
Tablo 6. Çalışmaya Katılanların Pfirman Toplam Değerlerinin Dağılımı	34
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Nicel Değerlerin Dağılımı	35
Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında Nitel Değerlerin Dağılımı	35
Tablo 9. Hasta Grubunda anti-TNF tedavi kullanımına göre nicel değerleri dağılımı	36
Tablo 10. Nitel Değerlerin Pfirman Toplama Göre Dağılımı	37
Tablo 11. AS Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L1-2 Pfirman Değerlerine Göre Dağılımı	38
Tablo 12. AS Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L2-3 Pfirman Değerlerine Göre Dağılımı	39
Tablo 13. AS Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L3-4 Pfirman Değerlerine Göre Dağılımı	39
Tablo 14. AS Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L4-5 Pfirman Değerlerine Göre Dağılımı	40
Tablo 15. AS Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L5-S1 Pfirman Değerlerine Göre Dağılımı	40
Tablo 16. Nicel Değerler ile Pfirman Toplam Arası Korelasyonlar.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartropati (SpA), vücudun hangi bölümlerinin baskın olarak etkilendiğine bağlı olarak periferik veya aksiyal spondiloartropati (axSPA) olarak sınıflandırılan, ortak klinik ve genetik özellikler gösteren heterojen bir romatizmal hastalık grubunu ifade eder. Bir tür SpA olan Ankilozan Spondilit (AS), esas olarak omurga eklemlerini, sakroiliak eklemleri, tendonlar ve bağlar gibi komşu yumuşak dokuları etkileyen bir otoimmün hastalıktır. Daha ileri vakalarda, bu enflamasyon, fibrozis ve kireçlenmeye yol açarak esneklik kaybına ve omurganın hareketsiz bir pozisyonla "bambu" ya benzeyen füzyonuna neden olabilir. Başlıca klinik belirtiler arasında bel ağrısı ve progresif omurga sertliği ile kalçalarda, omuzlarda, periferik eklemlerde ve parmaklarda inflamasyon bulunur. Ek olarak, akut ön üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi ekstaartiküler bulgular olabilir (1).

Anti-TNF (anti tümör nekrozis faktör) ilaçlar AS'nin belirti ve semptomlarında ve hasta fonksiyonunda iyileşmeler göstermiştir ve konvansiyonel tedavi (non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)) almasına rağmen sürekli olarak yüksek hastalık aktivitesine sahip (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index > 4) hastalar için ayrılmıştır. Başlangıç anti-TNF tedavisinden fayda görmeyen hastalar için ikinci bir anti-TNF veya sekukinumaba geçilmesi önerilir (2).

Literatürde son yıllarda dejenere disklerde yapılan çalışmalar sonucunda disk içerisinde tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 ön planda olmak üzere sitokinlerin artmış olduğu bulunmuş ve disk herniasyonu, disk dejenerasyonu ve inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiler iyi kurulmuştur. Disk dejenerasyonunda asıl etmenlerin TNF-alfa ve diğer sitokinlerin olduğu düşünülmektedir (3-6). Bu bağlamda semptomatik lomber disk hernili ve disk dejenerasyonu olan hastalarda anti-TNF tedaviler denenmiş ve sonuç alınmıştır (7-9).

Disk dejenerasyonunda ana etkenin TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler olduğunun son zamanlarda daha iyi anlaşılması, patofizyolojisinde ön sırada TNF-alfa'nın yer aldığı AS hastalığında –özellikle de ana tutulum yerinin omurga olması sebebiyle- disk dejenerasyonuna normal popülasyona göre eğilimin arttığını akla getirmektedir. Aynı zamanda AS tanısı almış olan hastalar anti-TNF tedavi kullanması, mevcut tedavinin TNF-alfa seviyesini ve inflamasyonu baskılaması,

bunun sonucunda AS tanılı hastalarda disk dejenerasyonuna gidişi yavaşlatabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bir klinik çalışmada AS tanılı hastalarda (anti-TNF tedavi alanlar çalışma dışı bırakılmış) kontrol grubuna göre disk dejenerasyonu anlamlı derecede yüksekti, AS'li hastalarda hastalık süresi ile disk dejenerasyonu arasında anlamlı bir ilişki vardı (10). De Bruin ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada axSPA ile kontrol grubu arasında benzer oranlarda dejeneratif değişiklikler mevcuttu. axSPA tanısı olan hastalarda modic tip 1 ve modic tip 2 değişiklikler axSPA tanısı olmayanlara göre daha sık bulunmuştu ancak disk dejenerasyonu için kullandıkları Pfirrmann evreleme sisteminde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştı. Belirtilen çalışmalar dışında literatür taramasında AS tanısı ve disk dejenerasyonu ilişkisi ve anti-TNF tedavi kullanımının dejenerasyon üzerindeki etkisi ile ilgili kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz de çalışmamızda “AS tanısının lomber intervertebral disk dejenerasyonuna eğilimi artırıp arttırmadığını, arttırıyorsa anti-TNF tedavi kullanımının disk dejenerasyonuna gidişatı yavaşlatıp yavaşlatmayacağı” sorularını objektif olarak inceledik. Ayrıca bu çalışmada AS tanılı hastalarda hastalık süresinin, anti-TNF tedavi kullanım süresinin, Human Lökosit Antijeni B27 varlığının, AS takibinde kullanılan hastalık aktivite belirteçlerinin ve eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerlerinin lomber disk dejenerasyonu ile olan ilişkisini da inceledik.

Ayrıca AS tanılı hastaların klinik başvurularında bel ağrısının kaynağının mevcut inflamatuvar hadiseden mi yoksa disk dejenerasyonundan mı kaynaklandığını ayırt etmek önemli gözükmektedir. Çünkü bel ağrısıyla gelen hasta fizik muayene, anamnez, laboratuvar ve hastalık aktivite belirteçleri ile değerlendirildikten sonra tedaviye yanıtızsızlık düşündüğümüzde AS'li hasta NSAİİ kullanıyorsa anti-TNF tedaviye geçilmesi, anti-TNF tedavi kullanıyorsa başka bir anti-TNF tedaviye geçilmesi düşünülmektedir. Fakat serum inflamasyon belirteçleri AS aktivitesi ile fazlaca korelasyon göstermemesi ile birlikte hastalık aktivite belirteçleri de daha çok subjektif puanlamaya dayalıdır. Bu durumda bunlarla beraber sorgulaması daha kolay olan ağrı karakteri ile mekanik ağrı düşünüldüğünde disk dejenerasyonun varlığını ileri incelemeye almak yanlış tedavi verilmesini

engelleyebilir. Bu sebeple lomber disk dejenerasyonu ile ağrı karakteri arasındaki ilişkiyi de inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartritler

Mekanik ve inflamatuvar bel ağrısının ayrımının önemi uzun süredir vurgulanmaktadır. Mekanik bel ağrısı hareketle artış gösterip, istirahatle azalma göstermektedir. İnflamatuvar bel ağrısı teriminin ilk kesin tanımı 1949'da Hart ve arkadaşlarının (12) raporuna uzanmaktadır. İnflamatuvar bel ağrısı için ilk tanı kriterleri ise 1977'de Calin ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir (13). Buna göre inflamatuvar bel ağrısı

- 40 yaşından önce
- >3 aydır süren
- Sinsi başlangıçlı
- Sabah tutukluğu ile birlikte olan
- Egzersiz ile rahatlayan ağrı şeklidir. Bu kriterlerden 5 tanesinden 4'ü varsa

inflamatuvar bel ağrısı olarak kabul edilmesi önerilmiştir.

Daha sonra Rudwaleit tarafından yeni kriterler önerilmiştir. Bunlar;

- 30 dakikadan daha uzun sabah katılığı
- Egzersizle rahatlayıp, istirahatle geçmeyen
- Gece uyandıran ağrı
- Alterne eden gluteal ağrıdır. Bu 4 kriterden 2 tanesinin varlığı ile

inflamatuvar bel ağrısı düşünülebilir (14).

Spondiloartritler (SPA), entezit ve sinovit ile seyreden, periferik oligoartiküler etkilenimin ve spinal tutulumun gerçekleştiği genetik zeminde meydana gelen, ortak özellikler barındıran bir grup hastalıktır (15). Önceleri Romatoid Artritin bir formu olarak kabul gören bu hastalıklar grubu, zaman içerisinde romatoid artrit ayrı değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüş ve ilk olarak Moll ve Wright tarafından 1970'li senelerde SPA kavramı ortaya çıkarılmıştır (16). Bu görüş, bu hastalık grubunda yer alan hastalıkların Doku Uygunluk Antijenlerinden (majör Histocompatibility Complex; MHC) birisi olan Human Lökosit Antijeni (HLA)-B27 ile yakın ilişkisi bulunduğundan sonra güçlenmiştir. Genetik zeminde alt gruplarda MHC klas 1 molekül HLA-B27 hastalığa katkı sağlayan en önemli faktördür, diğer faktörler açısından bir netlik yoktur (17).

SPA grubunda bulunan hastalıklar şu şekilde gruplanabilir:

1-Ankilozan Spondilit

2-Reaktif artrit/Reiter sendromu

- Ürogenital infeksiyon sonrası edinilen
- Enterit sonrası edinilen

3-Jüvenil spondiloartritler

4-Psöriazis ile birlikte

- Periferik artrit
- Sakroiliit/spondilit

5-İnflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı)

- Periferik artrit
- Sakroiliit/spondilit

6-Whipple hastalığı

7-Akne ile ilişkili artrit veya SAPHO sendromu

8-Andiferansiye spondiloartritler

9-Spondiloartritlerin erken formları

- Non-radyografik aksiyel spondiloartrit
- Kronik entezit
- Kronik daktilit
- Akut anterior üveit
- Spondilitik kalp hastalığı
- Püstüler psöriazis
- Balanitis sirsinata

Bu hastalık grubunun genel değerlendirilmesinde, klinik açıdan alt gruplar oluşturulmuştur; ankilozan spondilit, reaktif spondiloartropatiler, psöriyatik spondiloartropatiler, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatiler. Grup üyelerinde ortak özellikler üveit, deri lezyonları, bağırsak lezyonları, periferik eklem tutulumu, müköz membran lezyonları, aksiyal tutulum (sakroiliyak eklem ve vertebral kolon), entezit ve HLA-B27 pozitifliği barındırmalarıdır (18).

SPA'lerin bahsedilen tipik bulgularını taşıyan ancak alt gruplardan hiçbirini net şekilde karşılamayan hastalar andiferansiye SPA olarak adlandırılmışlardır (19).

Daha sonra, Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), 2009'da yeni spondiloartrit sınıflandırma kriterlerini ortaya çıkarmıştır. Bu kriterlere göre spondiloartritler periferik tutulumlu (daktilit, entezit, artrit) ve aksiyal tutulumlu (vertebral kolon ve sakroiliyak eklem) olarak gruplanmıştır (20,21).

ASAS'ın oluşturduğu gibi başka topluluklarda sınıflandırma kriterleri oluşturmuştur (22). Bu kriterler tanı açısından yeterli olmasa da özellikle ara formların sınıflandırılmasında önem arz etmektedir. Özellikle daha önce yukarıda bahsedilen spondiloartritlerin ortak özelliklerinden birkaçını beraber taşımayan bazı hastalar da HLA-B27 pozitifliği ile spondiloartrit grubuna dahil edilmiştir (23).

2.2. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit (AS), etyolojisi net olarak açıklanamamış, spondilite ve sakroiliite bağlı olarak inflamatuvar karakterde bel ve sırt ağrısı, ankiloza sebep olan sindesmofitlerin varlığı ve sıklıkla, entezit, periferik artrit, akut anterior üveit ile beraber seyreden kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (17).

Hastalığın adı Yunanca ankylos (eğilmiş) ve spondylos (spinal omurga) sözcüklerinden gelmektedir. Periferik eklemlerin yanı sıra göz ve kalp gibi ekstraartiküler dokular da etkilenebilir (24).

2.2.1 Tanı Kriterleri

AS tanısı için Roma ve New York kriterlerinden sonra özgüllüğü ve duyarlılığı daha yüksek olan Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler hastalığın erken tanısında değil daha çok hastalığın sınıflandırılmasında yol göstericidirler (22).

Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri (27)

1. Klinik kriterler

- Üç aydan fazla süredir egzersizle düzelen, istirahatte geçmeyen bel ağrısı ve sertliği
- Lomber omurga hareketlerinin frontal ve sagittal düzlemlerde kısıtlanması
- Cinsiyet ve yaşa uyumlu olarak normal değerlere kıyasla göğüs ekspansiyonunda daralma

2. Radyolojik kriterler

- Sakroiliit; evre ≥ 2 çift taraflı veya evre 3-4 tek taraflı

Kesin ankilozan spondilit tanısı için, radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter gereklidir.

Etiyolojisi net olarak belli olmayan bütün hastalıklar gibi AS tanısı da klinik bulgulara göre belirlenir. Eğer AS'ye eşlik eden başka hastalık yoksa idyopatik veya primer; eğer inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) veya psöriazis ile beraber ise sekonder olarak tanımlanır. İlerlemiş ve uzun süredir var olan şikayetler için bu tanı kriterleri elverişli olsa da şikayetleri yeni başlamış hastalar için bu kriterlerin yeterli olmayıp, tanıda aksama ve tedavi için geç kalınması söz konusuydu. Çünkü radyolojik olarak sakroiliit tablosunun oturması 10 seneyi bulabilmektedir. Bu sebepten ötürü aksiyal ve periferik SPA'lı hastaları daha erken yakalamak için ASAS 2009'da yeni sınıflandırma kriterlerini bildirdi (20) (Tablo 1).

Tablo1. Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri (20)

Bel ağrı süresi >3 ay olan ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda	
HLA B27 + ≥ 2 SpA bulgusu	Görüntülemelerde sakroiliit + ≥ 1 SpA bulgusu
SpA Bulguları ☐ İnflamatuvar bel ağrısı ☐ Artrit ☐ Entezit ☐ Üveit ☐ Daktilit ☐ Psöriyazis ☐ Crohn hastalığı/ülseratif kolit ☐ NSAİİ'lere iyi yanıt ☐ Aile öyküsü ☐ HLA-B27 ☐ Artmış CRP	Görüntülemelerde Sakroiliit Magnetik Rezonans Görüntülemelerde (MRG) aktif inflamasyon Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

2.2.2 Hastalık Aktivite Ölçekleri

Klinik pratikte SPA'nın yönetimini iyileştirmek amacıyla tedavide hedeflerin belirlenmesinde uluslararası bir görev grubu tarafından, tedavide düşük hastalık aktivitesini ve klinik remisyonu amaçlayan rehberler geliştirildi. Hastalık aktivitesini ölçmek için doğrulanmış ölçütler: Bath Ankylosing Spondylitis Index (BASDAI), ek olarak akut faz reaktanları ve Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) yer almaktadır. BASDAI, klinik semptomları değerlendiren hastanın cevapladığı altı değişkenden oluşur. ASDAS ise hem hastanın bildirdiği değişkenlerden hem de eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ile laboratuvar değerlendirmelerinden oluşur.

Diğer hastalık aktivitesini değerlendiren ölçütler arasında; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) kullanılarak fonksiyonel durumun ölçümü veya ASAS kullanılarak parsiyel remisyon ölçümü yapılır. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ise hastanın kantitatif monitorizasyonu için kullanılır ve modifiye schober, oksiput duvar mesafesi ve torasik ekspansiyon ölçümlerini içerir (29,30)

2.2.3 Epidemiyoloji

Daha çok beyaz ırkta yapılan çalışmalara göre, öngörülen AS prevalansı %0,1 ve %1,4 arasındadır (17). AS'li hastalarda HLA-B27 sıklığı %90'ın üzerinde iken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı yaklaşık %2'dir (32). Çeşitli ülkelerdeki çalışmalara ilişkin AS'nin insidansı yılda 100.000 kişide 0,5 ila 14 arasındadır (31,33).

AS genellikle gençleri etkileyen bir hastalıktır. Erkek / kadın oranı yaklaşık 2'dir. Hastaların yaklaşık %80'inde ilk semptomlar 39 yaşından daha önce başlar. HLA-B27 prevalansı ile hastalığın prevalansı ve insidansı arasında kabaca bir korelasyon vardır (17).

2.2.4 Genetik

İkiz çalışmaları HLA-B27'nin toplam genetiğe katkısının %20 ila %30 arasında, tüm MHC'nin ise %40 ila %50 arasında olduğunu düşündürmektedir (17). Birinci derece akrabasında AS tanısı olan HLA-B27 pozitif kişide hastalık gelişme

riski, aile öyküsü olmayan HLA-B27 pozitif kişilere oranla hastalığın gelişme riski altı ila on altı kat daha fazladır (17).

Cortes ve ark. (34) AS ile ilişkili olan diğer genleri bildirmişlerdir (IL23R, GPR35, EOMES, BACH2, FCGR2A, IL12B, IL7R, NOS2, ERAP1, ILGR, HLA-02 ve diğerleri).

2.2.5 Etiyoloji ve Patofizyoloji

Halen AS'nin etiyolojisi kesin olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojideki genel özellikler ise;

1. CD8 T hücreleri, osteoklastlar ve makrofajlardan zengin infiltratla subkondral kemik iliği infiltrasyonu
2. Kartilajinöz bölgeleri tercih etmesi-artiküler ve ekstraartiküler
3. Fibrokartilajdan zengin entezleri etkilemesi ve mekanik gücün ortaya çıkması ile inflamasyona eğilim
4. Kondral metaplazi, kırıldak kalsifikasyonu, ardından yeni kemik oluşumu ile onarılma şeklinde sıralanmaktadır (35).

Ancak hastalığın HLA-B27 ile ilişki içerisinde olması genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin tetikleyip immün hadiselerin belirdiğini, immün aracılı bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Hastalıkta sitokinlerin rolü olduğu kuvvetle düşünülmektedir çünkü anti-TNF (anti-tümör nekrozis faktör) ajanlarla iyileşme görülmektedir (36,37). AS'li hastalarının büyük bir kısmında bağırsak inflamasyonu olması ve sülfasalazinden fayda görmesi enterik bir patojenin tetikleyebileceğini düşündürmektedir (38,39).

AS'de etkilenen yapılar eklem kapsülleri, ligamentöz yapılar, özellikle intervertebral diskler, manubriosternal eklemler ve başta simfizis pubis olmak üzere kartilajinöz yapılar, iliak kanatlar, omurlar, trokanterler, kalkaneus ve patella öncelikli olmak üzere ligamentlerin kemiğe tutunma noktaları (entezis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyasıdır (16,26,40). Entezislerden başlayan inflamasyon (entezit) sonrası kemik dokusu oluşumu ile iyileşmeyle sonlanır (40). Entezislerdeki kemik erozyonları da yine kemikleşme süreciyle iyileşir. Yine spinal ligamanlarda ve annulusta da aynı patolojik süreç işler. Annulusun ve onu çevreleyen ligamentlerin kemikleşme sonrasında sindesmofitler oluşur. Vertebral son plakta ise kronik

inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve kemik dokusunun oluşumu görülür (40,41). Hastalığın geç dönemlerinde disk aralığında görülen vertebra cisimleri arasındaki kemik köprüleridir, daha ileriki aşamalarda disk aralığı tümü ile kemik doku ile dolabilir. Aynı şekilde omuz, kalça gibi periferik eklemlerde de kemik köprüler oluşabilir (26).

Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve ilk patolojik değişiklikler iliak taraftadır. Erken dönemdeki bulgular çok değildir, ancak ileri dönemde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de endokondral kemikleşme ve kemik köprüleri izlenir (40).

2.2.6 Klinik Özellikler

AS'li hastaların yaklaşık olarak %75'inde ilk yakınma bel-sırt ağrısı ve tutukludur. Bu yakınmanın karakteri, yavaş bir şekilde başlayıp giderek artış göstermesi, en az 3 ay olmak üzere sürmesi, tutukluğun sabah ve istirahat sonrasında daha fazla olması ve şikayetin egzersizle ya da hareketle azalmasıdır. Ağrı genellikle başlangıçta derin gluteal bölgede hissedilir ve çoğu zaman lokalize edilemez. Genellikle tek taraflı olarak başlayıp, ilerledikçe iki tarafta da hissedilir. Spinal inflamasyon spondilit, spondiloartrit veya spondilodiskitten kaynaklanabilir. Hastalıkta meydana gelen yapısal değişiklikler osteodestruksiyondan çok osteoproliferasiyona bağlıdır (17).

Tendonları kemiğe tutunma bölgesindeki inflamasyon (entezit) sonrasında kostosternal bileşkeler, iliak kanatlar, spinöz çıkıntılar, tibial tüberküller, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlara, topuklar, plantar fasya, aşil tendonu gibi ekstraartiküler kemik yapılarında hassasiyet meydana gelir. Sindesmotiler ve ankiloz bu hastalığın önemli özelliklerindendir, konvansiyonel grafilerde aylar ile yıllar arasında görülür hale gelirler. Periferik artrit, çoğunlukla mono-artiküler veya oligo-artiküler olarak meydana gelir, hastaların yaklaşık %15'inde ilk bulgu olabilir. Özellikle alt ekstremitelerde görülür ancak sadece alt ekstremiteye özgün değildir (17).

2.2.6.1 Eklem Dışı Bulgular

Göz Tutulumu

Akut anterior üveit, AS'nin en çok (%25-30) rastlanılan ekstaartiküler bulgusudur. Başlangıç bulgusu da olabilir. HLA-B27 pozitif hastalarda daha fazla görülür (16,42). Genellikle tek taraflıdır ve sıklıkla tekrarlar. Gözde sulanma, fotofobi, ağrı ve bulanık görme gibi şikayetler çoğu zaman akut başlangıçlıdır.

Kardiyovasküler Tutulum

AS'de kardiyak tutulum nadirdir. Asendan aortit, aort dilatasyonu, iletim defektleri, miyokardiyal disfonksiyon, aort kapak yetmezliği ve perikardit olabilir (17,25).

Pulmoner Tutulum

Hastaların yaklaşık %1'inde, genellikle hastalığın başlangıcından 20 sene sonra, bilateral, yavaş ilerleyici apikal fibrozis görülebilir (25,43). Kostovertebral eklem tutulumu sebebiyle göğüs ekspansiyonu azalsa dahi, genellikle artmış diafragmatik solunum sebebiyle hastalarda ventilasyon problemi olmaz. Vital kapasitede ve total akciğer kapasitesinde hafif azalma görülebilir, yani restriktif kısıtlılık meydana gelebilir, ancak alveolokapiller diffüzyon etkilenimi olmaz (44).

Renal Tutulum

IgA düzeyinin artması ve proteinüriyle beraber IgA nefropatisi, antiromatizmal ilaçların ve NSAİİ kullanımına bağlı nefropati ve nefrotik sendrom düzeyindeki proteinüri ve böbrek yetmezliğine sebep olan sekonder amiloidoz görülebilir (25).

Bağırsak Tutulumu

AS tanılı hastaların %60 'ında terminal ileum ve kolonda semptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir, ayrıca bunun etyopatogenez ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38,45).

Nörolojik Tutulum

Omurgada kırıklar, travma, inflamasyon, instabilite, disk lezyonları, spinal stenoz, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu gibi sebeplerle basıya bağlı komplikasyonlar olabilir. Vertebra kırıkları (yaklaşık %6) sıklıkla servikalde oluşur ve kuadripleji dahi oluşabilir (17). AS tanılı hastaların %2'sinde atlantoaksiyel subluksasyon meydana gelir, spinal kord basısı ile veya bası olmadan oksipital ağrıya sebep olur (46). Kauda equina sendromu ise AS'nin nadir görülen ancak ciddi ve geç dönem komplikasyonudur.

2.2.7 Muayene Bulguları

AS'nin erken tanısı için özellikle sakroiliyak eklemleri ve omurgayı içeren detaylı bir fizik muayene yapılması gerekir. Belin üç düzlemde de hareketi izlenmelidir. Öne fleksiyon yer-parmak mesafesi ölçülmesi ile belirlenebilir. Aynı zamanda Modifiye Schober testi de kullanılabilir (47).

Sakroiliyak eklem üzerine basınç uygulanması ve sakroiliyak eklem germe uygulanması (örn. Gaenslen) sonucunda ağrı tetiklenebilir (48).

Hastalığın erken dönemlerinden itibaren göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma olabilir. Bunu anlamak için inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark kaydedilir (47).

Hastalığın ilerlemesi ile postür bozuklukları ortaya çıkabilir. Bunlardan en önemlisi anterofleksiyon postürünün oluşmasıdır ki bu tragus-duvar ve oksiput-duvar mesafesinin ölçümü ile belirlenebilir, aynı zamanda AS tanılı hastaların izleminde kullanılan parametrelerdendir (47). Vücudun ağırlık merkezindeki bu değişim dizlerin fleksiyonu ile kompanse edilir, aynı zamanda artmış abdominal solunum sonrası karın bombeleşir. Anlatılan değişiklikler genellikle hastalığın başlangıcından itibaren 10 sene sonra ortaya çıkar (47).

2.2.8 Laboratuvar Testleri

AS tanılı hastaların %75'inde CRP ve ESH artmış görülebilir, ancak hastalık aktivitesi ile bu değerlerin ilişkisi sınırlıdır (49). Alfa-1 antitripsin ve serum IgA düzeyleri artmış bulunabilir (50,51). Romatoid faktör ve diğer antinükleer antikörlerin pozitiflikleri sağlıklı popülasyondan farklı değildir (25). Periferik eklem tutulumunda sinovyal sıvı analizindeki bulgular diğer inflamatuvar romatizmal

hastalıklardaki gibidir. Renal tutulum yoksa böbrek fonksiyon testleri normaldir (16,26). Göğüs kafesindeki yetersiz harekete bağlı vital kapasite ve total akciğer kapasitesi azalabilir ancak difüzyon testleri ve hava akım ölçümleri normaldir (44).

HLA-B27 antijeni hastaların %90 veya daha fazlasında pozitif olarak saptanır. Spondilitik kalp hastalığında ve akut anterior üveitte bu oranın artabileceği bildirilmiştir (17,25,26).

2.2.9 Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme, spondiloartritlerin, özellikle de AS'nin sınıflanması için çok önem arz eder, çünkü sakroiliak eklemlerde meydana gelen yapısal değişiklikler %95'ten fazla hastada tanı konulması için yeterince duyarlıdır. AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerdedir. Sakroiliit genellikle çift taraflıdır ve en erken bulgularındandır (52). Sakroiliit, radyolojik olarak New York kriterlerine göre evrelendirilebilir.

Sakroiliitin Radyolojik Evrelemesi (53)

- Evre 0 > Normal
- Evre 1 > Şüpheli değişiklikler
- Evre 2 > Minimal anormallikler (eklem mesafesi normal, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar)
- Evre 3 > Belirgin anormallik (erozyon, skleroz, genişleme, daralma veya kısmi ankiloza bulgularından biri veya birkaçının olduğu orta veya ileri sakroiliit)
- Evre 4 > Şiddetli anormallik – total ankiloz

AS tanılı hastalarda vertebrada ise tipik görünüm kareleşmedir. Vertebraların normalde konkav olan yüzleri, erozyona ve erozyondan sonra skleroza maruz kaldığı için kareleşme meydana gelir (54). Direkt grafide vertebra köşelerindeki skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünüm “Romanus lezyonları” olarak isimlendirilir (54). Spinal ligamentlerin ve annulus fibrosusun kalsifikasyonu ile omur cisimleri arasında sindesmofit denilen köprüler meydana gelir (55). Ön-arka torakolomber grafide çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu ortaya çıkan görünüme “bambu kamışı görünümü”,

apofizer eklemlerin sklerozu, bu eklemlerdeki ligamanların ve interspinöz ligamentlerin kalsifikasyonu ile oluşan görüntüye ise “üçlü ray belirtisi” denilir(52).

2.2.10 Ayırıcı Tanı

AS’de erken tanı ve tedavideki en büyük engel, ilk semptomların başlamasından sonra çoğu kez farkındalığın az olmasına ve radyolojik bulguların semptomların ilk başladığı zamandan yıllar sonra ortaya çıkmasına bağlı olarak tanının uzun yıllar gecikmesidir. Yapılan bir çalışmada klinik olarak AS düşünülen hastaların %27’sinde 5 sene içerisinde radyolojik sakroiliit geliştiği gösterilmiştir (56). Omurgada ağrı ve tutukluk yapan diğer hastalıklar genellikle radyolojik tetkiklerle ayrılabilir ancak Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperostosis (DISH, Forestier hastalığı) AS ile karışabilir. Ancak DISH daha ileri yaşlarda meydana gelmesi, daha büyük ve asimetrik olabilen sindesmofitlerin olması ve sakroiliitin görülmemesi ile ayırt edilebilir (57).

Ankilozan Spondilitin ayırıcı tanısında sakroiliak eklemlerde sakroiliit yapan hastalıklar sayılabilir. Bunlar ise; hiperparatiroidizm, Whipple hastalığı, Ailesel Akdeniz Ateşi, Behçet hastalığı, Paget hastalığı, Bruselloz, Tüberküloz, Piyojenik sakroiliit, Retinoid tedavisi, Malignite, SAPHO sendromu (sinovit-akne-püstülozis-hiperostezis-osteit) olarak sayılabilir. Yine sakroiliak eklemlerde diğer değişiklikleri yapan hastalıklar da ayırıcı tanıya girebilir; dejeneratif eklem hastalığı, osteitis kondensans ilii, kondrokalsinoz, gut. Vertebral hiperostoz yaparak AS ayırıcı tanısına giren hastalıklar ise; DISH, Okronozis, SAPHO sendromu, Retinoid tedavisi olarak sayılabilir. Son olarak entezopati yaparak AS ile karışabilen hastalıklar ise: Gut, yaygın gonokok infeksiyonu, SAPHO sendromu, Retinoid tedavisi ve BCG ile indüklenen şeklinde söylenebilir (56).

2.2.11 Tedavi

AS genellikle kendini sınırlayan, iyi seyirli, mortalitesi yüksek olmayan bir hastalıktır. Ancak omurga ve eklemlerde kısıtlılık olmadan ve deformiteler meydana gelmeden önce tanı koymak ve tedaviye başlamak önem arz eder.

AS’de tedavinin amaçları şunlardır:

- ❖ Eklem hareketliliğinin korunması

- ❖ Ağrı ve tutukluğun farmakolojik tedavisi
- ❖ Günlük yaşamın engellilik durumu olmadan sürdürülmesinin sağlanması
- ❖ Deformitelerin engellenmesi
- ❖ Eklemle ilgili komplikasyonların ve sistemik komplikasyonları erken tanınması ve tedavisi
- ❖ Hastalığın gelişimi ve tedavisi konusunda hastanın eğitilmesi ve tedaviye aktif bir şekilde katılımlarının sağlanması (17,25)

2.2.11.1 Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Her hastaya tanı ilk konulduğunda spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, özellikle omurga için eklem hareket açıklığı egzersizleri, göğüs ekspansiyonunun devamını sağlayacak solunum egzersizleri ve postür egzersizlerini belirli aralıklarla yapılmak üzere gösterilmelidir (58). Yüzeysel sıcak-soğuk uygulamalar, derin ısıtıcı ajanlar, analjezik akımlar, propioseptif nöromusküler stimülasyon, transkütan sinir stimülasyonu gibi fizik tedavi uygulamaları faydalı olabilmektedir. Kifozun önlenmesi, kalça fleksiyon kontraktürünün önlenmesi ve normal postürün devamı için günde en az 15-30 dakika yüzüstü yatma, sert ve düz yataкта sadece boyun desteğini sağlayarak ince bir yastıkla uyuma, otururken dik postürü koruma, eklem hareket açıklığını ve postürü korumaya yardımcı olacak yüzme gibi aktiviteler önerilmelidir (58).

2.2.11.2 Farmakolojik Tedavi

AS'de medikal tedaviler arasında, NSAİİ'ler, analjezikler, glukokortikoidler, hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD'lar) ve anti-TNF tedaviler vardır.

2.2.11.2.1 Non-steroidal Antiinflatuvar İlaçlar

Tutukluk ve Ağrısı olan AS tanılı hastalarda COX-2 inhibitörlerini de içeren NSAİİ'ler ilk seçenek olarak önerilmektedir. NSAİİ'ler AS'de radyolojik ilerlemeyi yavaşlatan hatta iyileşme yapan ilaçlarının birinci sınıfıdır. 2 yıllık randomize kontrollü çalışmada NSAİİ'lerin sürekli kullanımı ile talep üzerine (on-demand)

kullanımları kıyaslandı. Başlangıçta ve 2 yıl sonra modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score'a göre skorlanıp sonuçları değerlendirildi. Buna göre sürekli kullanan grupta on-demand grubuna kıyasla radyolojik ilerlemede belirgin azalma bulundu.

Mevcut öneriler, semptomatik AS tanılı hastaların yeterli tedavi dozunda olmak üzere sürekli NSAİİ kullanımı şeklindedir. Yeterli deneme süresi ise aktif AS'li hastalarda en az 4 hafta veya daha fazla süre ile en az iki NSAİİ denenmelidir. Tüm NSAİİ'lerin etkili olduğu görülmüştür (66).

2.2.11.2.2 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD'lar)

Bu tedaviler özellikle romatoid artrit hastalık aktivitesini baskılamakta ve radyolojik ilerlemeyi azaltmakta iken sadece spinal hastalığı olan spondiloartritli hastalara etkileri yetersizdir. Ancak periferik tutulumu olan hastalara kısmen de olsa faydası vardır. Periferik ve aksiyel semptomlara bu ilaçların yanıtının farklı olması, aksiyel tutulumda entezitin, periferik tutulumda sinovitin ön planda olması ile açıklanabilir (66).

2.2.11.2.3 Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin AS tedavisinde yeri yoktur. Ancak kas iskelet inflamasyonunun fazla olduğu bölgelere lokal kortikosteroid enjeksiyonu denenebilir (66).

2.2.11.2.4 Tümör Nekrozis Faktör (TNF) blokörleri

ASAS önerileri doğrultusunda konvansiyonel tedaviler kullanılmış olmasına rağmen hastalık aktivitesinin devam ettiği hastalara anti-TNF tedaviler önerilmektedir. Sadece hastalık aktivitesini baskılamayan, aynı zamanda yapısal hasarı ve fonksiyon kaybını önleyen veya azaltan bir tedavini büyük önem arz ettiği ortadadır.

İnfliksımab, TNF-alfayı hedef alan monoklonal şimerik bir antikordur. 5 mg/kg dozunda 6-8 haftada bir infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Etanercept, TNF reseptörü füzyon proteinidir ve haftada bir kez 50 mg subkutan olarak uygulanır.

Adalimumab, TNF alfa'yı hedefleyen insan monoklonal antikordur ve 2 haftada bir kez 40 mg subkutan olarak uygulanır. Golimumab, TNF alfa'yı hedefleyen insan monoklonal antikordur. Ayda bir 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Certolizumab humanize TNF alfa'yı hedefleyen monoklonal antikodur ve 0,2,4. haftalarda 400 mg (yükleme dozu), daha sonra iki haftada bir 200 mg subkutan olarak uygulanır.

Etanercept, bağırsak semptomlarında etkisiz bulunmuştur, ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığında etkisi yoktur. Bu nedenle etanercept inflamatuvar bağırsak hastalığı ile beraber olan küçük bir spondiloartrit grubu için önerilmemektedir. Anterior üveitin önlenmesinde ve tedavi edilmesinde de bir fark olabilir.

Bir anti-TNF tedaviye yanıt vermeyen ya da hastalık aktivitesi yüksek seyreden hastada ikinci bir TNF blokörüne geçmek faydalı olabilir. Ayrıca aktif enfeksiyon için yüksek risk taşıyan hastalarda (kronik bacak ülseri, önceki tüberküloz, son 12 ayda yapay olmayan bir eklemde septik artrit, son 12 ay içinde protezli bir eklemde sepsisi, süreklilik arz eden veya nüks eden pulmoner enfeksiyonlar, devamlı üriner kateter kullanımı), lupus veya multipl skleroz öyküsünde, bazal hücreli karsinom ve malign hastalıklarda bu ilaçların kullanımı kontrendikedir. Hasta anti-TNF ilaçların yan etkileri ve yüksek fiyatları hakkında bilgilendirilmelidir (66). Bunun için ASAS anti-TNF tedavisi için öneriler sunmuştur. Buna göre; tüm hastalara en az iki NSAİİ'nin yeterli tedavisinin uygulanması gerekir. Bu kriter de kontrendike olmadıkça en az 3 ay boyunca maksimum dozda önerilen veya tolere edilen NSAİİ kullanımı ya da 3 aydan önce intolerans, kontrendikasyon veya toksisite sebebiyle kesilmek zorunda kalmasıyla karşılanabilir. Bu kriterleri karşılayan hastalarda sadece aksiyel semptomlar varsa, semptomatik periferik artrit olan hastalarda en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonu yapılmış olması ve sonrasında yetersiz yanıt alınması, sebat eden periferik artrit olan hastalarda sülfasalazin kullanılmış olması, semptomatik enteziti olan hastaların uygun lokal tedaviye yanıtsız olması sonucunda anti-TNF tedavi başlanmalıdır (59).

TNF- α blokasyonun yanında son zamanlarda çokça kullanılmaya başlayan sekukinumab, bir human anti interlökin (IL)-17A monoklonal antikor olup anti-TNF tedavisine yanıt vermeyen hastalar için güçlü bir seçenektir (66).

2.2.11.3 Cerrahi Tedavi

Tedavilere dirençli ağrısı, sakatlığı veya radyografik yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bakılmaksızın total kalça artroplastisi; şiddetli, özür lülü ğ e yol açan defomitel eri olan hastalara spinal düzeltici osteotomi vb. cerrahi uygulamalar düşün ülmelidir. Kalça eklemi tutulumu ileri sakatlığ a yol açması halinde kalça artroplastisi uygulanabilir ve en sık yapılan cerrahi girişim budur (60,61).

2.2.12 Tedavi Etkinliğ inin De ğ erlendirilmesi ve Prognoz

Hastanın izleminde bütün inflamatuvar romatizmal hastalıklarda oldu ğ u gibi ESH ve CRP yardımcı olabilir ancak hastalık aktivitesi ile bu parametreler her zaman ilişk ili de ğ ildir (48,58). Hastanın fonksiyonel durumunu, hastalık aktivitesini ve sakatlık düzeyini belirleyen bazı indeksler geliştirilmiştir. Bunlar arasında spondiloartritler için geliştirilen HAQ-S isimli Sa ğ lık De ğ erlendirimi Sorgulaması (62), BASMI (63), BASFI (64), BASDAI (65) yer alır.

AS tanılı hastaların ço ğ unun prognozu iyidir. Hastalık başlangıc ından itibaren 10 sene sonunda prognoz hakkında temel bir fikir sahibi olunabilir. Hastaların son durumunu etkileyen faktörler arasında, erkek cinsiyet, 16 yaş ından önce başlangıç ve ek olarak hastalığın ilk 2 senesinde >30 mm/sa eritrosit sedimentasyon hız ı, yüksek CRP düzeyi, lomber omurganın limitasyonu, oligoartrit, NSAİİ'lere yanıt sızlık vardır. Özellikle genç yaş ta kalça tutulumu olan bireylerde daha fazla sakatlık beklenir. Hastaların %5'inden azında hastalıktan kaynaklanan ölüm gör ü lür, artan mortalite AS aktivitesiyle ilişk ilidir. En sık sebepler ise servikal dislokasyon ve kırıklar, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir (25).

23. İntervertebral Disk Dejenerasyonu

Disk dejenerasyonu, multipl faktörlerin etkisi sonucu oluş an do ğ al yaş lanmanın bir parçası olarak meydana gelen omurgayı etkileyen progresif de ğ iş ikliklerdir. Aslında kendi baş na bir hastalık olarak ortaya çı kmamasına karş ın

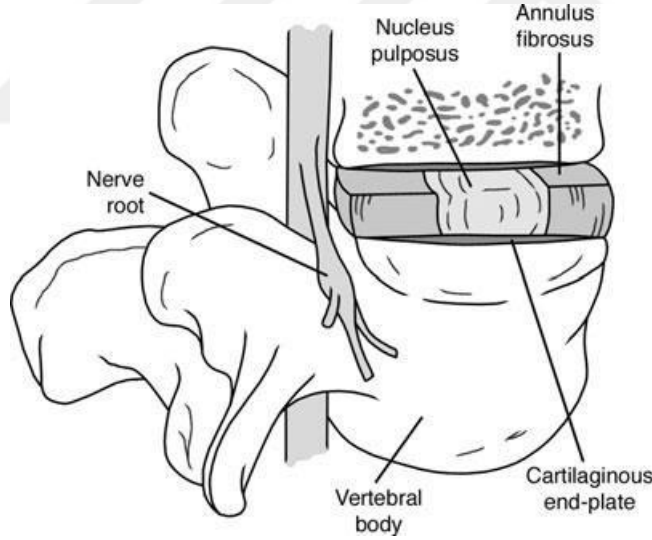
dejeneratif değişikliklerin ilerleyerek ağrıya neden olması ve sinir basısı meydana getirmesi yaşam kalitesini azaltan klinik tablolara neden olabilmektedir (67).

İntervertebral disk (İVD) dejenerasyonu sonucunda oluşan patolojik değişiklikleri ilk olarak 1824 senesinde Wenzel lomber diskte göstermiştir (123). Araştırmaları ile disk patolojilerine en fazla katkı veren Alman bilim adamı Christian Georg Schmorl (1861-1932) olmuştur (121).

Dejenerasyon meydana gelmiř her disk semptom oluřurmaz, ancak semptomatik olduęu zaman dejeneratif disk hastalıęından (DDH) tanımlaması gerekir. İlk iki dekadatta dahi bařlayabilen ve hızlıca ilerleyebilen bu dejeneratif sūrece organizmanın bařka herhangi bir dokusunda rastlanmaz (112). DDH'nin fizyopatolojisi hakkında henūz net bir fikir birlięi yoktur (129).

2.3.1 İntervertebral Disk Anatomisi

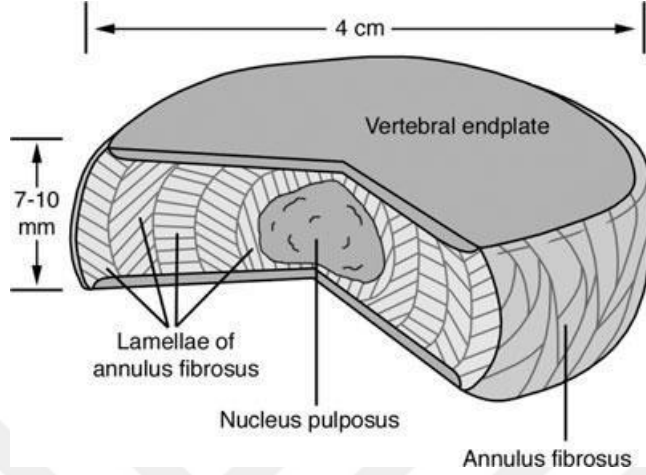
İVD'ler, vertebral korpuslar arasında bulunup onları birbirlerine bağlar (Resim 1).



Resim 1. Spinal segmentin sagital dūzleminde vertebra korpusları arasında sıkışmış bir biğimde duran intervertebral disk

İVD'ler omurganın ana eklemleridir ve omurga yūkseklilięinin ūęte birini oluřtururlar. Vūcut aęırlıęı kaynaklı yūkūnūn omurga yoluyla sūrekli iletimini saęladıkları iēin ana gōrevleri mekaniktir. Lomber omurgada yaklařık 7-10 mm kalınlıęında ve 4 cm ēapındadır (Resim 2) (ōn arka dūzlem). İntervertebral diskler,

annulus fibrosus (AF) olarak adlandırılan ve nükleus pulposus (NP) denilen çekirdeği çevreleyen fibröz kıkırdaktan meydana gelen kalın bir dış halkadan oluşan karmaşık yapıdır; NP ise altında ve üstünde kartilaj end-plate'ler tarafından sıkışmış bir biçimde durur (132).



Resim 2. Normal erişkin diskin bir kesiti. Vertebral end-plate, anulus fibrosus ve nükleus pulposus yerleşimi görülmektedir.

2.3.2 İntervertebral Disk Biyolojisi

NP'a ait ekstraselüler matriks, proteoglikanlardan negatif yüklü olan glikozaminoglikanları (GAG) fazlaca içerir. Negatif yüklü GAG pozitif yüklü olan iyonları çekmesiyle beraber su tutmasını sağlar. %80 oranında su tutulmasıyla beraber NP yüksek ozmotik özellik gösterir.(134). NP'a ait ekstraselüler matriksin tip 2 kollajen içeriği daha fazladır (103,110). NP'un ekstra sellüler matriksi ve artiküler kartilajdaki moleküler bileşimler birbirlerine çok benzerler. Ancak artiküler kartilajda PG'in kollajene oranı 2 iken NP'da bu oran 27'dir (100). Bu özellik ise NP'taki su miktarını artırmakta; bu durum diske yüksek şişme basıncı ve doğal olarak şok emici bir özellik kazandırmakta; sonuç olarak disk üzerine gelen kuvvetlere yüksek bir dirençle karşılık verebilmektedir.

NP tamamen AF ile çevrenmiştir. AF, fibröz bantlar şeklinde sıralanmış olup daha çok tip 1 kollajen bulundurur. Buna ek olarak tip 2 ve tip 3 kollajen içeren AF'daki toplam kollajen oranı, NP'nin içerdiğinin 4 katı kadardır (92,99,110).

İVD'in nöral içeriği ve vaskülaritesi bulunmaz. Fakat nöral ve vasküler dokular AF'un en dışında ve kartilajenöz endplatede bulunur (107,110,126). Disk

hücrelerinin beslenmesi end-platede bulunan kapillerden difüzyon yolu ile sağlanır. Kompresif kuvvet karşısında NP'tan su dışarı çıkar, aynı zamanda hücre içindeki metabolik aktivite ürünleri (laktik asit vb.) de dışarı kaçar ve vasküler yapılar tarafından uzaklaştırılır. Kompresif yük ortadan kalktığında ya da azaldığında ise NP'un ozmotik potansiyeli sayesinde su ve oksijen, glukoz gibi yaşam için gerekli moleküller hücre içine diffüze olurlar. NP ortasındaki hücreler, periferdekilere kıyasla vasküler yapılardan daha uzakta bulunduğu için hem beslenme açısından daha yetersizdir hem de laktik asit uzaklaştırılması yeterli olmadığı için düşük pH ortamına maruz kalır (89,120). Bu hücreler kendi yaşamını idame ettirme çabası ile birlikte, anabolik büyüme faktörleri ve katabolik faktörler ve yıkım enzimlerini üretirler. Yapım ve yıkım dengesi bozulduğunda ise, matriks hasarı meydana gelmeye başlar.

Yaşlanma Sonucunda Diskteki Değişimler

Büyüme ve iskelet maturasyonu sırasında, annulus ve nükleus pulposus arasındaki sınır daha az belirgin olmaya başlar ve yaşı artmasıyla beraber nükleus genellikle daha fibrotik ve daha az jel benzeri kıvamına gelir. Yaşlanma ve dejeneratif süreç ile beraber diskin morfolojisi değişir ve giderek daha düzensiz hale gelir. Genellikle annüler lameller düzensiz bir şekle bürünür ve kolajen ve elastin fibriller de daha düzensiz hale gelir. Disk içerisinde, özellikle nükleusta, sıklıkla yarık ve çatlaklar meydana gelir. Vasküler ve nöral yapılar dejenerasyonla beraber gittikçe daha fazla görünmeye başlar. Nekrotik ve apoptotik süreç sonucu ile de hücre ölümü meydana gelir. Artan yaşla birlikte hücre ölümü, hücre proliferasyonu, mukus dejenerasyonu ve yırtıklar dahil olmak üzere dejeneratif değişikliklerin oluşma şansı artar. Yalnızca artan yaş neticesinde oluşan değişiklikleri “patolojik” olabilecek değişikliklerden ayırmak kolay değildir (132).

Ekstrasellüler Matriksteki Değişimler

Ekstrasellüler matriks sentezlenmesinde meydana gelen azalma, yıkım enzimleriyle oluşan matriksin katabolizması sebebiyle progresif dejeneratif değişimler meydana gelir. Dejeneratif sürecin erken döneminde onarım amacıyla tip 2 kollajenin üretiminde artış meydana gelir (128). Fakat dejeneratif sürecin

ilerlemesiyle beraber tip 2 kollajen üretimi azalırken nükleus pulposus ve çevresindeki anulus fibrosusta (geçiş bölgesi) tip 1 kollajen üretimi daha fazla olmaya başlar (74,95,103).

Kollajendeki değişimlere ek olarak intervertebral diskteki proteoglikan miktarı da azalır (76,86,105,117). Proteoglikan içeriğinin azalması sonucunda diskteki su içeriğinde azalma olur, kollajen sentezi tip 1 yönüne doğru kayar.

İVD dejenerasyonunda proteolitik enzimlerin de yeri önemlidir. Proteolitik enzimlerin içerisinde yer alan ve önem arz eden matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi ekstraselüler matriksteki bileşenleri ayrıştırarak yıkımlarına sebep olur (101).

Vasküler ve Nöral Değişimler

İntervertebral disk avasküler ve anöraldır. Fakat dejeneratif süreçte hem neovaskülarizasyon hem de inervasyon meydana gelir, oluşan vasküler ve nöral yapılar sırasıyla AF ve NP'ü infiltre eder (75,77,78).

2.3.3 Etiyoloji

Yaş, sigara kullanımı, travma, vibrasyon, ağır kaldırma ve ağır işte çalışma gibi çevresel faktörlerin disk dejenerasyonu için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (67). Hereditör ve genetik faktörlerin disk dejenerasyonu oluşumu açısından sigara kullanımı, yaş, travma, ağırlık kaldırma, vibrasyon ve ağır işte çalışmak gibi çevresel etkili faktörlere kıyasla daha önemli bir predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada İVD açısından farklı özelliklerde ve miktarlarda çevresel faktörlere maruz kalan 115 tane çift erkek identikal ikizde lomber vertebralarda meydana gelen dejeneratif bulgulara zemin hazırlayan risk faktörlerinin araştırılmış. Fiziksel yüklenmenin disk dejenerasyonunu %7 etkilediği, yaş faktörünün ise %16 etkilediği görülmüş, ancak değişkenlere ikizlik faktörü ilave edildiğinde bu oran %77'ye çıkmıştır (70,71). Başka bir çalışmada ise genetik faktörlerin toplam dejenerasyona katkısının %74 olarak bildirilmiştir (111).

2.3.4 Hücre Yapısında Olan Değişimler

2.3.4.1 Hücre Fonksiyonunu Etkileyen Sitokinler

Dejeneratif süreçte pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, interferon (IFN)- γ ve TNF- α ve inflamatuvar mediatörler olan prostaglandin E2 ve nitrik oksit artar (68,69,79,88,93,94,104,116). Bunların arasında en kuvvetli etki IL-1 ve TNF- α tarafından meydana getirilir. IL-1 hem nükleus pulposustaki hücre dejenerasyonunu artırır, hem de yeni hücre sentezinde azalma meydana getirir (96). Disk herniasyonu, intervertebral disk dejenerasyonu ve inflamatuvar cevap arasındaki ilişki iyi oluşturulmuştur. Hernileşmiş disk dokusunda makrofajlar ve artan TNF- α , IL-1 ve diğer birçok sitokin ile beraber büyük bir hücresel inflamatuvar yanıt sergilerler (129,130). Buradaki önemli nokta, disk dejenerasyonu süresince TNF- α ve IL-1 sadece disk hücrelerindeki lökositler tarafından oluşturulmazlar, aynı zamanda intervertebral diskin kendisi tarafından da üretilirler (93,94). Daha da önemlisi bu sitokinlerin artışı sadece disk dejenerasyonu ile ilişkilendirilmemektedir, ayrıca hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TNF- α ve IL-1'in disk dejenerasyonunun anlamlı bir faktörü olan ekstrasellüler matrikste dejeneratif değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir (131).

2.3.4.2 Beslenme ve Oksijenizasyonundaki Değişimler

. Yaşlanma sonucunda end-plate ve vertebra kapillerinin azalması ve kalsifikasyonu sebebiyle İVD beslenmesi zayıflar (72,109). İVD hücrelerinde ana enerji üretim mekanizması glikolizdir ve glukozla beslenirler (82,87). Glukoz kullanılıp sonuç olarak laktik asit meydana gelir. Bunun gerçekleşebilmesi için glukozun İVD hücresine diffüze olması ve laktik asidin ise ortamdan uzaklaştırılması hücreler için hayatidir (73,84). Sigara içiminin, oksijenin diske geçişini azalttığı ve bunun sonucunda laktik asidin atılamadığı bilinmektedir (83). Sonuç olarak enerji ihtiyacı karşılanamadığı sürece dejenerasyon hızı ve şiddeti artacaktır, diskteki beslenmeyi bozan maddeler ve dejeneratif sürece sebep olan faktörler bu durumu değiştirmemektedir.

2.3.4.3 Hücre Yaşlanması ve Ölüm

Disk dejenerasyonunun patofizyolojisinde artık ana mekanizma apoptoz olarak kabul edilmektedir (80,90,97,106,108). Ayrıca bu süreçte otofajinin neden olduğu hücre ölümü önemli rol oynar (114,127,128).

2.3.4.4 Mekanik Yüklenme

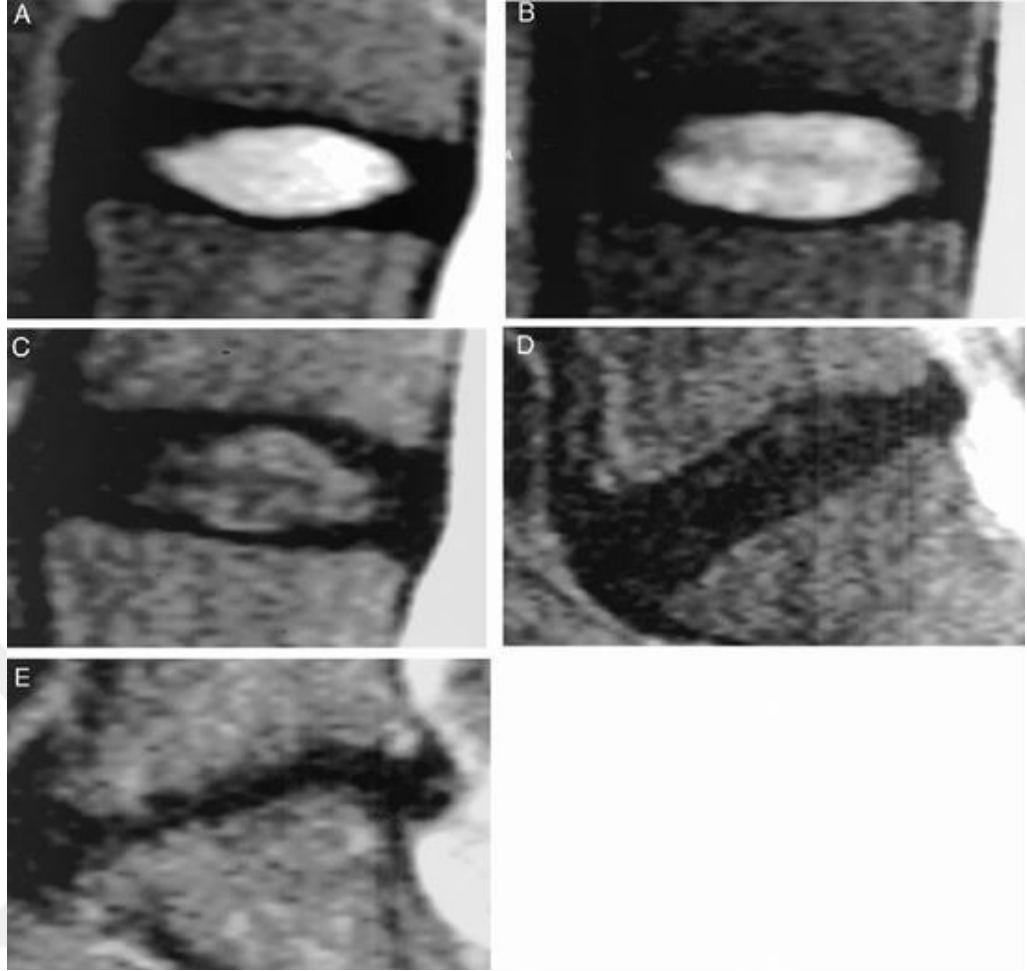
İVD gerilme, kompresyon, torsiyon gibi çeşitli kuvvetlere maruz kalmakta olup bu kuvvetler dejeneratif süreçteki disk hücresi yapısı ve ekstraselüler matrikse değişen etkiler meydana getirmektedir (85,91,98,115,122,124,125). Hafif-orta kuvvetteki ağırlık ve düşük frekanstaki kompresyon anabolizmanın artmasına sebep olarak proteoglikan ve matriks proteinlerinin üretimine katkı sağlarken, yüksek kuvvetteki ağırlık ve frekans tam ters etki oluşturmaktadır (81,102).

2.3.5 Görüntüleme ve Klasifikasyon

MRG, intervertebral disk patolojisini değerlendirmek için en önemli yöntemdir. T2 ağırlıklı MRG kullanılarak diskin sinyal özellikleri ve dejenerasyonun sebep olduğu değişiklikler gösterilebilir. Evreleme için en çok kullanılan yöntem Pfirrmann ve ark. (133) larının yaptığı evreleme sistemidir (Tablo 2 ve Resim 3).

Tablo 2. Pfirrmann ve ark. tarafından oluşturulan disk dejenerasyonu evrelemesi(133).

Evre	Yapı	Nükleus ve anulus ayrımı	Sinyal intensitesi	İntervertebral disk yüksekliği
1	Homojen, parlak beyaz	Var	BOS'a hiperintens, izointens	Normal
2	Horizontal bantlı veya bantsız homojen olmayan	Var	BOS'a hiperintens, izointens	Normal
3	Homojen olmayan, gri	Belirsiz	Orta seviye	Normal ila biraz daralmış
4	Homojen olmayan, gri-siyah	Kaybolmuş	Orta seviye ve/veya hipointens	Normal ila orta derecede daralmış
5	Homojen olmayan, siyah	Kaybolmuş	Hipointens	Kollapse disk aralığı



Resim 3. A–E Lomber disk dejenerasyonunun değerlendirilmesi için derecelendirme sistemi. Evre I: Diskin yapısı homojendir, parlak hiperintens beyaz sinyal yoğunluğu vardır ve disk yüksekliği normaldir. Evre II: Disk homojen değildir ve hiperintens beyaz sinyal verir. Nükleus ve anulus arasındaki ayrım nettir ve rahatlıkla ayırt edilebilir ve horizontal gri bantlar olabilir ama disk yüksekliği normaldir. Evre III: Disk homojen değildir ve orta düzeyde gri sinyal yoğunluğu vardır. Nükleus ve anulus ayrımı net değildir ve disk yüksekliği normal veya hafif azalmış olarak görülebilir. Evre IV: Diskte hipointens koyu gri sinyal yoğunluğu görülür ve homojen değildir. Nükleus ve anulus ayırt edilemez ve disk yüksekliği normal veya orta derecede azalmış olarak görülür. Evre V: Disk, hipointens siyah sinyal yoğunluğu gösterir ve homojen değildir. Nükleus ve anulus arasında ayrım yapılamaz ve disk aralığı kollapse olmuştur. Derecelendirme, T2 ağırlıklı midsagittal (tekrar süresi 5000 msn/eko süresi 130 msn) hızlı spin-eko görüntüleri üzerinde gerçekleştirilir (133).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulunun 21.10.2021 tarihli ve 21-KAEK-204 sayılı kararıyla onayı alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesine uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya katılım sağlayan kişilere gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onayları alınmıştır (EK-1).

3.1. Hasta Seçimi ve Gruplar

Bu çalışmaya Ekim 2021 - Mart 2022 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan AS tanılı 85 hasta (47 kadın, 38 erkek) dahil edildi. Yine aynı tarihlerde polikliniğimize başvuran 18-55 yaş arası hastalardan, fizik muayene ve tetkikler sonucunda, herhangi bir otoimmün/inflamatuvar hastalığı olmayan, herhangi bir sebeple lomber MRG tetkiki yapılan 56 birey (40 kadın, 16 erkek) kontrol grubu alındı. Tüm katılımcılar aynı hekim tarafından detaylı bir öykü ve fizik muayene ile klinik olarak değerlendirildi. AS tanısı için 1984 Modifiye New York Kriterleri (27) kriterleri ve ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri (20) esas alındı.

Hasta grubu (AS tanılı hastalar), anti-TNF tedavi kullanan ve kullanmayan olarak olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmamızın hipotezlerinden biri olan “AS’nin disk dejenerasyonuna etkisi”ni açığa çıkarmak için dejeneratif süreç açısından hasta grubuna en az 5 senedir AS tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızın diğer hipotezi olan “AS’li hastalarda anti-TNF kullanımının dejeneratif sürece olumlu etkisi”ni net değerlendirebilmek adına AS tanısı ile anti-TNF tedavisinin başlanması arasındaki sürenin uzunluğu dejeneratif süreç açısından olumsuz etki edeceği düşünülmüş ve anti-TNF kullanan hasta grubuna tanı ve anti-TNF tedavi başlanması arasındaki süre 2 seneden fazla olan AS tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Hasta grubunda 18 -55 yaş arası

1984 Modifiye New York Kriterleri ve ASAS Aksiyel Spondiloartrit

Sınıflama Kriterleri kullanılarak Ankilozan Spondilit tanısı almış hastalar

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri

Diabetes mellitus tanılı,

Kronik böbrek yetmezliği tanılı,

Hiperlipidemisi olan,

18 yaşın altında ve 55 yaşın üstündeki hastalar,

Sigara veya alkolizm öyküsü olanlar,

Koroner arter hastalığı olan,

MRG’de vertebra kırığı, omurga tümörü veya spondilodiskiti olan

MRG'de disk aralığında dejeneratif hava veya kalsifikasyon bulunan olgular

Başka bir otoimmün/inflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalar

Hasta grubuna AS tanısı almasından itibaren 5 seneyi tamamlamayan

hastalar

Anti-TNF kullanan hasta grubuna tanı ve anti-TNF tedavi başlanması

arasındaki süre 2 seneden fazla olan AS tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Değerlendirmeler

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, ek hastalıklar, diyabetes mellitus varlığı, AS hastalık varlığı, hastalık süresi, anti-TNF kullanımı, anti-TNF kullanım süresi, toplam kullandığı anti-TNF sayısı, NSAİİ kullanım sıklığı, ağrı karakteri, sabah tutukluğu süresi, HLA-B27 genetik sonucu, serum glukoz, serum kreatinin, serum trigliserid, serum LDL, serum HDL, serum total kolesterol, ESH, CRP düzeyi kaydedildi (EK-2). Hastanın NSAİİ kullanım sıklığı haftada bir iki kez ya da daha az kullanım, neredeyse hergün kullanım, her gün en az bir bazen iki kullanım ve her gün maksimum dozda NSAİİ kullanımı olarak ayrılmıştır. Ağrı karakteri, bel ağrısının hareketle artıp istirahatle azalması ile karakterize ise mekanik ağrı, Calin ve ark. larının (13) kriterlerini karşılayan bel ağrısı varlığı inflamatuvar ağrı ve her iki ağrı karakterine uyumlu

olmayan bel ağrısı varlığı non-spesifik bel ağrısı olarak not edilmiştir. Sabah tutukluğu süresi 30 dakikanın altında ve üstünde olarak ayrılıp sorgulanmıştır.

Hem hasta hem kontrol grubu 1,5 Tesla MR cihazında (General Electric's-Signa Explorer) lomber görüntüleme protokolünde, supin pozisyonda 16 ch spine array koil kullanılarak değerlendirildi. Her iki grupta da görüntüleme protokolünde Sagittal planda T2 frFSE sekansı (TR:2578 ms, TE:85 ms, flip angle:160°, NEX:4, GAP 4x1 mm, FOV 29x29 cm, Matrix 320x224) elde edildi. Dejenerasyonun tespiti Pfirrmann evreleme sistemi kullanılarak L1-2, L2-3, L3-4, L4-5, L5-S1 diskleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Böylece 141 hastanın toplam 705 lomber intervertebral diski değerlendirilmiştir.

Pfirrmann evrelemesi disk dejenerasyonunu belirlemek için diske MRG yardımıyla 5 üzerinden puan verilir. 1'den 5'e doğru gidildikçe dejenerasyonun arttığı anlamına gelir. Evre I: Diskin yapısı homojendir, parlak hiperintens beyaz sinyal yoğunluğu vardır ve disk yüksekliği normaldir. Evre II: Disk homojen değildir ve hiperintens beyaz sinyal verir. Nükleus ve anulus arasındaki ayrım nettir ve rahatlıkla ayırt edilebilir ve horizontal gri bantlar olabilir ama disk yüksekliği normaldir. Evre III: Disk homojen değildir ve orta düzeyde gri sinyal yoğunluğu vardır. Nükleus ve anulus ayrımı net değildir ve disk yüksekliği normal veya hafif azalmış olarak görülebilir. Evre IV: Diskte hipointens koyu gri sinyal yoğunluğu görülür ve homojen değildir. Nükleus ve anulus ayırt edilemez ve disk yüksekliği normal veya orta derecede azalmış olarak görülür. Evre V: Disk, hipointens siyah sinyal yoğunluğu gösterir ve homojen değildir. Nükleus ve anulus arasında ayrım yapılamaz ve disk aralığı kollapse olmuştur. Derecelendirme, T2 ağırlıklı midsagittal (tekrar süresi 5000 msn/eko süresi 130 msn) hızlı spin-eko görüntüleri üzerinde gerçekleştirilir (133).

AS hasta grubunun hastalık aktivitesinin değerlendirmek amacıyla BASDAI (135) ve ASDAS (136) indeksleri kullanıldı.

BASDAI yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin beş belirgin belirtileriyle ilişkili altı tane sorudan oluşan bir indekstir. AS hasta grubunda bulunan kişilerin mevcut soruları cevaplaması ve bu cevaplar vizüel analog skala (VAS) kullanılarak 0'dan (yok) 10'a (çok şiddetli) kadar puanlaması ve işaretlemesi istenir. Sabah tutukluğu

hem şiddeti hem de süre açısından ölçülür. Bu iki sorunun puanları toplanır ve ikiye bölünür, ardından önceki dört soruyla puanları toplanıp çıkan sonuç 5'e bölünerek mevcut BASDAI skoru elde edilir. Böylece BASDAI için 0 ve 10 arasında bir değer elde edilir (135). BASDAI'nin Türkçe versiyonu iyi güvenilirlik ve geçerlilik özelliklerine sahiptir. (136). Dördün altı inaktif hastalık, dört ve üzeri aktif hastalık olarak kabul edilir. Çalışmamızda hastalardan soruların yatay 10 cm uzunluğunda VAS'ı kullanarak cevaplanması istendi. Sonuçlar not edilerek hastaların BASDAI değerleri hesaplandı (EK-3).

ASDAS AS hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla 2009 yılında geliştirilmiştir (137). ASDAS AS hastalarının cevaplaması gereken dört soru ve CRP veya ESH düzeylerinden meydana gelmektedir. Bu sorulardan üç adeti BASDAI'de kullanılan sorulardır. Bunlar; BASDAI ikinci sorusu: AS'e bağlı boyun, sırt, bel, kalça ağrılarınızın düzeyini nasıl tariflersiniz? BASDAI üçüncü sorusu: boyun, sırt, bel, kalçalarınız haricindeki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tariflersiniz? BASDAI altıncı sorusu: uyandıktan itibaren sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? dur. ASDAS'daki dördüncü soru ise son bir haftadır kendinizi genel olarak nasıl değerlendiriyorsunuz? şeklindedir. Hastalardan bu sorulara yine VAS aracılığıyla yanıt vermesi istenir (137). Formül içerisinde bulunan CRP veya ESH düzeyleri yardımı ile ASDAS-CRP/ESH hesaplanır (138). Sonuçlar dört grupta incelenir. Eğer bulunan skor <1.3 ise inaktif hastalık, skor $1.3 \leq$ 2.1 ise düşük hastalık aktivitesi, skor $2.1 \leq$ 3.5 ise yüksek hastalık aktivitesi ve skor >3.5 ise çok yüksek hastalık aktivitesidir. Bulunan değer ne kadar yüksek olursa hastalık aktivite şiddetinin o kadar fazla olduğu düşünülür (139). Çalışmamızda hastalardan yatay 10 cm uzunluğunda VAS'ı kullanarak soruların cevaplanması istendi. Sonuçlar not edilip güncel CRP ve ESH düzeyleri de eklenip hastaların ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH değerleri hesaplandı (EK-4)

ASDAS-CRP Hesaplama Formülü (138)

$0.12 \times \text{Sırt ağrısı} + 0.06 \times \text{Sabah tutukluğu süresi} + 0.11 \times \text{Hastanın genel değerlendirilmesi} + 0.07 \times \text{Periferik eklem şişliği/ağrı} + 0.58 \times \ln(\text{CRP(mg/L)}+1)$

ASDAS-ESH Hesaplama Formülü (138)

$0.08 \times \text{Sirt ağrısı} + 0.07 \times \text{Sabah tutukluğu süresi} + 0.11 \times \text{Hastanın genel değerlendirmesi} + 0.09 \times \text{Periferik eklem şişliği/ağrı} + 0.29 \times \text{ESH(mm/h)}$

Hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirmek amacıyla BASFI'nin Türkçe versiyonu kullanıldı. BASFI'nin Türkçe versiyonu iyi güvenilirlik ve geçerlilik özelliklerine sahiptir (140). Bu skorlamada hastanın günlük yaşantısı ile ilgili 10 farklı aktivite değerlendirilmeye alınmaktadır. Bu 10 aktivitenin hasta tarafından kolay yapılabilirlik seviyesine göre soruların 0-10 arasında bir skalada işaretlenmesi ile elde edilir (0 hiç zorluk yok, 10 maksimum zorluk). 10 sorudan toplanan skorun aritmetik ortalamasının bulunmasıyla iyi fonksiyondan kötü fonksiyona doğru 0-10 arasında değişen toplam skor edinilir (140) (EK-5).

AS'li hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) anketi Türkçe versiyonu kullanıldı. ASQoL'nin Türkçe versiyonu iyi güvenilirlik ve geçerlilik özelliklerine sahiptir. ASQoL, AS'ye özel tasarlanmış yaşam kalitesi ölçeğidir. Bu anket iki seçenekli (evet-hayır) cevapları içeren, toplam 18 sorudan oluşan bir ölçektir. Yaşam kalitesi 0-18 arası giderek kötüleşen bir skalaya sahiptir (141) (EK-6).

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Veriler SPSS Statistics versiyon 22.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics; Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı ile değerlendirilmiş olup, tanımlayıcı veriler sayı (n), yüzde (%) ve ortalama±standart sapmaları ile gösterilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Simirnov ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun nicel veriler bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edilirken normal dağılıma uymayan durumlarda ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Nicel değerler ile Pfirmen toplam arası ilişki Pearson Korelasyon testi ile incelenmiştir. Nitel verilerin istatistiksel analizinde Ki kare testi veya Fisher'ın kesin ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam Ankilozan Spondilit tanılı 85 hasta (46 kadın, 39 erkek) ile 56 kişiden (40 kadın, 16 erkek) oluşan kontrol grubu alındı.

Çalışmamıza 141 kişi dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalamaları 39.79 ± 9.15 'tir. Hastaların Vücut kitle indeksi ortalaması 28.09 ± 3.63 'tir. Hasta grubunda AS tanı süresi ortalaması 9.61 ± 5.23 yıldır. Anti-TNF tedavi alan hasta grubunda tedavi süresi ortalaması 8.08 ± 3.48 yıldır (Tablo 3). Çalışmaya katılanların nicel değerlerinin dağılımı Tablo 3'tedir.

Tablo 3. Çalışmaya Katılanların Nicel Değerlerinin Dağılımı (n=141)

	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	39.79	9.15
Vücut kitle indeksi	28.09	3.63
Ankilozan spondilit hastalık süresi, yıl	9.61	5.23
Anti-TNF kullanım süresi, yıl	8.08	3.48
BASDAI	4.82	1.63
ASQoL	8.56	4.20
BASFI	4.07	1.85
ASDAS-CRP	3.16	4.45
ASDAS-ESH	2.78	0.71
ESH, mm/h	18.76	13.31
CRP, mg/L	6.12	6.09

BASDAI:Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, **ASQoL:** Ankilozan Spondilit Quality of Life, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **ASDAS-CRP:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru- C Reaktif Protein, **ASDAS-ESH:**Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C reaktif protein

Çalışmamıza katılan hastaların 55(%39)'i erkek, 86(%61)'sı ise kadındır (Tablo 4). Araştırmaya katılanları nitel değerlerinin dağılımı Tablo 4'tedir.

Tablo 4. Çalışmaya Katılanların Nitel Değerlerinin Dağılımı (n=141)

		n	%
Cinsiyet	Erkek	55	39.0
	Kadın	86	61.0
Meslek	Çalışmıyor	59	41.8
	Masa Başı İş Yapıyor	45	31.9
	Omurgaya Yük Binen İş yapıyor	37	26.2
Ankilozan Spondilit	Yok	56	39.7
	Var	85	60.3

Hasta grubundaki hastaların 42'sinde (%49.4) HLA-B27 değeri pozitifken 43'ünde (%50.6) negatifti. Hasta grubuna 85 hasta(%60.3), kontrol grubuna 56 hasta(39.7) dahil edildi. Hasta grubuna dahil edilen 85 hastanın 48'i (%56.5) anti-TNF tedavi kullanmıyor olup 37'si (%43.5) anti-TNF tedavi kullanmaktaydı. Hasta grubunun 31'inin (%36.5) bel ağrısı mekanik karakterdeydi, 43'ünün (%50.6) bel ağrısı infalamatuar karakterdeyken 11'inin (%12.9) bel ağrısı hareketle ya da istirahatle değişmemektedir (Tablo 5). Hasta grubunda nitel değerlerin dağılımı Tablo 5'tedir.

Tablo 5. Hasta Grubunda Nitel Değerlerin Dağılımı (n=85)

		n	%
HLA-B27	Negatif	42	49.4
	Pozitif	43	50.6
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	56.5
	Var	37	43.5
Anti-TNF kullanan hasta grubunda halen kullanılan etken madde	Adalimumab	11	29.7
	İnliksimab	8	21.6
	Golimumab	5	13.5
	Sertolizumab	7	18.9
	Etanercept	6	16.2
Anti-TNF kullanan hasta grubunda hastanın toplam kullandığı anti-TNF sayısı	1	25	67.6
	2	4	10.8
	3	5	13.5
	4	2	5.4
	5	1	2.7
NSAİİ kullanım miktarı	Haftada bir iki kez ya da daha az	35	41.2
	Neredeyse her gün	26	30.6
	Her gün en az bir bazen iki	17	20.0
	Her gün max Nsaii dozu	7	8.2
Bel ağrısı karakteri	Mekanik	31	36.5
	İnflamatuvar	43	50.6
	Non-spesifik	11	12.9
Sabah tutukluğu süresi	30 dakika altında	45	52.9
	30 dakika ve üstünde	40	47.1

Çalışmaya kabul edilen hastaların Pfirrmann toplam değerleri ortalaması 9.64 ± 4.04 'dür. L1-2 diskinden L5-S1 diskine doğru Pfirrmann değerlerinin arttığını saptadık (Tablo 6). Çalışmaya katılanların bütün lomber disklerdeki Pfirrmann değerleri Tablo 6'dadır.

Tablo 6. Çalışmaya Katılanların Pfirmann Değerlerinin Dağılımı (n=141)

	Ortalama	Standart
L1-2	1.38	0.68
L2-3	1.59	0.96
L3-4	1.81	1.04
L4-5	2.29	1.17
L5-S1	2.56	1.29
Pfirman	9.64	4.04

Hasta ve kontrol gruplarında nicel değerlerin dağılımını karşılaştırdığımızda, yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p:0.805$) ancak vücut kitle indeksi verilerini karşılaştırdığımızda, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 7). Hasta ve kontrol gruplarında nicel değerlerin dağılımı Tablo 7’dedir. Hasta ve kontrol grupların nitel değerlerin dağılımını karşılaştırdığımızda, cinsiyet dağılımı ($p:0.062$) ve meslek türleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p:0.159$) (Tablo 8). Hasta ve kontrol gruplarında nitel değerlerin dağılımı Tablo 8’dedir.

Hasta grubunda anti-TNF kullanan ve kullanmayan gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p:0.224$). Anti-TNF kullanımına göre AS hastalık süresi açısından dağılımını karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan ve kullanmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,085$). Anti-TNF kullanımına göre BASDAI, ASQoL, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, CRP dağılımını karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan ve kullanmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). Hasta Grubunda anti-TNF tedavi kullanımına göre nicel değerlerin dağılımı Tablo 9’dadır.

Tablo7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Nicel Değerlerin Dağılımı

	Ankilozan Spondilit					
	Var		Yok		Test	p
	n	Ort±SS	n	Ort±SS		
Yaş	56	39.59±9.08	85	39.93±9.24	Z:0,247	0,805
Vücut kitle indeksi	56	27,01±3,50	85	28,80±3,55	Z:3,416	p<0,001*

Z: Mann Whitney U *:İstatistiksel Olarak Anlamlı.

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında Nitel Değerlerin Dağılımı

	Ankilozan Spondilit					
	Yok		Var			
	n	%	n	%	Test	p
Cinsiyet						
Kadın	40	46.0	47	54.0	χ^2 :4,532	0,062
Erkek	16	29.6	38	70.4		
Meslek						
Çalışmıyor	21	35.6	38	64.4	χ^2 :3,679	0,159
Masa başı iş yapıyor	23	51.1	22	48.9		
Omurgaya yük binen iş yapıyor	12	32.4	25	67.6		

χ^2 :Ki kare testi

Tablo 9. Hasta Grubunda anti-TNF tedavi kullanımına göre nicel değerlerin dağılımı

	TNF Kullanımı					
	Yok		Var		Test	p
	n	Ort±Ss	n	Ort±Ss		
Yaş	48	38.85±8.71	37	41.32±9.82	t:1.226	0.224
Vücut kitle indeksi	48	28.81±3.19	37	28.78±4.02	Z:0.072	0.943
AS hastalık süresi, yıl	48	9.60±6.23	37	9.62±3.59	Z:1.720	0.085
BASDAI	48	4.75±1.71	37	4.91±1.53	t:0.457	0.649
ASQoL	48	8.62±4.46	37	8.48±3.88	Z:0.093	0.926
BASFI	48	4.20±1.92	37	3.89±1.74	t:0.634	0.45
ASDAS-CRP	48	3.47±5.89	37	2.75±0.71	Z:0.475	0.635
ASDAS-ESH	48	2.73±0.67	37	2.84±0.76	Z:0.448	0.654
ESH, mm/h	48	17.81±11.51	37	19.64±15.79	Z:0.359	0.719
CRP, mg/L	48	6.10±6.60	37	6.24±5.70	Z:0.771	0.441

BASDAI:Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, **ASQoL:** Ankilozan Spondilit Quality of Life, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **ASDAS-CRP:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru- C Reaktif Protein, **ASDAS-ESH:**Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C reaktif protein **t:** Bağımsız Örneklem T Testi **Z:** Mann Whitney U Testi

AS tanılı hastaların HLA-B27 sonuçlarına Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, HLA-B27 değerinin pozitif veya negatif sonucun Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

AS tanılı hastaların Pfirmann toplam değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, Ankilozan Spondilit tanılı hastaların Pfirmann toplam değerleri (11.65±3.89) kontrol grubuna (6.53±1.53) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,001).

AS tanılı hastalarda anti-TNF tedavi kullananlar ile anti-TNF tedavi kullanmayan hastaların Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF tedavi alan hasta grubunda (8.43±2.09) anti-TNF tedavi almayan (14.12±3.04) hasta grubuna kıyasla Pfirmann toplam değerleri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,001).

AS tanılı anti-TNF kullanan hasta grubunda kullanılan anti-TNF ilaca göre Pfirmann toplam değerlerini kıyasladığımızda, Adalimumab kullanan hasta grubunda

(7.36±1.12) Etanercept kullanan hasta grubuna (10.5±3.78) kıyasla Pfirmann toplam değerleri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0.041). Adalimumab kullanan hastalarda İnfliksimab, Golimumab ve Sertalizumab kullanan hastalara göre Pfirmann değerleri daha düşük saptandı, ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

AS tanılı hastalarda bel ağrısı karakterine göre Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda; mekanik karakterdeki bel ağrısında (13.26±3.8), inflamatuvar karakterdeki (10.93±3.76) ve hareketle değişmeyen bel ağrısına (9.91±3.24) kıyasla Pfirmann toplam değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,01) (Tablo 10). Nitel değerlerin Pfirmann toplam değerlerine göre dağılımı Tablo 10'dadır.

Tablo 10. Nitel Değerlerin Pfirmann Toplama Göre Dağılımı

		n	Ort±SS	Test	p
Cinsiyet	Erkek	55	9.87±4.09	t:0.557	0.579
	Kadın	86	9.48±4.03		
Meslek	Çalışmıyor	59	9.72±4.13	F:0.445	0.642
	Masa başı iş yapıyor	45	9.2±4.4		
	Omurgaya yük binen	37	10.03±3.46		
HLA-B27	Negatif	42	11.4±4.02	t:0.407	0.685
	Pozitif	44	11.75±3.85		
Ankilozan Spondilit	Yok	56	6.53±1.53	t:10.913	0.001*
	Var	85	11.65±3.89		
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	14.12±3.04	t:10.210	0.001*
	Var	37	8.43±2.09		
Anti-TNF kullanan hasta grubunda halen kullanılan etken madde	Adalimumab	11	7.36±1.12 ^a	KW:9.966	0.041*
	İnliksimab	8	8.13±1.13 ^{ab}		
	Golimumab	5	8.2±1.64 ^{ab}		
	Sertalizumab	7	8.86±1.46 ^{ab}		
	Etanercept	6	10.5±3.78 ^a		
NSAİİ kullanım miktarı	Haftada Bir İki Kez	35	10.89±3.44	F:2.662	0.054
	Neredeyse Her Gün	26	12±4.12		
	Her Gün En Az 1	17	13.53±4		
	Her Gün Max Nsaıı	7	9.57±3.51		

Bel ağrısı karakteri	Mekanik	31	13.26±3.8 ^a	F:4.911	0.010*
	İnflamatuvar	43	10.93±3.76 ^b		
	Non-spesifik	11	9.91±3.24 ^b		
Sabah tutukluğu süresi	30 Dk Altında	45	11.49±3.59	t:0.396	0.693
	30 Dk Üstünde	40	11.83±4.24		

t: Bağımsız Örneklem T Testi F: Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova) KW: Kruskal Wallis

Varyans Analizi *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

AS varlığına göre L1-2 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda (1.59±0.78) kontrol grubuna (1.05±0.3) göre L1-2 Pfirmann değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:<0.001). Hasta grubunda anti-TNF kullanımına göre L1-2 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan hasta grubunda (1.19±0.57) anti-TNF kullanmayan hasta grubuna göre (1.9±0.78) anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. Ankilozan Spondilit Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L1-2 Pfirmann Değerlerine Göre Dağılımı

		n	Ort±SS	Test	p
Ankilozan Spondilit	Yok	56	1.05±0.3	t:5.715	<0.001*
	Var	85	1.59±0.78		
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	1.9±0.78	t:4.832	0.001*
	Var	37	1.19±0.57		

t: Bağımsız Örneklem T Testi *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

AS varlığına göre L2-3 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda (1.95±1.08) kontrol grubuna (1.02±0.13) göre L2-3 Pfirmann değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0.001). Hasta grubunda anti-TNF kullanımına göre L2-3 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan hasta grubunda (1.43±0.8) anti-TNF kullanmayan hasta grubuna göre (2.35±1.1) L2-3 Pfirmann değerleri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0.001) (Tablo 12).

Tablo 12. Ankilozan Spondilit Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L2-3 Pfirmann Değerlerine Göre Dağılımı

		n	Ort±SS	Test	p
Ankilozan Spondilit	Yok	56	1.02±0.13	t:7.892	0.001*
	Var	85	1.95±1.08		
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	2.35±1.1	t:4.467	0.001*
	Var	37	1.43±0.8		

t: Bağımsız Örneklem T Testi *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

AS varlığına göre L3-4 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda (2.26±1.09) kontrol grubuna (1.11±0.31) göre L3-4 Pfirmann değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0.001). Hasta grubunda anti-TNF kullanımına göre L3-4 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan hasta grubunda (1.51±0.65) anti-TNF kullanmayan hasta grubuna göre (2.83±1.02) L3-4 Pfirmann değerleri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0.001) (Tablo 13).

Tablo 13. Ankilozan Spondilit Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L3-4 Pfirmann Değerlerine Göre Dağılımı

		n	Ort±SS	Test	p
Ankilozan Spondilit	Yok	56	1.11±0.31	t:9.133	0.001*
	Var	85	2.26±1.09		
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	2.83±1.02	t:7.264	0.001*
	Var	37	1.51±0.65		

t: Bağımsız Örneklem T Testi *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

AS varlığına göre L4-5 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda (2.78±1.14) kontrol grubuna (1.55±0.74) göre L4-5 Pfirmann değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0.001). Hasta grubunda anti-TNF kullanımına göre L4-5 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan hasta grubunda (2±0.67) anti-TNF kullanmayan hasta grubuna göre (3.38±1.06) L4-5 Pfirmann değerleri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0.001) (Tablo 14).

Tablo 14. Ankilozan Spondilit Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L4-5 Pfirmann Değerlerine Göre Dağılımı

		n	Ort±SS	Test	p
Ankilozan Spondilit	Yok	56	1.55±0.74	t:7.753	0.001*
	Var	85	2.78±1.14		
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	3.38±1.06	t:7.286	0.001*
	Var	37	2±0.67		

t: Bağımsız Örneklem T Testi *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

AS varlığına göre L5-S1 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda (3.07±1.25) kontrol grubuna (1.78±0.92) göre L5-S1 Pfirmann değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0.001). Hasta grubunda anti-TNF kullanımına göre L5-S1 Pfirmann değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanan hasta grubunda (2.3±0.78) anti-TNF kullanmayan hasta grubuna göre (3.67±1.23) L5-S1 Pfirmann değerleri anlamlı olarak düşük saptandı (p:0.001) (Tablo 15).

Tablo 15. Ankilozan Spondilit Varlığı ve anti-TNF Kullanımının L5-S1 Pfirmann Değerlerine Göre Dağılımı

		n	Ort±SS	Test	p
Ankilozan Spondilit	Yok	56	1.78±0.92	t:7.020	0.001*
	Var	85	3.07±1.25		
Ankilozan Spondilit anti-TNF kullanımı	Yok	48	3.67±1.23	t:6.274	0.001*
	Var	37	2.3±0.78		

t: Bağımsız Örneklem T Testi *: p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Yaşa göre Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, yaş yüksekliğiyle Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,038). Vücut kitle indeksi ile Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, vücut kitle indeksi yüksekliğiyle Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,006).

Hasta grubunda Ankilozan Spondilit hastalık süresi ile Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, hastalık süresi ile Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anti-TNF tedavi kullanan hasta grubunda anti-

TNF kullanım süresi ile Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, anti-TNF kullanım süresi ile Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalık aktivite belirteçleri olan BASDAI, ASQoL, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH'a göre Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda; BASDAI, ASQoL, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ile Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ESH ve CRP'ye göre Pfirmann toplam değerlerini karşılaştırdığımızda, ESH ve CRP ile Pfirmann toplam değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16). Çalışmaya katılanların nitel değerleriyle Pfirmann toplam değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 16'da belirtildiği gibidir.



Tablo 16. Nicel Değerler ile Pfirmman Toplam Arası Korelasyonlar

Nicel Değişkenler		
Yaş	r	0,176
	p	0,038*
Vücut kitle indeksi	r	0,233
	p	0,006*
Ankilozan Spondilit hastalık süresi, yıl	r	0,128
	p	0,243
Anti-TNF kullanım süresi, yıl	r	0,255
	p	0,128
BASDAI	r	-0,057
	p	0,602
ASQoL	r	-0,019
	p	0,863
BASFI	r	0,126
	p	0,249
ASDAS-CRP	r	0,142
	p	0,195
ASDAS-ESH	r	-0,012
	p	0,911
ESH, mm/h	r	0,027
	p	0,805
CRP, mg/L	r	-0,007
	p	0,945

BASDAI:Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, **ASQoL:** Ankilozan Spondilit Quality of Life, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **ASDAS-CRP:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru- C Reaktif Protein, **ASDAS-ESH:**Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CRP:** C reaktif protein **r:** Pearson Koralasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

AS, etyolojisi net olarak açıklanamamış, spondilite ve sakroiliite bağlı olarak inflamatuvar karakterde bel ve sırt ağrısı, ankiloza sebep olan sindesmofitlerin varlığı ve sıklıkla, entezit, periferik artrit, akut anterior üveit ile beraber seyreden kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (17). AS tanılı hastaların polikliniklere en sık başvuru sebebi bel ağrısıdır (1).

İntervertebral disk dejenerasyonu ile birlikte bel ağrısı, günlük klinik pratikte çok sık rastlanılan çeşitli faktörlerin neden olduğu, mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen kronik bir hastalıktır (142). İntervertebral disk dejenerasyonuna sebep olan faktörler genel olarak; anormal mekanik yüklenme ve küçük mikroskobik yırtıklar, genetik faktörler ve disk beslenmesinin bozulması olarak belirtilse de intervertebral disk dejenerasyonu etiyolojisi hala net olarak aydınlatılamamış ve etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır (143). Çalışmalar, inflamatuvar hadiseye bağlı yıkımın, sadece intervertebral diske bağlı entezisle sınırlı olmadığını, daha çok fibrokartilajdan meydana gelen tüm annulus fibrozusu etkilediğini göstermiştir (143). Bununla birlikte dejeneratif disk ile daha erken yaşlarda ortaya çıkan hızlanmış disk dejenerasyonuna bağlı dejeneratif disk hastalığını ayırt etmek imkansız yakındır (144).

Literatürde son yıllarda dejenere disklerde yapılan çalışmalar sonucunda disk içerisinde TNF-alfa ve IL-1 ön planda olmak üzere sitokinlerin artmış olduğu bulunmuş ve disk herniasyonu, disk dejenerasyonu ve inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiler iyi kurulmuştur. Disk dejenerasyonunda asıl etmenlerin TNF-alfa ve diğer sitokinlerin olduğu düşünülmektedir (3-6). Bu bağlamda semptomatik lomber disk hernili ve disk dejenerasyonu olan hastalarda anti-TNF tedaviler denenmiş ve sonuç alınmıştır (7-9).

AS ile intervertebral disk dejenerasyonu arasındaki ilişki de son zamanlarda daha iyi ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Ancak bu kapsamda yeterli ve kapsamlı bir klinik çalışma yoktur. Biz çalışmamızda AS ile intervertebral disk dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi ve anti-TNF tedavi kullanımının dejenerasyon ile ilişkisini inceledik.

De Bruin ve ark. (11)'nin yaptıkları çalışmada aksiyal spondiloartropati (axSPA) ile kontrol grubu arasında benzer oranlarda dejeneratif değişiklikler mevcuttu. axSPA tanısı olan hastalarda modic tip 1 ve modic tip 2 değişiklikler axSPA tanısı olmayanlara göre daha sık bulunmuştu ancak disk dejenerasyonu için kullandıkları Pfirrmann evreleme sisteminde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştı. Biz çalışmamızda hasta grubunda Pfirrmann toplam değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptadık.

Resorlu ve ark. (10)'nin yaptığı bir çalışmada ise AS'li hastalarda lomber disk dejenerasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştu. Ancak L5-S1 diski dışındaki tüm seviyelerde dejenerasyonun fazla olduğu bulunmuştu. Biz çalışmamızda AS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre bütün lomber disk seviyelerinde lomber disk dejenerasyonunu anlamlı olarak yüksek saptadık. Bu sonuçlar AS'nin lomber disk dejenerasyonunu arttırdığını düşündürmektedir. Ayrıca literatürde AS tanılı hastalarda disk dejenerasyonu ile anti-TNF kullanımı arasındaki ilişki ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda AS tanılı anti-TNF kullanan hastalarda kullanmayanlara göre disk dejenerasyonunu anlamlı olarak düşük saptadık. Sonuçlarımız AS tanısı alan hastalarda anti-TNF kullanımı sonucu lomber disk dejenerasyonunun progresyon hızının azaldığını düşündürmektedir. Bu bulgu ise AS'li hastalarda anti-TNF tedaviye geç kalınmaması için yeni bir sebep olarak düşünülebilir. Çalışmamızda Adalimumab kullanan hastalarda Etanercept kullanan hastalara göre lomber disk dejenerasyonunu anlamlı derecede düşük saptadık. Ayrıca Adalimumab kullanan hastalarda İnfliksimumab, Golimumab ve Sertalizumab kullanan hastalara göre Pfirrmann değerleri daha düşük saptadık, ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda ayrıca HLA-B27'nin AS'li hastalarda disk dejenerasyonu ile ilişkisini inceledik. HLA-B27 ile lomber disk dejenerasyonu arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

Birçok çalışmada disk dejenerasyonunun yaş ile birlikte arttığı gösterilmiştir (145,146). Biz de çalışmamızda yaş ile lomber disk dejenerasyonu arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu bulgular yaş ile birlikte azalan glikoprotein ve nükleus pulposustaki su içeriği ile kalsifikasyonların oluşması düşünüldüğünde şaşırtıcı değildir.

Vücut kitle indeksi ile de disk dejenerasyonu arasındaki ilişki bilinmektedir (147). Biz de çalışmamızda vücut kitle indeksi ile lomber disk dejenerasyonu arasında anlamlı ilişki saptadık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz AS'li hastaların inflamasyon süresini uzun tutmak ve dejeneratif sürecin işlemeye başlamış olması adına en az 5 senedir tanı olması göz önüne alınmıştır. Aynı zamanda anti-TNF etkisini göstermesi ve anti-TNF tedavisi kullanılmadığı zaman diliminde hipotezdeki dejeneratif süreç devam ettiğinden tanı sonrası en fazla 2 senede anti-TNF tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak çalışmamızda AS'li hastaların hastalık süreleri ve anti-TNF tedavi kullanan grupta tedavi süresi ile lomber disk dejenerasyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu sonuçlar AS tanılı hastalarda hastalık süresi ya da anti-TNF tedavi kullanım süresinden ziyade anti-TNF tedavi kullanılmadığı sürenin fazlaca önem arz ettiğini düşündürmektedir. Bu durumda AS tanılı hastalarda lomber disk dejenerasyonu gelişmesini önlemek amacıyla anti-TNF tedavisi konusunda zaman kaybedilmemesi kanaatindeyiz. AS tanılı anti-TNF tedavi kullanan hastaların tedavi almadıkları süreleri ile disk dejenerasyonunu karşılaştıran kapsamlı çalışmalar bu düşünceye ışık tutabilir.

Çalışmamızda AS'li hastalarda kontrol grubuna lomber disk dejenerasyonu bütün lomber disklerde anlamlı olarak yüksek bulunurken; AS'li hastalarda anti-TNF tedavi alan grupta anti-TNF tedavi almayan gruba göre disk dejenerasyonu bütün lomber disklerde düşük olarak saptanmıştır. Bu da anti-TNF tedavinin bütün lomber disklere dejenerasyon açısından olumlu etki ettiğini düşündürmektedir.

Resorlu ve ark. 'nın yaptığı çalışmada BASFI ile dejenerasyon arasında ilişki saptanırken; BASDAI ile dejenerasyon arasında ilişki saptanmamıştı (10). Biz çalışmamızda AS'li hastalarda hastalık aktivite belirteçleri ve yaşam kalitesi olarak sıkça kullanılan BASDAI, ASQoL, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ve laboratuvar testleri olarak başvurduğumuz CRP, ESH değerleri ile disk dejenerasyonu arasında ilişki saptamadık.

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç ise AS tanılı bel ağrısı olan hastaların ağrı karakterlerinin mekanik olmasının, infalamatuvar olmasına kıyasla disk dejenerasyonu ile ilişkili olduğunu saptadık. AS tanılı hastaların klinik başvurularında bel ağrısının kaynağının mevcut inflamatuvar hadisesinden mi yoksa

disk dejenerasyonundan mı kaynaklandığını ayırt etmek önemli gözükmektedir. Çünkü bel ağrısıyla gelen hasta fizik muayene, anamnez, laboratuvar ve hastalık aktivite belirteçleri ile değerlendirildikten sonra tedaviye yanıtızsızlık düşünöldüğünde; AS'li hasta NSAII kullanıyorsa anti-TNF tedaviye geçilmesi, anti-TNF tedavi kullanıyorsa başka bir anti-TNF tedaviye geçilmesi düşünölmektedir. Fakat serum inflamasyon belirteçleri AS aktivitesi ile fazlaca korelasyon göstermemesi ile birlikte hastalık aktivite belirteçleri de daha çok subjektif puanlamaya dayalıdır. Bu durumda bunlarla beraber sorgulaması daha kolay olan ağrı karakteri ile mekanik ağrı düşünöldüğünde disk dejenerasyonun varlığını ileri incelemeye almak yanlış tedavi verilmesini engelleyebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ankilozan Spondilit (AS) tanılı bireylerde lomber disk dejenerasyonuna hastalığın etkisini ve anti-TNF tedavi kullanımının dejenerasyon üzerindeki etkisini inceledik. Çalışmamızda AS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre bütün lomber disk seviyelerinde lomber disk dejenerasyonunu anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca AS tanılı anti-TNF kullanan hastalarda kullanmayanlara göre disk dejenerasyonunu anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışmada AS'li hastalarda hastalık aktivite belirteçleri ve yaşam kalitesi olarak sıkça kullanılan BASDAI, ASQoL, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ve laboratuvar testleri olarak başvurduğumuz CRP, ESH değerleri ile disk dejenerasyonu arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki bir diğer sonuç ise AS tanılı bel ağrısı olan hastaların ağrı karakterlerinin mekanik olmasının, infalamatuvar olmasına kıyasla disk dejenerasyonu ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmamızda AS'li hastaların hastalık süreleri ve anti-TNF tedavi kullanan grupta tedavi süresi ile lomber disk dejenerasyonu arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu sonuçlar AS tanılı hastalarda hastalık süresi ya da anti-TNF tedavi kullanım süresinden ziyade anti-TNF tedavi kullanılmadığı sürenin fazlaca önem arz ettiğini düşündürmektedir. Bu durumda AS tanılı hastalarda lomber disk dejenerasyonu gelişmesini önlemek amacıyla anti-TNF tedavisi konusunda zaman kaybedilmemesi kanaatindeyiz. AS tanılı anti-TNF tedavi kullanan hastaların tedavi almadıkları süreleri ile disk dejenerasyonunu karşılaştıran kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhu W, He X, Cheng K ve ark. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res* 2019; 7: 22.
2. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57.
3. Takahashi H, Suguro T, Okazima Y ve ark. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 218-24.
4. Wang X, Wang H, Yang H ve ark. Tumor necrosis factor- α - and interleukin-1 β -dependent matrix metalloproteinase-3 expression in nucleus pulposus cells requires cooperative signaling via syndecan 4 and mitogen-activated protein kinase-NF- κ B axis: implications in inflammatory disc disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 2560-2572.
5. Johnson ZI, Schoepflin ZR, Choi H ve ark. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater* 2015; 30: 104-117.
6. Ohtori S, Inoue G, Eguchi Y ve ark. Tumor necrosis factor- α -immunoreactive cells in nucleus pulposus in adolescent patients with lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38: 459-62.
7. Cohen SP, White RL, Kurihara C ve ark. Epidural steroids, etanercept, or saline in subacute sciatica: a multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 551-9.
8. Genevay S, Finckh A, Zufferey P ve ark. Adalimumab in acute sciatica reduces the long-term need for surgery: a 3-year follow-up of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 560-2.
9. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L ve ark. The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 2759-66.
10. Resorlu M, Gokmen F, Resorlu H ve ark. Association between apparent diffusion coefficient and intervertebral disc degeneration in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1241-1246.
11. de Bruin F, Treyvaud MO, Feydy A ve ark. Prevalence of degenerative changes and overlap with spondyloarthritis-associated lesions in the spine of patients from the DESIR cohort. *RMD Open* 2018; 4: e000657.
12. Hart FD, Robinson KC. Ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1949; 18: 217-234.

13. Calin A, Porta J, Fries JF ve ark. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977 ;237: 2613-2614.
14. Rudwaleit M, Metter A, Listing J ve ark. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 569-578.
15. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 1-282.
16. Van der Linden S. Ankylosing spondylitis. In: Kelley N, Ruddy S, Harris E, Sledge C (Ed.) *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997, pp 969-82.
17. Braun J, Sleser J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379- 90.
18. Gladman DD. What is Peripheral Spondyloarthritis? *Arthritis Rheumatol* 2014.
19. Burgos-Vargas R. Spondyloarthritis: From undifferentiated SpA to ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 639-41.
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R ve ark. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83.
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R ve ark. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25-31.
22. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R. The European Spondylo- arthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
23. Boyer GS, Templin DW, Goring WP. Evaluation of the Europe- an Spondyloarthropathy Study Group preliminary classification criteria in Alaskan Eskimo populations. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 534-8.
24. Collantes-Estevez E, Cinal del Mazo A, Munoz-Gomariz E. Assessment of two systems of spondylarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. *J Rheumatol* 1995; 22: 246-51.
25. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. Koopman WJ (Ed.) *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Williams&Wilkins, 1997; 1197-208.

26. Lipsky PE. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: Etiology and pathogenesis. Klippel JH, Dieppe PA(Ed.) Rheumatology. Mosby. 1998: pp 6-12. 1-6.
27. van der Linden SM, Valkenburg H, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8.
28. Wallis D, Haroon N, Ayerast R ve ark. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? J Rheumatol 2013; 40: 2038-41.
29. Lukas C, Landewé R, Sieper J ve ark. Assessment of SpondyloArthritis International Society: Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 18-24.
30. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK ve ark. Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS): ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1811-8.
31. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: Prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed.) Rheumatology. Mosby, 1998: pp 6-15. 1-6.
32. van der Linden SM, Valkenburg HA, deJongh BM ve ark. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984; 27: 241-9.
33. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Arthritis Rheum 1992; 35: 1476- 82.
34. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP ve ark. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. Nat Genet 2013; 45: 730-8.
35. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis: pathology, etiology and pathogenesis. Rheumatology 4th Edition, Eds. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, Harcourt Health Sciences. 2008: 1115-30.
36. Granfors K, Mkiikola O, Leirisala-Repo M. Association of gut inflammation with the increased serum Klebsiella pneumoniae-specific antibody levels in patients with axial type of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1995; 38: 348.

37. Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989; 3: 321-38.
38. Mielants H, Veys EM, Goemaere S. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology: a prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 1542-51.
39. Buxbaum J. Therapy for spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 500-6.
40. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 213.
41. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: Pathology. Klippel JH, Dieppe PA.(Ed.) *Rheumatology*. Mosby, 1998, PP 6-18. 1-6.
42. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N Amer* 1992; 18: 143-51.
43. Boushea DK, Sundstorm WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 277-81.
44. Fisher LR, Cawley MID, Holgate ST. Relation between chest expansion, pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 921-5.
45. Porzio V, Biasi G, Corrado A. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 92-8.
46. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondylarthropathies: Association with peripheral disease. *J Rheumatol* 1988; 15: 973-5.
47. Bellamy N. *Musculoskeletal Clinical Metrology*. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1993, pp 225-45.
48. Lawrence DJ. Orthopedic assessment sacroiliac joint. Cox JM (Ed). *Low Back Pain, mechanism, diagnosis and treatment*. 5th ed. Williams&Wilkins, 1991;pp 229-42.
49. Özgöçmen S, Godekmerdan A, Özkurt-Zengin F. Acute phase response, clinic measure and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 246-253.

50. Sheenan NJ, Slavin BM, Donovan MP. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 171-4.
51. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL. Serum Ig A, acute phase proteins and glycosylation of alpha₂-macroglobulin in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 99-103.
52. Resnick D, Niwayama G. Ankylosing spondylitis: Resnick D, Niwayama G (Ed.) *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. WB Saunders, 1981: 1040-102.
53. Bennett PH, Burch TA (Ed.): *Amsterdam: Population studies of the rheumatic diseases*. Exc Med Found, International Congress Series: 1966; 148: 456-7.
54. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 628-31.
55. McEwen C, DiTata D, Lingg C. Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 291-38.
56. Mau W, Zeidler H, Mau R. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 1988; 15: 1109-14.
57. Yagon R, Khan MA. Confusion of roentgenographic differential diagnosis of ankylosing hyperostosis (Forestier's disease) and ankylosing spondylitis. *Spine: State of Art Rev* 1990; 4: 561-75.
58. Haslock I. Ankylosing spondylitis: Management. Klippel JH, Dieppe PA (Ed.) *Rheumatology*. Mosby, 1998: pp 6-12.1-6.
59. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society: 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 905-8.
60. Calin A, Elswood J. The outcome of 130 total hip replacement and 2 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years. *J Rheumatol* 1989; 16: 955-8.
61. Shih LY, Chen TH, Lo WH. Total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: Longterm followup. *J Rheumatol* 1995; 22: 1704-9.

- 62.** Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990; 17: 946-50.
- 63.** Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-8.
- 64.** Calin A, Garrett SL, Whitelock H. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
- 65.** Garrett SL, Jenkinson TR, Kennedy LG. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
- 66.** Beyazova M KY. Ankilozan Spondilit. In: *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2016: 1833–52.
- 67.** Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976)* 2006 31: 2151-2161.
- 68.** Akyol S, Eraslan BS, Etyemez H ve ark. Catabolic cytokine expressions in patients with degenerative disc disease. *Turk Neurosurg* 2010; 20: 492-499.
- 69.** Bachmeier BE, Nerlich AG, Weiler C. Analysis of tissue distribution of TNF-alpha, TNF alpha-receptors, and the activating TNF-alpha-converting enzyme suggests activation of the TNF-alpha system in the aging intervertebral disc. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1096: 44-54.
- 70.** Battie MC, Haynor DR, Fisher LD. Similarities in degenerative findings on magnetic resonance images of the lumbar spines of identical twins. *J Bone Joint Surg Am* 1995: 1662-1670.
- 71.** Battie MC, Videman T, Gibbons LE. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20: 2601-2612.
- 72.** Bernick S, Cailliet R. Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976)* 1982; 7: 97-102.
- 73.** Bibby SR, Urban JP. Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells. *Eur Spine J* 2004; 13: 695-701.

- 74.** Buckwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20: 1307-1314.
- 75.** Coppes MH, Marani E, Thomeer RT. Innervation of “painful” lumbar discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 2342- 2349.
- 76.** Cs-Szabo G, Ragasa-San Juan D, Turumella V ve ark. Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the anulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27: 2212-2219.
- 77.** Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P ve ark. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997; 350: 178-181.
- 78.** Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C ve ark. Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc. *J Pathol* 2002 ; 197: 286-292.
- 79.** Gabr MA, Jing L, Helbling AR ve ark. Interleukin-17 synergizes with IFN-gamma or TNF-alpha to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells. *J Orthop Res* 2011; 29: 1-7.
- 80.** Gruber HE, Hanley EN. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 751-757.
- 81.** Handa T, Ishihara H, Ohshima H ve ark. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 1085-1091.
- 82.** Holm S, Maroudas A, Urban JP ve ark. Nutrition of the intervertebral disc: Solute transport and metabolism. *Connect Tissue Res* 1981; 8: 101-119.
- 83.** Holm S, Nachemson A. Nutrition of the intervertebral disc: Acute effects of cigarette smoking. An experimental animal study. *Ups J Med Sci* 1988; 93: 91-99.
- 84.** Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26:2543-2549.
- 85.** Hutton WC, Adams MA. Can the lumbar spine be crushed in heavy lifting? *Spine (Phila Pa 1976)* 1982; 7: 586-590.

- 86.** Inkinen RI, Lammi MJ, Lehmonen S ve ark. Relative increase of biglycan and decorin and altered chondroitin sulfate epitopes in the degenerating human intervertebral disc. *J Rheumatol* 1988; 25: 506-514.
- 87.** Ishihara H, Urban JP. Effects of low oxygen concentrations and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc. *J Orthop Res* 1999; 17: 829-835.
- 88.** Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L ve ark. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 271-277.
- 89.** Katz MM, Hargens AR, Garfin SR. Intervertebral disc nutrition. Diffusion versus convection. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 210: 243- 245.
- 90.** Kim KW, Kim YS, Ha KY ve ark. An autocrine or paracrine Fas-mediated counterattack: A potential mechanism for apoptosis of notochordal cells in intact rat nucleus pulposus. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: 1247- 1251.
- 91.** Korecki CL, Kuo CK, Tuan RS ve ark. Intervertebral disc cell response to dynamic compression is age and frequency dependent. *J Orthop Res* 2009; 27: 800-806.
- 92.** Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol* 2004; 204: 47-54.
- 93.** Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 732-745.
- 94.** Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNF-alpha expression profile. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 77.
- 95.** Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ ve ark. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 652-655.
- 96.** Lee JM, Song JY, Baek M ve ark. Interleukin-1beta induces angiogenesis and innervation in human intervertebral disc degeneration. *J Orthop Res* 2011; 29: 265-269.

- 97.** Lotz JC, Chin JR. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:1477-1483.
- 98.** MacLean JJ, Lee CR, Alini M ve ark. The effects of shortterm load duration on anabolic and catabolic gene expression in the rat tail intervertebral disc. *J Orthop Res* 2005; 23: 1120- 1127.
- 99.** Marchand F, Ahmed AM. Investigation of the laminate structure of lumbar disc anulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990; 15: 402-410.
- 100.** Mwale F, Roughley P, Antoniou J. Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: A requisite for tissue engineering of intervertebral disc. *Eur Cell Mater* 2004; 15: 58-63.
- 101.** Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-21494.
- 102.** Neidlinger-Wilke C, Wurtz K, Urban JP ve ark. Regulation of gene expression in intervertebral disc cells by low and high hydrostatic pressure. *Eur Spine J Suppl* 2006; 3: 372-378.
- 103.** Nerlich AG, Boos N, Wiest I ve ark. Immunolocalization of major interstitial collagen types in human lumbar intervertebral discs of various ages. *Virchows Arch* 1998; 432: 67-76.
- 104.** Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 2538-2544.
- 105.** Pearce RH, Grimmer BJ, Adams ME. Degeneration and the chemical composition of the human lumbar intervertebral disc. *J Orthop Res* 1987; 5: 198-205.
- 106.** Rannou F, Lee TS, Zhou RH ve ark. Intervertebral disc degeneration: The role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload. *Am J Pathol* 2004; 164: 915-924.
- 107.** Repanti M, Korolessis PG, Stamatakis MV ve ark. Evolution of disc degeneration in lumbar spine: A comparative histological study between herniated and postmortem retrieved disc specimens. *J Spinal Disord* 1998; 11: 41-45.
- 108.** Risbud MV, Fertala J, Vresilovic EJ ve ark. Nucleus pulposus cells upregulate PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways under hypoxic conditions and resist apoptosis induced by serum withdrawal. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: 882-889.

- 109.** Roberts S, Urban JP, Evans H ve ark. Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 415- 420.
- 110.** Roughley PJ. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: Involvement of the extracellular matrix. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 2691-2699.
- 111.** Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: A magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 366- 372.
- 112.** Schmorl G, Junghanns H. The human spine in health and disease. Besemann EF (Ed), second ed. New York: Grune and Stratton, 1971.
- 113.** Schollmeier G, Lahr-Eigen R, Lewandrowski KU. Observations on fiber-forming collagens in the annulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 225: 2736-2741.
- 114.** Shen C, Yan J, Jiang LS ve ark. Autophagy in rat annulus fibrosus cells: Evidence and possible implications. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 132.
- 115.** Sowa GA, Coelho JP, Bell KM ve ark. Alterations in gene expression in response to compression of nucleus pulposus cells. *Spine J* 2011; 11: 36-43.
- 116.** Studer RK, Vo N, Sowa G ve ark. Human nucleus pulposus cells react to IL-6: Independent actions and amplification of response to IL-1 and TNF-alpha. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 593-599.
- 117.** Sztrolovics R, Grover J, Cs-Szabo G ve ark. The characterization of versican and its message in human articular cartilage and intervertebral disc. *J Orthop Res* 2002; 20: 257-266.
- 118.** Takaishi H, Nemoto O, Shiota M ve ark. Type-II collagen gene expression is transiently upregulated in experimentally induced degeneration of rabbit intervertebral disc. *J Orthop Res* 1997; 15: 528-538.
- 119.** Torgerson WR, Dotter WE. Comparative roentgenographic study of the asymptomatic and symptomatic lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 850-853.
- 120.** Urban JP, Holm S, Maroudas A ve ark. Nutrition of the intervertebral disc: Effect of fluid flow on solute transport. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 170: 296-302.

- 121.** Vernon-Roberts B. Christian Georg Schmorl. Pioneer of spinal pathology and radiology. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 2724-2727.
- 122.** Wang DL, Jiang SD, Dai LY. Biologic response of the intervertebral disc to static and dynamic compression in vitro. *Spine(Phila Pa 1976)* 2007; 32: 2521-2528.
- 123.** Wenzel C. *Über die Krankheiten am Rückgrate*. Bamberg: Wesche, 1824
- 124.** Wilke HJ, Neef P, Caimi M ve ark. New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 755-762.
- 125.** Wuertz K, Godburn K, MacLean JJ ve ark. In vivo remodeling of intervertebral discs in response to short- and long-term dynamic compression. *J Orthop Res* 2009; 27: 1235-1242.
- 126.** Yasuma T, Arai K, Yamauchi Y. The histology of lumbar intervertebral disc herniation. The significance of small blood vessels in the extruded tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993; 18: 1761-1765.
- 127.** Ye W, Xu K, Huang D ve ark. Agerelated increases of macroautophagy and chaperonemediated autophagy in rat nucleus pulposus. *Connect Tissue Res* 2011; 52: 472-478.
- 128.** Ye W, Zhu W, Xu K ve ark. Increased macroautophagy in the pathological process of intervertebral disc degeneration in rats. *Connect Tissue Res* 2013; 54: 22-28.
- 129.** Grönblad M, Virri J, Tolonen J ve ark. A controlled immunohistochemical study of inflammatory cells in disc herniation tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 2744–2751.
- 130.** Takahashi H, Suguro T, Okazima Y ve ark. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 218–224.
- 131.** Doita M, Kanatani T, Ozaki T ve ark. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26:1522–1527.
- 132.** Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008; 8: 18-44.
- 133.** Pfirrmann, Christian W. A. MD, Metzdorf, Alexander MD, Zanetti, Marco MD ve ark. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration, *Spine*: 2001; 26: 1873-1878.

- 134.** Antoniou J, Steffen T, Nelson F ve ark. The human lumbar intervertebral disc: Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest* 1996; 98: 996-1003.
- 135.** Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. Arthritis Care Res. 2011; 63: 11.
- 136.** Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S ve ark. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 280-284.
- 137.** Lukas C, Landewé R, Sieper J ve ark. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 18-24.
- 138.** Machado P, Navarro-Compan V, Landewe R ve ark. Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015; 67: 408–13.
- 139.** Machado PM, Landewe R, Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *England;* 2018; 77: 1539–40.
- 140.** Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S ve ark. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25 :612–8.
- 141.** Duruoz MT, Doward L, Turan Y ve ark. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2717–22.
- 142.** Hall JA, Konstantinou K, Lewis M ve ark. Systematic Review of Decision Analytic Modelling in Economic Evaluations of Low Back Pain and Sciatica. *Appl Health Econ Health Policy* 2019; 17: 467-491.
- 143.** Kos N, Gradisnik L, Velnar T. A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Med Arch* 2019; 73: 421-424.

- 144.** Fardon DF, Milette PC. Combined Task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the Combined task Forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26: 93-113.
- 145.** Miller JA, Schmatz C, Schultz AB. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. Spine (Phila Pa 1976) 1988; 13: 173-178.
- 146.** Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA ve ark. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. Spine (Phila Pa 1976) 1997; 22: 1065-1073.
- 147.** Samartzis D, Karppinen J, Chan D ve ark. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population-based study. Arthritis Rheum. 2012; 64: 1488-1496.

8. EKLER

EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Ankilozan spondilit (AS) hastalığının lomber omurgada dejeneratif bir hastalığa yol açıp açmadığını anlamak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Ankilozan Spondilit tanılı hastalarda lomber disk dejenerasyonuna yatkınlık ve anti-TNF kullanımının dejenerasyon üzerindeki etkisi” dir.

Ankilozan spondilit tanısı konan anti-TNF kullanan veya kullanmayan klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, 18-55 yaş aralığında, bel ağrısı bulunan/bulunmayan, Ankilozan spondilit tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde gerçekleştirilecektir.

AS tanılı hastaların tanı aşamasında ve sonrasında kliniğe başvurularının en sık sebebi de bel ağrısıdır. Bel ağrılı AS tanısı almış hastaların ağrısının karakterini ortaya çıkarmak çok önemlidir. Çünkü inflamatuvar karakterde bir ağrı düşünülürse ve bu ağrı hastada devamlılık niteliğinde olup mevcut tedaviden fayda görmediği düşünülürse; hiç anti-TNF tedavi almamışsa geçilmesi, herhangi bir anti-TNF

kullanıyorsa da başka bir anti-TNF'le değiştirilmesinin planlanması gerekmektedir. Bu bağlamda AS için ağrı karakteri çok önem arz etmektedir.

Hastalık takibi açısından kriterler oluşturulmuştur ancak bu kriterler mekanik ve dejeneratif ağrı karakterini net olarak ayıramıyor olup mekanik ağrıya sahip hastalarda anti-TNF “switch” i için aceleci olmamak gerekebilir. Ayrıca AS'nin daha çok omurga ekseninin bir inflamatuvar hastalığı olduğu bilinmekle beraber intervertebral disk dejenerasyonu omurga son dönem bulguları arasında geçmemektedir. Bu çalışmanın amacı, AS tanılı hastaların lomber disk dejenerasyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bir fark olup olmadığı, eğer fark varsa AS tanılı anti-TNF kullanan hastaların disk dejenerasyonları açısından AS tanılı anti-TNF kullanmayan hastalarla arasında fark olup olmadığı incelenecektir. Bu amaçla hastaların çekilmiş olan lomber manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) incelenecektir.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Hanefi Suay AYTEKİN tarafından, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dr. Hanefi Suay AYTEKİN'e numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış

bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

EK-2. Hastalara ait sorgu formu

Ad-Soyad:

Dosya No:

Yaş:

Telefon:

Boy:

cm

Kilo:

kg

VKİ:

Cinsiyeti:

Mesleği:..... (yazınız) (aşağıdakilerden birini işaretleyiniz)

a)Çalışmıyorum

b)Masa başı iş yapıyorum

c)Omurgama çok yük binmesine sebep olan (ağır kaldırma, eğilip kalkma vs.) iş yapıyorum

Sigara kullanımı: a)evet b)hayır

(Evet ise kaç senedir?:..... Yıl günde kaç adet: adet)

Ek hastalıklar:

Diyabetes Mellitus (Şeker Hastalığı): a)var b)yok

Kreatinin:

LDL:

HDL:

T.kolesterol:

Trigliserit:

Pfirmann Evrelemesi

L1-2:

L2-3:

L3-4:

Toplam:

L4-5:

L5-S1:

Ankilozan Spondilit (AS): a)var b)yok

AS ekstraartiküler tutulum:

HLA B27:

Ankilozan Spondilit tanı senesi:

Anti-TNF kullanımı:

Toplam Anti-TNF kullanım süresi:

Toplam anti-TNF kullanım sayısı:

AS'ye bağlı ağrı için NSAII(ağrı kesici) kullanımı:

a)Haftada bir iki kez ya da daha az NSAII kullanırım

b)Neredeyse her gün NSAII kullanırım

c)Her gün en az bir bazen iki NSAII kullanırım

d)Her gün düzenli NSAII maximum dozunu kullanırım

Ağrı karakteri:

a) Ağrı hareketle (eğilip kalkmak, yürümek, eşya taşımak) artıp, istirahat etmekle (oturmak, yatmak) azalıyor

b) Ağrı istirahatle artıp hareket etmekle azalıyor

c) Ağrı hareketle ya da istirahatle değişmiyor

Sabah tutukluğu süresi(varsa): dakika

BASDAI :

BASFI:

ASDAS CRP/ESH:

ASQoL:

ESH:

CRP:

EK-3. BASDAI

BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

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

Örnek

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

5

Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

1

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

2

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

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

3

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

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

4

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

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

5

Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

6

Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

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

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

$$\text{BASDAI SKORU} = \frac{1+2+3+4+\left(\frac{5+6}{2}\right)}{5}$$

Hastanın BASDAI Skoru (0-10): _____

EK-4. ASDAS

ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler

1. Total bel ağrısı (BASDAI soru 2: Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?) ()
2. Hasta global ()
3. Periferik ağrı/şişlik (BASDAI soru 3: Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/ şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?) ()
4. Sabah tutukluluğunun süresi (BASDAI soru 6: Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?) ()
5. CRP mg/L olarak (veya ESH) ()

EK-5. BASFI

BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

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

Örnek	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	5	
1	Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
2	Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
3	Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
4	Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
5	Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
6	Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
7	Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
8	Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
9	Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
10	Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	

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

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

EK-6: ASQoL

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

9. ÖZGEÇMİŞ

İlkokul ve ortaokul eğitimini Özel Diltaş İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimi Meram Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2017 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.

Konya Yunak Hacı İzzet Baysal Devlet Hastanesi'nde bir süre pratisyen hekim olarak çalıştı. Nisan 2018 yılında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladı. Halen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevine devam etmektedir.