



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT’TE PAN İMMÜN-İNFLAMASYON
DEĞERİ (PIID) İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. İSMAİL SAYINBATUR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYS. AŞKI VURAL

ADYAMAN, 2023



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT’TE PAN İMMÜN-İNFLAMASYON
DEĞERİ (PIID) İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. İSMAİL SAYINBATUR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYS. AŞKI VURAL

ADYAMAN, 2023

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üys. Aşkı Vural danışmanlığında Arş. Gör. Dr. İsmail Sayınbatur tarafından yapılan “Ankilozan Spondilit’te Pan İmmün-Inflamasyon Değeri (PIID) ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki” başlıklı tez çalışması / / tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

... / ... / ...

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bana karşı olan hoşgörü, anlayış ve desteklerinden dolayı çok değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın yazım aşamasında bilgi, deneyim ve hoşgörüsünden faydalandığım çok değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üys. Aşk VURAL'a

Tez çalışmamın her aşamasında desteklerini benden esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan Romatoloji hocam Doç. Dr. Nuh ATAŞ'a

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem'e, ablalarım ve kardeşlerime,

Her daim yanımda olan canlarım eşim Laleş SAYINBATUR'a çocuklarım Mehmet Berat, Mehmet Hamza ve Deniz SAYINBATUR'a teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spondiloartropati Hastalık Grubu	3
2.2. Ankilozan Spondilit.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2.2. Genetik	4
2.2.3. Biyomarkerlar ve Patogenez	4
2.2.4. Enflamatuvar Sitokinler	5
2.2.5. Tanı kriterleri.....	6
2.2.6. Klinik Bulgular	11
2.2.7. Fizik Muayene Bulguları	14
2.2.8. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.2.9. Radyolojik Görüntüleme	17
2.2.10. Ayırıcı Tanı	20
2.2.11. AS'de Değerlendirme ile İzlem.....	21
2.2.12. Hastalığın Doğal Seyri.....	23

2.2.13. Farmakolojik Tedavi	23
2.2.14. Nonfarmakolojik Tedaviler	24
2.2.15. Cerrahi Tedavi	25
2.3. Tam Kan Sayımı (TKS) Parametreleri	27
2.3.1. Beyaz Küre Sayımı (WBC)	27
2.3.2. Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR)	27
2.3.3. Trombositler (PLT)	28
2.3.4. Ortalama Trombosit Volümü (MPV)	28
2.3.5. Platelet-Lenfosit Oranı (PLR)	28
2.3.6. Monosit Lenfosit Oranı (MLR)	28
2.3.7. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	28
2.3.8. Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PIID)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER	59
8.1. Etik Kurul Onayı	59
8.2. İntihal Raporu	60

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAU	: Akut Anterior Üveit
AFR	: Akut Faz Reaktanları
ALT	: Alanin aminotransferaz
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment in SpondyloArthritis International Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
AST	: Aspartat aminotransferaz
ASQoL	: AS Yaşam Kalitesi Anketi
axSpA	: Aksiyal Spondiloartropati
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BMP	: Kemik Morfogenetik Proteinleri
CRP	: C-Reaktif Protein
DISH	: Diffüz İdiopatik Hiperosteozis
DM	: Diabetes Mellitus
DMARD	: Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar
EPZ	: El Parmak Zemin Mesafesi
ERAP	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz

ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
Hct	: Hematokrit
Hgb	: Hemoglobin
HLA	: Human Lökosit Antijen
IL	: İnterlökün
İBA	: İnflamatuar Bel Ağrısı
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalıkları
İMM	: İntermalleolar Mesafe
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
MASES	: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı
MCHC	: Eritrosit Volümü Başına Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü
MHC	: Majör Histokompatibilite Komponent
MLR	: Monosit Lenfosit Oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Volümü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
Nr-AxSpA	: Nonradyografik Aksiyal Spondiloartropati
NRS	: Numeric Rating Scala
NSAİD	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar

PCT	: Plateletokrit
PIID	: Pan İmmun-İnflamasyon Değeri
PLT	: Trombosit
PLR	: Platelet-Lenfosit Oranı
PsA	: Psöriatik Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RDW	: Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği
ReA	: Reaktif Artrit
SASSS	: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
SiE	: Sakroiliak Eklem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SII	: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SpA	: Spondiloartropati
TDM	: Tragus Duvar Mesafesi
Th	: T helper
TKS	: Tam Kan Sayımı
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
WBC	: Beyaz Küre Sayımı
VAS	: Visuel Analog Skala

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. 1984 senesinde oluşturulan Modifiye New York Kriterleri (14)	6
Tablo 2. Amor Kriterleri (38).....	7
Tablo 3. ESSG kriterleri (1)	7
Tablo 4. ASAS 2009-Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri (5).....	9
Tablo 5. axSpA Sınıflama Kriterlerindeki Değişkenlerin Tanımlanması (5).....	10
Tablo 6. New York Ölçütlerine Göre Sakroileitin Derecelendirilmesi (58).....	18
Tablo 7. ASAS Çekirdek Set (5)	22
Tablo 8. AS için ASAS/EULAR tedavi rehberi (87)	25
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri ve BMI düzeyi	32
Tablo 10. Hastaların sigara kullanma durumu ve hastalık süresi.....	32
Tablo 11. Hastaların ilaç kullanma özellikleri	33
Tablo 12. Hastaların laboratuvar değerleri.....	34
Tablo 13. Hastaların BASDAI skoru	34
Tablo 14. Hastaların ASDAS-CRP skoru.....	35
Tablo 15. Cinsiyete göre BASDAI skorunun karşılaştırılması	35
Tablo 16. Sigara kullanma durumuna göre BASDAI skorunun karşılaştırılması.....	35
Tablo 17. BASDAI skorunun korelasyonu	36
Tablo 18. BASDAI skorunun yordayıcıları	40
Tablo 19. Hastaların çeşitli ölçümsel parametrelerinin BASDAI aktivitesine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 20. Cinsiyete göre PIID skorunun karşılaştırılması	42
Tablo 21. Sigara kullanma durumuna göre PIID skorunun karşılaştırılması.....	42
Tablo 22. PIID değerinin korelasyonu	42
Tablo 23. BASDAI aktivitesine göre ASDAS-CRP aktivitesinin karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. BASDAI ile CRP korelasyonu	37
Şekil 2. BASDAI ile ASDAS- CRP korelasyonu.....	37
Şekil 3. BASDAI ile trombosit korelasyonu	38
Şekil 4. BASDAI ile PLR korelasyonu	38
Şekil 5. BASDAI ile SII korelasyonu	39
Şekil 6. BASDAI ile RDW korelasyonu	39
Şekil 7. BASDAI ile PIID korelasyonu	40



ÖZET

Spondiloartropatiler ya da spondiloartritler (SpA); ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), enteropatik artritler ve undiferansiye spondiloartriti ihtiva eden bir hastalık grubu olarak tanımlanır. Bu grubun prototipi olan AS'de aksiyal tutulum genellikle enflamatuvar bel ağrısı ile kendini gösterir. AS'de hastalık aktivitesinin takip edilmesi sürecinde birçok parametre vardır. Bildiğimiz kadarıyla Pan İmmun-inflamasyon değerinin (PIID) AS ile ilgili bir çalışması yapılmamıştır. Çalışmanın amacı PIID ile AS hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi öngörebilmedeki rolünü incelemektir.

Çalışmamız 03 Ocak 2022 ile 20 Eylül 2022 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde izlenen modifiye New York tanı kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanılı hastaların retrospektif olarak taranmasından oluşturuldu. Örneklem alınacak kişi sayısı en az 48 kişi olarak hesaplanmıştır. AS hastalarından ilaç öyküsü (NSAİİ, Konvansiyonel DMARD ile Biyolojik DMARD, Anti İL17 kullanımı), hastalığın tanı süresi (ay), HLA-B27 genetik sonucuna yönelik bilgiler, sigara içme durumu kaydedilecektir. AS hasta grubundan yaş, cinsiyet, Vücut kitle İndeksi (BMİ), eritrosit sedimantasyon düzeyleri (ESR), C-reaktif protein (CRP), AST, ALT, üre, kreatinin ve tam kan sayımı bileşenleri ile ilgili veriler Hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak taranması; Tam kan sayımı bileşenlerinden Trombosit (PLT), Hemogloblin (Hgb), Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği (RDW), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, mutlak monosit sayısı, platelet sayısı, monosit/lenfosit oranıyla elde edilen MLR, trombosit/lenfosit oranıyla elde edilen PLR, nötrofil/lenfosit oranıyla elde edilen NLR, nötrofil $\times$ trombosit / lenfosit oranıyla elde edilen Sistemik İmmune İnflamasyon İndeksi (SII), nötrofil $\times$ platelet $\times$ monosit / lenfosit oranıyla elde edilen PIID'nin kaydedilmesi planlandı.

Çalışmaya 22'si (%34,4) kadın ve 42'si (%65,6) erkek olmak üzere toplam 64 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 7,6$ (min=20-maks=50) yıl olup BMI ortalaması ise $26,8 \pm 4,7$ kg/m²'dir. Hastaların 38'i (%59,4) BASDAİ açısından aktif iken 26'sı (%40,6) inaktiftir. Hastaların BASDAİ skoru ortalama $4,6 \pm 2,2$ (min=0,2-maks=9,2) olarak bulunmuştur. BASDAİ skoru ile CRP, ASDAS-CRP, trombosit, PLR, SII, RDW ve PIID değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. BASDAİ açısından aktif olanların ASDAS-CRP (p<0,001), trombosit (p=0,005), PLR (p<0,001), SII

($p=0,001$) ve PIID ($p=0,047$) değeri inaktif olanların değerinden anlamlı şekilde yüksek; Hgb değeri ($p=0,010$) ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. PIID ile CRP, sedimentasyon, ASDAS-CRP, nötrofil, trombosit, monosit, NLR, PLR, MLR ve SII arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde AS hastalığı ile PIID arasındaki ilişkiyi gösterecek çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda PIID'nin AS'de kullanılan diğer parametreler ile ilişkili olduğu görülmüştür. Buda bize AS hastalarında PIID'nin hastalık aktivitesini göstermesi açısından faydalı olabileceğini düşündürür.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartrit, Ankilozan Spondilit, Pan immün-inflamasyon değeri

SUMMARY

Spondyloarthropathies or spondyloarthritis (SpA) are defined as a group of diseases that includes ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA), enteropathic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. In AS, which is the prototype of this group, axial involvement usually presents with inflammatory low back pain. There are many parameters in the process of monitoring disease activity in AS. As far as we know, no study of the Pan Immune-inflammation value (PIID) has been performed on AS. The aim of the study is to examine its role in predicting the relationship between PIID and AS disease activity.

Our study was composed of retrospective screening of patients diagnosed with Ankylosing Spondylitis according to the modified New York diagnostic criteria, followed in the Rheumatology polyclinics of the Ministry of Health, Adiyaman University Training and Research Hospital, between January 03, 2022 and September 20, 2022. The number of people to be sampled was calculated as at least 48 people. Drug history (NSAID, Conventional DMARD and Biological DMARD, Anti IL17 use), diagnosis period of the disease (months), information about the HLA-B27 genetic result, smoking status will be recorded in the from AS patients. Data on age, gender, Body Mass Index (BMI), erythrocyte sedimentation levels (ESR), C-reactive protein (CRP), AST, ALT, urea, creatinine and complete blood count components from the AS patient group, Retrospective scanning from the hospital electronic system, It was planned to record The Platelet (PLT), Hemoglobin (Hgb), Distribution Width by Size of Erythrocytes (RDW), Mean Platelet Volume (MPV), absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, platelet count, MLR obtained by monocyte/lymphocyte ratio, PLR obtained by platelet/lymphocyte ratio, NLR obtained by neutrophil/lymphocyte ratio, systemic Immune Inflammation Index (SII) obtained by neutrophil $\times$ platelet/lymphocyte ratio, PIID obtained by Neutrophil $\times$ platelet $\times$ Monocyte / lymphocyte ratio.

A total of 64 patients, 22 (34.4%) female and 42 (65.6%) male, were included in the study. The mean age of the patients was 36.8 ± 7.6 (min=20-max=50) years, and the mean BMI was 26.8 ± 4.7 kg/m². While 38 (59.4%) of the patients were active in terms of BASDAI, 26 (40.6%) were inactive. The mean BASDAI score of the patients was 4.6 ± 2.2 (min=0.2-max=9.2). There was a significant positive correlation between BASDAI score and CRP, ASDAS CRP, platelet, PLR, SII, RDW and PIID values. The ASDAS CRP

($p<0.001$), thrombocyte ($p=0.005$), PLR ($p<0.001$), SII ($p=0.001$) and PIID ($p=0.047$) values of the active In terms of BASDAI were significantly higher than the values of the inactive ones; The Hgb value ($p=0.010$) was found to be significantly lower. There was a significant positive correlation between PIID and CRP, sedimentation, ASDAS-CRP, neutrophils, platelets, monocytes, NLR, PLR, MLR and SII.

As far as we know, There is no study in the literature to show the relationship between AS disease and PIID. However, in our study, it was observed that PIID was associated with other parameters used in AS. This makes us think that PIID may be useful in showing disease activity in AS patients.

Keywords: Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, Pan immune-inflammation value

1. GİRİŞ

Spondiloartropatiler ya da spondiloartritler (SpA); ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), enteropatik artritler ve undiferansiye spondiloartriti ihtiva eden bir hastalık grubu olarak tanımlanır. Aksiyal ve periferik eklem tutulumu olabilmekte ve HLA-B27 ile ilişkisi bulunduğu bilinmektedir (1). Bu grubun prototipi olan AS'de aksiyal tutulum genellikle enflamatuvar bel ağrısı ile kendini gösterir (2). İlk görülen bulgular sakroiliak eklemlerde var olan sinovitle başlamakla beraber ardından erozyon ve fibrozis meydana gelir, son olarak ankiloz oluşur. Vertebrada meydana gelen tutulumu bakıldığında önce osteit şeklinde olup ardından sindesmofitler meydana gelmekte daha sonra ankiloza seyretmektedir, faset eklemlerde ankiloz oluşmakta ve spinal ligaman kalsifikasyonları meydana gelebilmektedir (3, 4).

Zaman içerisinde AS için çeşitli sınıflama kriterleri oluşturulmuştur. Şu an kullanılan kriterler Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) tarafından 2009 senesinde geliştirdiği sınıflama kriterleridir. Aksiyal spondiloartropati (axSpA) sınıflama kriterleri 2 kısımdan oluşmaktadır: 1) klinik kol 2) görüntüleme kolu. Görüntüleme kolu içerisinde daha evvel kullanılan sınıflama kriterlerinde bulunmayan sakroiliak eklem (SİE) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları bulunmaktadır (5). Bu kriterlerin geliştirilmesiyle birlikte nonradyografik aksiyal spondiloartropati (nr-AxSpA) tanımlaması doğmuştur. Bu kavram, SpA bulguları ile semptomları bulunan ancak radyografik sakroileit meydana gelmediğinden modifiye New York kriterlerini yerine getiremeyen hastaları kapsar. Nr-AxSpA ile AS hastaları, axSpA'yı meydana getirmektedir (6).

AS'de hastalık aktivitesinin takip edilmesi sürecinde birçok parametre vardır. Klinik hastalık aktivitesi takibi için kullanılan çeşitli indeksler bulunmaktadır. Bunlar:

- Visuel Analog Skala (VAS),
- Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI),
- Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI)
- Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES)
- Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)
- Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) (5).

AS'de hastalık nedeni kronik enflamasyondur. AS'ye spesifik olan bir laboratuvar parametresi yoktur. C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), laboratuvar parametresi amacıyla kullanılmaktadır; fakat bütün hastalarda yüksek değildir ve daima hastalık aktivitesini göstermemektedirler. Aynı zamanda başka enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda da artmaları, periferik tutulumda aksiyel tutulumla kıyasla daha belirgin yükselmeleri nedeniyle kullanımları sınırlı olmaktadır. Son dönemlerde çeşitli enflamatuvar hastalıkların izleminde hemogram parametreleri enflamasyon belirteci olarak araştırılmıştır. Hemogramla bakılan bir parametre olan Ortalama Trombosit Hacmi'nin (MPV) yüksek olması, trombositlerin ortalamadan daha büyük olduğunu gösterir. Bunlar genç trombositlerdir ve kemik iliğinden yeni salınmış olurlar, ayrıca birçok trombotik ve enflamatuvar ajanların salınmasında küçük trombositlere kıyasla daha aktif oldukları ve enflamasyon sürecinde yükseldikleri bilinmektedir (7). AS'de MPV kullanımıyla alakalı az sayıda araştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (7-9).

Dört parametreden oluşan Nötrofil x platelet x Monosit / lenfosit oranı formülünden elde edilen Pan immün-inflamasyon değeri (PIID), neoplastik ve kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır. Bu hastalıklarda hastalık progresyonu ile mortalite ile olan ilişkisi incelenmiştir. Son zamanlarda, çalışmalar ayrıca antinötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülit olan hastaların inflamasyonu, hastalık progresyonu ve mortalite öngörücüsü için bir belirteç olarak otoimmün hastalıklar için bir gösterge olarak PIID'nin kullanımını da bildirmiştir (10-12). Bildiğimiz kadarıyla PIID'nin AS ile ilgili bir çalışması yapılmamıştır.

Burada; kolay ulaşılabilir, ucuz olan PIID'nin AS'de kullanımının araştırılmasını inceleyeceğiz. AS aktivitesi BASDAI ile belirlenip PIID ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki analiz edilmesi planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı PIID ile AS hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi öngörebilmedeki rolünü incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropati Hastalık Grubu

Spondilartropatiler genetik, klinik, patofizyolojik ve radyolojik olarak ortak özellikleri bulunan bir hastalık grubu olarak tanımlanır. SpA grubunu oluşturanlar: AS, ReA, PsA, juvenil idiyopatik artrit, enteropatik artritler ve sınıflandırılmayan (undiferansiyel) spondiloartritlerdir (13, 14). HLA-B27 ile ilişkili oldukları tespit edilen bu hastalıklar, klinik olarak aksiyal tutulum yani sakroiliak eklemden başlayıp zamanla omurgaya yayılım ile periferik eklem tutulumu yapabilmekte olup daktilit, psöriazis, üveit, entezit ve enflamatuar barsak hastalıklarıyla beraber meydana gelebilmektedir (1). SpA' lar ASAS tarafından 2009 senesinde aksiyel ve periferik olarak 2 gruba ayrılmıştır (6). AxSpA içinde, AS ve nr-AxSpA bulunmaktadır. AS, öncelikle aksiyal iskelet tutulumu yapan ve tipik radyografik bulguları içeren gruptur. Nr-AxSpA kavramı; sakroiliit bulgularının direk radyografide görülmediği, modifiye New York kriterlerini yerine getiremeyen; fakat MRG' de aktif sakroiliit varlığı tespit edilebilen SpA vakaları anlamına gelir (5, 14).

2.2. Ankilozan Spondilit

AS, sakroiliak eklemlerde enflamasyon ile başlayan, aksiyal omurgaya da etki edebilen, etiyolojisi bilinmeyen bir kronik enflamatuar hastalık olarak tanımlanır. Alt ekstremitte tutulumu yapan asimetrik periferik oligoartrit, daktilit, enflamatuar barsak hastalıkları (İBH) ve entezit ile beraber görülebilir. Hastalıkla beraber bazı iskelet dışı bulgular görülebilir: anterior üveit, restriktif akciğer hastalığı, akciğerin üst loblarında oluşan fibrozis, kardiyak ileti bozuklukları, aort yetmezliği ve böbrekte amiloid birikimi (15). Hastalığın seyri bireyden bireye değişiklik gösterebilir. Bazen remisyon ve alevlenmeler meydana gelebilir. Hastalık aktivitesi çoğunlukla sürekli. Uzun süren semptomsuz dönemler ender olmaktadır.

2.2.1. Epidemiyoloji

Siyah ırkta oldukça ender görülürken beyaz ırkta ise prevalansı %0,5-1 arasındadır. Semptomlar genellikle geç adolesan ya da erişkinliğin erken zamanlarında başlar. Erkeklerde kadınlara kıyasla 5 kat daha fazla görülür ve kadınlarda çoğunlukla yavaş seyrederek (16). Toplumda AS prevalansı ile HLA-B27 prevalansı paraleldir ve bu sebeple bazı etnik gruplar arasında farklılıklar vardır (17).

2.2.2. Genetik

Hastalığın patogenezi anlamak amacıyla çok sayıda gen çalışılmıştır. SpA'lar için majör genetik faktör HLA-B27, altıncı kromozomun kısa kolunda olan Class 1 majör histokompatibilite komponent (MHC) molekülüdür. AS hastalarında HLA-B27 pozitifliğinin yaklaşık %95 olduğu belirtilmiştir. Fakat HLA-B27 (+) olan hastaların sadece %5'inde AS meydana gelmiştir (2, 15). Yapılan çalışmalarda, AS oluşmasındaki tüm risklerin yarısından daha azını HLA-B27'nin meydana getirdiği görülmüştür (18, 19). HLA-B27'nin patogeneziindeki rolü ile ilgili bazı teoriler vardır; ancak bu rol tam olarak anlaşılamamıştır. HLA-B27; intraselüler proteinlerin yıkılmasıyla oluşan peptidleri, b2-mikroglobulinle beraber bağlar, ardından sitotoksik T hücrelerine sunma görevini yapar (14). HLA-B27 molekülünün görevinin, lenfositlere yabancı bir peptidi ya da kendi peptidini sunduğu bir teoride yer almıştır; ama HLA-B27 transgenik sıçanlarda yapılan bir deneyde lenfositlerin herhangi bir rolü olmadığı görülmüştür (20, 21).

HLA-B27'nin AS ile bağlantısı günümüzde kabul görmekte; ancak yapılan araştırmalarda MHC harici başka genlerin de bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (22). Bu genlerden 2'si, endoplazmik retikulum aminopeptidaz1 (ERAP1) ile endoplazmik retikulum aminopeptidaz2 (ERAP2) aminopeptidazları olarak görülmüştür. Endoplazmik retikulumda bulunan ERAP1 ile ERAP2, Class 1 MHC peptid yolağında yer almaktadır. Peptidler proteozomlarda işlendikten sonra, buradan endoplazmik retikuluma aktarılır, Class 1 MHC molekülüne aktarılması amacıyla ERAP1 ile 2 tarafından tıraşlanma işlemi yapılır. ERAP1 ile 2'de meydana gelen tek nükleotid polimorfizmlerinin kaynağının AS olabileceği iddia edilmiştir (23, 24).

Yapılan deneylerde İnterlökin-23 (IL-23) yolağının AS etiyopatogeneziinde rol aldığı gösterilmiştir. AS hastalarında barsakta fazla miktarda IL-23'ün üretildiği ve bu artışın sonuç olarak artrite sebep olabileceği ortaya koyulmuştur (25, 26).

2.2.3. Biyomarkerlar ve Patogenezi

HLA-B27 tanı kriterlerine eklendiğinden itibaren, AS ve nr-axSpA tanısı koymada oldukça fayda göstermektedir. Hastalığın aktivitesi ve ciddiyetiyle alakalı olarak, yapılan klinik çalışmalarda hastalıkla alakalı bakılan çeşitli bileşik indekslerden sadece CRP, hastalık aktivitesinin faydalı bir laboratuvar parametresi olarak görülmüştür (27). Sindesmoit meydana gelmesinde ve hastalığın ilerlemesinin takibinde CRP faydalı bir parametre olarak kullanımda olmuştur. Bazı araştırmalarda, CRP seviyelerinin

yükselmesinin radyolojik progresyonla bağlantılı olduğu saptanmıştır (28). Aynı zamanda CRP, tedavi kararı alınmasında ve tedaviye yanıtın takip edilmesinde de faydalı bir parametre olmuştur. Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) blokör tedavisi uygulanan hastalarda CRP seviyelerinin düşmesi, yanıtın daha iyi olduğunu gösterebilir (29).

2.2.4. Enflamatuvar Sitokinler

Başlıca üç önemli sitokin AS meydana gelmesinde dikkat çekmiştir. Birincisi TNF- α 'dır. AS etyopatogenezinde nasıl bir rol oynadığı hala araştırılmaktadır (30). AS hastalarında sakroiliak eklem biyopsileri ile yapılan immünohistolojik incelemelerin ardından TNF- α 'nın mühim rolü ortaya konmuş ve immünoterapilerde bu sitokinin başrolde olması gerektiği söylenmiştir (31). Bir başka önem arz eden sitokin de IL-1 olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar IL-1 α 'nın AS açısından oldukça mühim olduğunu göstermiştir (32). Bir diğer sitokin grubu ise son dönemlerde üstünde sıklıkla durulan IL-23/IL-17 sitokin grubu olmuştur. IL-23R geninin görevi T helper17 (Th 17) işlevinin düzenlenmesidir. IL-17 üretimini Th17 hücreleri yapar. IL-17'nin çalışmasında artış ile kronik sentezi sonucunda sinovit, kemik proliferasyonu ve entezit oluşumu meydana gelir. Bir başka varsayımda ise entezit kısmında, interlökin ağı şeklindeki özgül tetikleyiciler, yeni kemik yapımını başlatan bir enflamatuvar reaksiyonun, endokondral kemiğin, stromal progenitör hücrelerin aktive olmasının sebebiyken; Wnt ile Wnt yolağının inhibitörleri ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP2) olasılıkla ankiloz sürecinde mühim bir rolde yer almaktadır (33).

AS'de etkilenen yapılar ligamanların kemiğe tutunma noktaları yani entezis noktaları; eklem kapsülleri, sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (intervertebral diskler, manubriosternal eklemler ve simfizis pubis) ve ligamentöz yapılardır. Kemik dokusu oluşumu, eklemlerdeki enflamasyonu takip eder ve ardından iyileşme meydana gelir. Erozyona uğramış bölgelere mikroskopik olarak bakıldığında lenfosit ile plazma hücre infiltrasyonu olduğu tespit edilir (34).

İlk bulgular sakroiliak eklemden saptanır ve bu tipik bulgular da burada olur. İliak tarafta hastalığın erken dönemindeki ilk değişiklikler olur. SİE anatomik açıdan karmaşık yapıdadır ve anteroinferior kısmında sinoviyum miktarı çok azdır, bu sebeple bu bölümde sinovit olur. Posterosuperior kısmının yapısı ligamentöz biçimindedir (35). Subkondral kemikte zaman içerisinde düzensizlik ile yüzeyel erozyon meydana gelir, ardından fokal skleroz meydana gelir. Meydana gelen erozyonunun ilerlemesi ile birlikte eklem aralığında

pseudowidening ismi verilen yalancı genişlemeler meydana gelir. Zamanla interosseöz köprüleşme, fibrozis, ossifikasyon, kalsifikasyon ve sonuç olarak eklem aralığında tamamen kapanma meydana gelebilir. AS'de meydana gelen sakroileit simetrik ve bilateraldir (3, 4).

SİE tutulumuyla beraber ya da ardından vertebra tutulumu olur. Osteit görülen ilk bulgudur ve diskovertebral kısmın ön bölümünde enflamasyon ile görülür. Vertebraların enflamasyonu sebebiyle kareleşme meydana gelir, vertebra ön bölgesindeki skleroz sebebiyle Romanus lezyonu ve yine vertebra ön bölgesindeki erozyon sebebiyle Andersen lezyonu oluşabilmektedir. Sindesmofitler; hastalığın ilerlediği dönemde vertebradan dikey şekilde uzanan kemik köprüleridir, simetrik ve bilateral görülebilirler. Spinal ligamentlerde kalsifikasyon oluşurken faset eklemlerde enflamasyon meydana gelir, ardından ankiloz oluşur. Bambu kamışı ismi verilen görüntü AS'nin son evresi için tipik bir bulgudur; interspinöz ligamanda meydana gelen kalsifikasyon, faset eklemlerde oluşan ankiloz ve sindesmofitlerin ardından meydana gelen bir vertebral füzyondur (3, 4).

2.2.5. Tanı kriterleri

Roma'da 1961 senesinde sınıflama amacıyla ilk kriterler oluşturulmuştur (36). Fakat ardından kriterlerin sensitivitesi az bulunduğu sebebiyle beş yıl sonra New York kriterleri oluşturulmuştur (37). Ardından 1984 senesinde modifiye New York kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 1) (14).

Tablo 1. 1984 senesinde oluşturulan Modifiye New York Kriterleri (14)

Klinik Kriterler
3 ay ya da daha fazla seyreden, istirahatle düzelmeyip, hareketle geçen sırt tutukluğu ile bel ağrısı
Lomber omurga hareketlerinin frontal ile sagittal planlarda kısıtlı olması
Cinsiyet ile yaşa göre göğüs ekspansiyonunun düzeltilmiş normal düzeylere kıyasla sınırlanması
Radyolojik Kriterler
Grade 2-4 bilateral sakroileit
Grade 3-4 unilateral sakroileit
Kesin AS: 1 klinik kriterler ile radyolojik kriterden biri
Olası AS: 1 radyolojik kriter ya da 3 klinik kriterin tek başına olması

Amor ile arkadaşları AS dışında ilk defa genel bir SpA sınıflaması amacıyla bir kriter seti geliştirmişlerdir (Tablo 2) (38). Hemen sonrasında Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3). ESSG kriterlerinin en mühim yararlarından

birisi; karakteristik SpA bulguları bulunan fakat herhangi bir alt tipin kapsamı içinde olamayan hastaların, undiferansiye SpA ismiyle ilk kez tanımlanmasıdır (1).

Tablo 2. Amor Kriterleri (38)

Belirtiler	Puan
Gece meydana gelen bel ağrısı ya da sırtta sabah katılığı	1
Kalça ağrısı	1
Asimetrik oligoartrit	2
İritis	2
Lokasyonu değişen kalça ağrısı	2
Topuk ağrısı ya da entezit	2
Sosis parmak	2
Artrit oluştuktan önceki bir aylık sürede akut diare	1
48 saatten kısa sürede NSAİD'lara iyi cevap alınması	2
Artrit oluştuktan önceki bir aylık sürede meydana gelen gonokok dışı üretrit/servisit varlığı	1
Sakroileit (Bilateral Grade 2 ya da unilateral Grade 3)	3
Psöriazis, balanitis ya da enflamatuvar barsak hastalıkları	2
HLA-B27+ ya da pozitif SpA aile öyküsü	2
Tanı: skorun 6'dan fazla olması	

Tablo 3. ESSG kriterleri (1)

Enflamatuvar spinal ağrı ya da periferik asimetrik sinovit (alt ekstremiteler öncelikle)
+
(Aşağıdakilerden 1 tanesi ya da birkaçı)
Entezopati
Sakroileit
Yer değiştiren kalça ağrısı
Enflamatuvar barsak hastalığı
Psöriazis
Artrit oluştuktan önceki bir aylık sürede üretrit, servisit ya da akut diare
Pozitif aile hikâyesi

AS'de görülen diagnostik radyolojik değişiklikler genelde bireyde uzun bir sürede meydana gelmesi sebebiyle sakroiliak grafiler birçok vakada, erken evrede normal görülebilir, bazı vakalarda ise seneler boyu normal düzeyde bulunabilir (39). Bu da hastalara tanı koyma süresinde gecikmelere neden olabilir. Aktif enflamasyonun varlığının görüntülenmesini sağlayan görüntüleme yöntemlerinin olması, ASAS kriterlerinin görüntüleme ile ilgili kolunun meydana getirilmesini sağlamıştır (39, 40). SpA vakalarında daha çok Aksiyal şikâyetleri olanların, AS ile benzer bir hastalık antiteleri olduğu düşüncesiyle beraber nonradyografik (preradyografik) dönem önerilmiştir (40, 41).

ASAS 2009 senesinde bir rehber yayınlamıştır ve periferik SpA sınıflama kriterleri bu rehberde yer almıştır (Tablo 4). Ayrıca bu rehber vasıtasıyla, axSpA'da teşhis konulabilmesi için hem MRG hem de radyografi kullanımına imkân sunulmuştur. SpA teşhisi amacıyla gerekli olan değişkenlerin detaylı bir tanımlaması Tablo 5'te gösterilmiştir. ASAS'ın uzman fikrine dayalı enflamatuar sırt ağrısı kavramı bu tabloda bulunmaktadır (5). Tüm set dikkate alındığında bu kriterlerin duyarlılığı ve seçiciliği sırası ile %82,9 ve %84,4 olarak tespit edilmiştir (41).

Nr-axSpA kavramı ASAS'ın önerdiği axSpA kriterlerinin getirmekte olduğu en önemli noktalardan biridir. SpA belirti ile bulguları olmasına rağmen radyografik açıdan modifiye New York kriterlerini yerine getiremeyen vakalar bu kavramda yer almışlardır. Radyografik olarak gösterilebilen sakroileit gelişmeden önce MRG ile enflamatuar lezyonlar gösterilebildiğinden bu vakalar için preradyografik dönem ve undiferansiye SpA gibi bazı adlar almışlardır. Aynı zamanda, non-radyografik durumdan hastalığa ilerlemenin tahmin edilenden az olduğu düşünülmektedir ve vakaların hemen hemen %20'si radyografik duruma asla gelemmez (42, 43).

Tablo 4. ASAS 2009-Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri (5)

	3 ay veya daha fazla bel ağrısı ile semptom başlangıç yaşı 45'in altında olan hastalarda	
Görüntülemelerde Sakroileit* + 1 veya daha fazla SpA bulgusu	ya da	HLA-B27 + 2 veya daha fazla diğer SpA bulgusu
*Görüntülemelerde sakroileit:		SpA bulguları:
-MRG'de SpA ilişkili sakroileiti düşündüren aktif (akut) inflamasyon -Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit		-Artrit -Entezit (topuk) -Enflamatuar bel ağrısı -Psöriazis -Üveit -Crohn hastalığı/ Ülseratif kolit -Daktilit -HLA-B27 -Ailede SpA öyküsü -NSAID' e iyi yanıt -Yükselmiş CRP

Tablo 5. *axSpA Sınıflama Kriterlerindeki Değişkenlerin Tanımlanması (5)*

Klinik Kriter	Tanımlama
Artrit	Bir doktorun geçmişte ya da şu an teşhis ettiği aktif sinovit
Enflamatuvar bel ağrısı (İBA)	İBA: Aşağıdaki parametrelerden 4 tanesini karşılamalıdır; 1. 40 yaşın altında başlaması 2. Sinsi başlangıç 3. Egzersiz yapılırken düzelme 4. Dinlenme sonunda düzelmemesi 5. Uyandıktan sonra düzelen gece ağrısı
Psöriazis	Bir doktorun geçmişte ya da şu an teşhis ettiği psöriazis
Aile öyküsü	Sıralanan hastalıkların herhangi birisinde 1. ya da 2. derece akraba hikâyesi; 1) AS 2) Üveit 3) Psöriazis 4) Enflamatuvar barsak hastalığı 5) Reaktif artrit
Daktilit	Daha önceden ya da şu an teşhis edilen daktilit
İBH	Bir doktorun geçmişte ya da şu an teşhis ettiği Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit

Anterior üveit	Bir oftalmologun geçmişte ya da şu an tespit ettiği anterior üveit
Entezit	Topuk enteziti; geçmişte ya da şu an muayenede tespit edilmiş olan aşil tendon yapışma yerinde ya da kalkaneustaki plantar fasya yerinde spontan ağrı
HLA-B27	Pozitif olan standart laboratuvar test sonucu
NSAİD'e iyi cevap	Tam doz NSAİD kullanımının 24 ila 48 saat ardından sırt ağrısının olmaması veya daha iyi olması
X-Ray'de sakroileit	Modifiye New York Kriterlerine göre Sakroileit (Bilateral Grade 2-4 sakroileit ya da unilateral Grade 3-4)
CRP yüksekliği	CRP yükselten başka nedenlerin dışlanmasıyla beraber, bel ağrısıyla birlikte olan CRP düzeyinin normal sınırın üstünde olması
MRG'de sakroileit	Osteit veya kemik iliği ödemi ile beraber bulunan, sakroileit ilişkili SpA'yı akla getiren sakroiliak eklemden bulunan aktif enflamatuvar lezyonlar
HLA: Human Lökosit Antijen, CRP: C-Reaktif Protein, NSAİD: Non-steroid antiinflammatory drugs, İBH: enflamatuvar barsak hastalığı	

2.2.6. Klinik Bulgular

İskelet-Kas Sistemi Tutulumu: Sırt ağrısı ile sırt tutukluğu AS'li vakaların %75'inde birinci semptomdur. Ağrının karakteri, en az 3 aydır devam eden ve yavaş yavaş başlayıp zamanla artmasıdır. Beldeki tutukluk sabah ya da istirahatın ardından daha fazladır ve şikâyetler hareketle ve egzersizle azalır. NSAİD'lere iyi yanıt veren künt bel ağrısı biçiminde bir ağrı vardır. 48 saatlik sürede NSAİD'lere iyi cevap verilmesinin, enflamatuvar sırt ağrısı ya da axSpA'da iyi bir belirleyici olduğu söylenebilir (35).

Tendonların kemiğe yapışma kısmının enflamasyonu olarak tanımlanan entezit; tuber iskiadikumlar, iliak kanatlar, tibial tüberküller, büyük trokanterler, kostosternal bileşkeler, topuklar, spinöz çıkıntılar gibi kemik yapılarda duyarlılığa neden olur. AS’de meydana gelen enflamasyon rastgele bir entez kısmında oluşabilir, özellikle alt ekstremitelerde olur, plantar fasya ile aşı tendonunun kalkaneusa yapışma bölgelerinde meydana gelir. Kostovertebral eklem ile torakal omurganın tutulumu sebebiyle, plöritik biçimde bel ile göğüs ağrısı meydana gelebilir ve bu ağrı öksürükle artar. Entezit her zaman tedaviye iyi cevap vermeyebilir, aktiviteye paralel de olmayabilir (35).

Hastaların yarısından fazlasında omuz ve kalça tutulumu olur. Kalçada genellikle simetrik biçimde kalça eklem aralığının daralması meydana gelir; bu da femurun baş kısmı ve femurun boyun kısmının birleşme yerinde daire biçiminde osteofitik oluşumla beraber izlenebilir. Humerus başının üst-lateral kısmında oluşan eroziv değişiklikler, osteoporoz, omuzlarda eklem aralığı daralması ve sonuç olarak ankiloz meydana gelebilir. Rotator manşette meydana gelen kronik yırtıklar da AS vakalarında oluşabilir (35).

Alt ekstremitelerin eklemlerinin tutulumu asimetrik oligoartrit biçimdedir, diz eklemi en çok etkilenen eklemdir. Uzun zamandır hastalığı yaşayan AS’li vakaların %50’sinden çoğunda osteoporoz ya da osteopeni raporlanmıştır. Fakat dual X-ray absorbsiyometrede yanıltıcı biçimde kemikteki mineral yoğunluğu daha yüksek görülebilir, bu durum sindesmofit oluşumları kaynaklıdır (44).

Spondilodiskit, sık meydana gelen bir komplikasyon olmamasına karşın iyi bilinir. Diskovertebral lezyon ya da Andersen lezyonu şeklinde de adlandırılır. Tipik biçimde lomber ile torakal vertebralarda meydana gelir, en sık semptom ağrı ve etkilenen disk bölgesinde hassasiyettir. AS’de kırıklar oluşabilir ve kırıklar, en fazla disk aralığında olur çünkü ankiloze olmuş bir omurgada en zayıf nokta bu bölgededir. En çok servikal omurga etkilenir ardından torakolomber bileşke gelir. Ayrıca medulla spinalis yaralanması beraberinde görülebilir. Nadir komplikasyonlardan biri de atlantoaksiyel subluksasyondur (35).

Eklem Dışı Bulgular

Üveit: HLA-B27 hastaların %90’ında pozitifdir. Klinik çoğunlukla akut anterior üveit (AAU) biçimindedir. Erkeklerde daha çok görülür. Tek taraflıdır, ani bir şekilde başlar, kızarıklık, ağrı, fotofobi ile gözyaşında artma yakınmaları görülür, çoğunlukla kendini

sınırlar, fakat tekrarlamaya yatkındır. AAU prognozu iyidir ve belirtiler birkaç hafta içinde iyileşir. Lokal tedavi (Midriatikler ve glukokortikoidli göz damlaları) genellikle yeterlidir. Salazoprin kullanımının atakları engelleyebileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (35).

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Vakaların yaklaşık %60'ında kolon ile terminal ileumda, etiyopatogenezele bağlantılı olabileceği tahmin edilen semptom göstermeyen mukozal enflamatuvar lezyonlar olabilir (16).

Kardiyak Bulgular: Kardiyovasküler hastalık AS'li vakalarda normal nüfusa kıyasla daha fazla görülür. AS vakalarında tipik bulgular aort regürjitasyonu, aortit ve iletim bozuklukları olarak bilinir. Mitral kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve perikardit ise daha az sıklıkla izlenir. HLA-B27 kardiyak tutulum açısından en mühim genetik risk faktörü olarak bilinir (35).

Pulmoner Bulgular: Üst loblarda fibrozis ile plevral kalınlaşmalar en sık saptanan bulgulardır. Kostovertebral eklemlerde meydana gelen enflamasyon ile ankilozun ardından meydana gelen füzyon, sıkıştırıcı tipte solunum bozukluğu biçiminde açığa çıkar (35).

Renal Bulgular: Renal bulgular pek sık görülmez. Glomerülonefrit, NSAİD nefropatisi ile sekonder amiloidoz (AA tip) meydana gelebilir. Spondiloartropatili hastaların %1 ila 3'ünde meydana gelen böbrek yetmezliğinin sebebi sekonder amiloidozdur. Aynı zamanda vakalarda IgA seviyesinin yükselmesi ile proteinürinin beraber görüldüğü IgA nefropatisi meydana gelebilir (35).

Nörolojik bulgular: Nörolojik semptomlar AS'li hastalarda, daha çok atlantoaksiyal subluksasyon, vertebral fraktür ile kauda ekuina sendromuyla alakalıdır. Omurgada instabilite, enflamasyon, kırıklar, disk lezyonları, posterior longitudinal ligaman kalsifikasyonu ve spinal darlık vs. sebeplerle bası kaynaklı nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Spinal kord basısı sebebiyle ya da bası belirtisi olmadan oksipital ağrı gelişir. AS hastalarında nadir olan fakat tehlikeli bir komplikasyon olan bir durum da Kauda ekuina sendromudur (35).

Osteoporoz: Yaygın bir komplikasyon da kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmadır. AS'de enflamatuvar sürecin osteoporoz ile osteopeni oluşumunda rol oynadığı varsayılmaktadır. Ayrıca ilaçlar, hareketsizlik, hormonal değişiklikler ile genetik de kemik metabolizmasını etkileyen bazı faktörlerdir. Birçok çalışmada uzun süredir hastalığa sahip

olan AS'lilerde KMY azalmış olmasına karşın, birkaç araştırmada da erken dönemde KMY çalışılmış, erken dönemde de KMY'nin düştüğü belirtilmiştir (36, 37).

Beraber seyreden başka bulgular psöriazis, depresyon, uyku bozukluğu ile yorgunluktur (35).

2.2.7. Fizik Muayene Bulguları

Hastalığın teşhisi ile takibinde tüm omurgayı ve bilhassa sakroiliak eklemleri içeren, kas-iskelet sisteminin ayrıntılı bir muayene edilmesi şarttır. SİE'leri değerlendirmek için pelvik ile sakroiliak kompresyon testleri; Faber ile Gaenslen testi uygulanabilir. Ganslen testinde; hasta sırtüstü uzanırken bir dizi ile kalçasını fleksiyon konumuna getirerek elleri yardımıyla göğsüne baskı uygular, teste tutulacak kısımdaki diz ile kalça yatak kenarından sarkacak biçimde ekstansiyon konumuna getirilir, 2 dize de tam tersi yönlerde baskı yapıldığında teste tutulan kısımda sakroiliak eklem yerinde ağrı meydana gelmesi anlamlı olarak belirtilir (45). Faber testinde ise hasta sırtüstü uzanırken kalça abduksiyon, fleksiyon ve eksternal rotasyon konumlarına getirilir, ardından dize fleksiyon uygulanarak diğer taraftaki dizin üstüne ayak bileği konulur ve kalça ekstansiyona zorlanacak şekilde yapılır. Test edilen kısımda ağrı meydana gelmesi kalça patolojisi olduğunu, diğer tarafta veya sakroiliak eklemden ağrı meydana gelmesi diğer taraftaki sakroiliak eklemden patoloji olduğunu akla getirir. Fakat bu testler sakroileit için spesifik testler değildir (46).

Modifiye Schober testi AS'li hastalarda spinal mobilitayı değerlendirmek amacıyla uygulanır. ASAS'ın rehberinde ifade edilen ölçümde kişi ayakta dik biçimde durmuş olduğu pozisyonda 2 spina iliaka posterior superiora da işaret koyulur ve ortada hayali çizgi meydana getirilir. Ardından 10 cm üzerine işaret koyulur, kişi öne doğru eğdirilir ve aradaki değişim hesaplanır. En iyi olan 2 test çıktısı tespit edilir (5). 5 cm'den daha düşük düzeyde olan bir artış, spinal mobilite azalması anlamına gelir (47). Spinal mobilite değerlendirilmesi için el parmak zemin mesafesinin (EPZ) hesaplanması, lomber lateral fleksiyon ve intermalleolar mesafe (İMM) kullanılır. Servikal bölge tutulumundaysa öncelikle ekstansiyon hareketi sınırlanır ve servikal rotasyon hesaplamasıyla çene göğüs mesafesi veya tragus duvar mesafesi (TDM) hesaplamasıyla tespit edilebilir (5).

Göğüs genişlemesi değerlendirileceği zaman kişi ellerini kafasının arkasına doğru kaldırır. Dördüncü interkostal aralık anteriorundan maksimum ekspirasyon ile inspirasyon

hesaplanır, en iyi olan 2 ölçüm santimetre şeklinde kayıt edilir. Farkın 5 cm altında olması-yaş ile cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle beraber- anlamlıdır (48).

Hastalarda kesinlikle postür analizi yapılması gereklidir çünkü hastalık seviyesi ilerledikçe bütün düzlemlerde spinal mobilité ilerleyici biçimde azalır, postür bozuklukları oluşur (5). Zaman içerisinde vakalarda lomber lordoz düzleşmesi görülür ve torakal kifoz da artar. Zamanla kalça eklemlerinin tutulması ile beraber fleksiyon kontraktürleri meydana gelir. Böylece kişiler dik durmak amacıyla dizleri hafif fleksiyon konumunda yürürler (47).

2009 yılında ASAS, çıkarmış olduğu rehberde spinal mobilité hesaplamalarında takip parametresi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi'ni (BASMI) tavsiye etmektedir. BASMI ise bu parametrelerden meydana gelir: Lomber lateral fleksiyon, servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, intermalleolar mesafe ölçümü ve modifiye Schober ölçümü. Klinik muayene yapılmasının ardından beş ölçümün değerlendirilmesi ile 0 ve 10 arasında olan bir skor ölçülür. BASMI skoru arttıkça, hastanın hareket sınırlaması o düzeyde şiddetli olur (5).

2.2.8. Laboratuvar Bulguları

AS vakalarında HLA-B27 pozitifliğinin %95 civarında olduğu belirtilmiştir. Fakat HLA-B27 (+) bireylerin sadece %5'inde AS meydana gelmiştir (15, 17, 46, 49). Bu sebeple HLA-B27 doğrudan teşhis koymak amacıyla kullanılmamaktadır; ama sınıflama kriterlerinde mühimdir. Spondilolitik kalp hastalığı olan ya da akut anterior üveiti bulunan kişilerde HLA-B27 (+) oranı yükselebilir (46).

CRP ile ESH vakaların %75'inde yükselmiştir; ama akut faz reaktanları (AFR) ile hastalık aktivasyonu her zaman korele değildir (2, 16). AFR; enfeksiyon, enflamasyon ve kimyasal, fiziksel ya da mikrobiyolojik uyarılar sonucunda retiküloendotelial sistem ile karaciğerden üretilen, serumdaki seviyeleri değişik düzeylerde yükselen proteinler olarak belirtilir. IL-1, IL-6 ile TNF gibi sitokinler bunların üretimini etkiler. AFR'deki artışlar akut olaylarda genellikle enflamasyonun şiddeti ile yaygınlığına paralel seyrederken kronik olaylarda ise üretiminde baskılanma ya da tüketimlerdeki artış kaynaklı değişim olur. Akut faz yanıtı enflamasyon aktivitesi ile yaygınlığını net biçimde göstermeyebilir. Akut faz yanıtı sırasında genellikle AFR'nin serum seviyeleri yükselir. Serum değeri yükselenlere pozitif AFR'ler ismi verilir. Negatif AFR'ler ise retinol bağlayıcı protein,

prealbumin, albümin ve transferrin gibi proteinlerdir; bunların serum seviyeleri düşer (50). Akut faz yanıtını değerlendirmek amacıyla sıklıkla CRP ile ESH kullanılmaktadır. Tanı koymaktansa hastalık aktivasyonu ile takip için kullanılan ESH'nin normal aralığı, çoğunlukla kadınlarda 0-20 mm/saat erkeklerde ise 0-15 mm/saat şeklinde ifade edilir. ESH; Westergreen yöntemi ismi verilen, bugün standart bir metod olan, verilen süre içerisinde ve dikey bir tüp içerisinde eritrositlerin düşme mesafesi hesaplanarak ölçülmektedir. ESH düzeyinin yükselmesi, enflamasyonun belirteçlerinden bir tanesidir. ESH'nin yükselmesi bilhassa fibrinojenin serum seviyesindeki yükselmesi ile alakalıdır, alfa-2, gamma ve beta globulinlerin de serum seviyesindeki yükselmesi ile de az da olsa alakalıdır. Eritrositlerin rulo formasyonu bu protein molekülleri sayesinde kolaylaşır ve böylece ESH'nin yükselmesine sebep olur. Monoklonal gammapatiler, eritrosit morfolojisi, kriyoglobulinemi, tokluk, ilaçlar ve cinsiyet ESH seviyelerinde değişikliğe neden olur. Eritrositler, enflamatuar hastalıklarda fibrinojen düzeyindeki yükselme sebebiyle rulo formasyonu oluşturmaya yatkın olur. Bu sebeple enflamatuar hastalıkların aktivitesinin takip edilmesinde kullanılır; ancak hiçbir hastalıkta spesifik değildir. Fibrinojen düzeyi enflamasyon süresince yavaş biçimde yükselir. Bu sebeple ESH geç artar, enflamasyonun bitmesinin ardından biraz daha yüksek seviyelerde devam eder. Klinikte çoğunlukla enflamatuar ile non-enflamatuar olayların ayrımında ve hastalık aktivitesi ile tedaviye cevabın değerlendirilmesi amacıyla kullanılır (50).

CRP tanımlanan ilk AFR'dir ve Pnömonok C polisakkaritiyle presipitasyon yapabilme özelliği sebebiyle bu isim konulmuştur. CRP'nin yaptığı görev; hasarlı ya da nekrotik konakçı hücrelerde fosfolipid yapılarına bağlanmak, patojen mikroorganizmalarda ise fosfokoline bağlanmaktır. Doku hasarı ya da enflamasyonun ardından hepatositlerden TNF, IL-1 ve IL-6 etkisiyle 6 ila 10 saatte salınmaya başlayan ve 48 saatte enflamasyona yanıt olarak bazal seviyelerinin yaklaşık 1000 katına yükselebilen CRP'nin yarı ömrü kısadır. Hastalığın takibi sürecinde ve hastalık aktivitesi ile prognozu belirleme açısından ESH'dan daha sensitiftir. CRP seviyeleri, ESH'dan daha çabuk artar ayrıca daha çabuk bir şekilde normal seviyelerine gelir. Devamlı yüksek seviyelerde olması, eklem destrüksiyonunun bir belirteci şeklinde düşünülebilir. Kişinin yaşı ile immünolojik durumundan bağımsız şekilde CRP seviyesi farklılık gösterir. CRP'nin plazma seviyeleri enfeksiyöz ile non-enfeksiyöz enflamatuar durumlarda (AS, Romantik Artrit (RA) ve kardiyovasküler hastalık gibi) spesifik olmayarak artmasına karşın, enflamatuar hastalıkların hepsinde daima artmayabilir (50).

AS'de çoğunlukla enflamasyonun biyokimyasal göstergesi olarak ESH ile CRP kullanılmaktadır. Hastaların %50-70'inde hastalığın aktif olduğu zamanlarda ESH ile CRP yüksek olarak tespit edilmektedir. Vakaların %40'ından çoğundan hastalık aktive olmasına karşın göstergelerde yükseklik olmadığı görülmüştür (51). RA'lı vakalarda DAS28 ve AFR arasında korelasyon saptanmıştır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla özellikle de CRP, daha iyi bir belirteç olarak kabul görmektedir (52).

AS'de sistemik enflamasyonun etkisiyle dolaşımda var olan lenfosit sayısında azalma, trombositoz ve nötrofili olur (53). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AS'de de prevalansı net bir biçimde bilinmeyen kronik hastalık anemisi meydana gelmektedir (54).

Solunum fonksiyon testlerinde herhangi bir solunum yetersizliği bulgusu tespit edilmez. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalması sebebiyle vital kapasite ile total akciğer kapasitesinde azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve rezidüel akciğer kapasitesinde artış olur; fakat difüzyon testleri ile hava akım ölçümleri normal olur (51).

2.2.9. Radyolojik Görüntüleme

AS vakalarında karakteristik radyolojik bulgular sakroiliak eklemlerde ve omurga yapılarında tespit edilir. Hastalık tanısında SİE görüntülemesi de önemlidir.

Sakroiliak Eklem Anatomisi: İlium ile sakrum yüzeyleri arasında sinoviyal sıvıya sahip olan, eklem yüzleri arasında uyumluluk bulunan SİE, diartrodial bir eklemdir ve iki yüzeyi de kıkırdak dokuyla döşelidir. Hiyalin kıkırdak, kıkırdağın kemiğe bakan tarafını oluştururken fibröz kıkırdak ise eklem boşluğuna bakan tarafı oluşturur. Sinoviyal zar, eklemde sadece alt 2/3'lük kısmında bulunur. Ayrıca alt 2/3 kısımda iliak yöndeki kıkırdak tabakası, sakral yüzdekenden incedir (55, 56). SİE'nin üst arka kısmı, ligamentler yardımıyla birbirine bağlanır; burada sinoviyum, kapsül ya da kıkırdak bulunmaz (35).

Direk Grafi: SİE görüntüleme metodları içinde, sakroileit tanısı koymak için direk grafi ilk seçim olarak tavsiye edilmektedir. Sakroiliak eklem görüntülemek amacıyla öncelikle ön-arka pelvis grafisine bakılır, şüphede kalırsa Ferguson grafisi (pelvisin frontal düzlemle 30°lik açıyla görüntülediği) ile sakroiliak eklemlerin oblik grafiğine bakılır (57). AS'de görülen birinci radyolojik değişiklik SİE'de olur. Sakroileit sıklıkla simetrik ve bilateraldir. Tüm SpA'larda en önce saptanan radyografik değişiklik, kıkırdağın daha ince olan iliak kısmının erozyonudur (35). Erken evrede kemik, kıkırdak ile sinoviyanın rezorbsiyonu sonucunda eklem aralığında bulanıklaşma olurken eklem

aralığında genişleme ise subkondral kemiğin rezorbsiyonu sonucunda olur. Zamanla eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve son olarak ossifikasyon meydana gelir. SİE’de ayrıca tam kemik ankilozu meydana gelebilir (57). Sakroiliak eklemden ankiloz gelişmesinin ardından çevrelemekte olan kemik, eklem üstündeki mekanik stres azalmasına ikincil osteoporotik duruma gelir. Osteoporoz çoğunlukla lokal sitokin salınımı ve/veya immobiliteden kaynaklanmaktadır. Tablo 6’da sakroileitin radyolojik olarak evrelemesi gösterilmiştir (58).

Tablo 6. *New York Ölçütlerine Göre Sakroileitin Derecelendirilmesi (58)*

Evre 0: SİE’nin normal görünümü
Evre I: Şüpheli görünüm ve özgül olmayan değişimler bulunur
Evre II: Eklem aralığında minimal erozyon, hafif skleroz, minimal sakroileit ve eklem aralığında pseudowidening
Evre III: Eklem 2 kenarında erozyonlar, kesin skleroz, orta derecede sakroileit, kenar netliğinin kaybolması, eklem aralığında daralma ve bulanık görünüm
Evre IV: Eklemde ankiloz ve tam füzyon

Bütün SpA’ların kartilajinöz eklem simfizis pubisi tuttuğu görülür. Eroziv değişikliğin ardından ankiloz oluşur. Aynı zamanda bütün SPA’lar entezis yerlerini tutar ve ligamentlerin trokanterlere, iliak kristaya ve iskiyal tüberküllere bağlanma kısımlarının kemikleşmesi pelviste saçaklı bir görüntü oluşmasına sebep olur (35).

AS için omurlardaki karakteristik radyolojik görünüm kareleşmedir. Omurların normal şartlarda konkav şeklinde olan yüzeylerinde meydana gelen erozyon ile erozyonun ardından meydana gelen reaktif skleroz omurların kareleşmesine sebep olur. DİREK grafide “parlayan köşe” ya da “Romanus lezyonları” olarak adlandırılan görünüm omur köşelerinin skleroz artışından kaynaklanır. Spinal ligamanların ve anulus fibrozusun kalsifikasyonu ve sindesmofitler meydana gelir. AS’de görülen sindesmofitler simetrik ve bilateral olup marjinal sindesmofitler olarak adlandırılır ve birbirini takip eden omur cisimlerinin üst ile alt kenarları arasındadır. Enflamasyondan ankiloza kadar olan bu değişiklikler sakroiliak eklemlerde olduğu gibi apofizer eklemlerde de meydana gelir. Ön-arka torakolomber grafide görülen, çok seviyeli, simetrik sindesmofit meydana gelmesi ve

apofizer eklemlerin ankilozu sonucu oluşan görünüm bambu kamışı görünümü olarak, apofizer eklemlerin sklerozu, interspinöz ligamanların ve eklem ligamanlarının kalsifikasyonu sonucunda oluşan görünümse üçlü ray belirtisi şeklinde isimlendirilir. Anderson lezyonları (steril spondilodiskit) ankiloze omurgada oluşabilir. Bu değişiklikler enflamasyona ya da enfeksiyona sekonder oluşabileceği gibi kırıklara sekonder olarak da oluşabilir (57).

Omuz ve kalça tutulumu olursa eklem aralığında konsantrik ve simetrik daralma, subkondral kemiğin sklerozu ile düzensizliği, osteofitin eklem yüzeyinin dış kenarlarında oluşması ve ara sıra eklem ankilozu meydana gelebilir (57).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yumuşak doku ile kemik yapıların multiplanar görüntülenmesinde MRG kullanılır. Harika bir yumuşak doku kontrastı mevcuttur. Böylece tendon, kemik yapı, sinir, damar ve kartilaj ayrımını rahatlıkla yapar (59). SİE'nin ligamantöz ile sinoviyal bölümlerinin ayrımını yapabilir (60). Eklem kıkırdağı haricinde sinovyum, eklem kapsülü ile subkondral kemik iliğindeki değişiklikleri de aktif biçimde gösterebilir. Kontrast madde kullanımının ardından yapılmış olan dinamik araştırmalarda da subkondral kemik iliği, sinovyum ve eklem kapsülünün kontrast tutma tipleri değerlendirilir (61, 62).

Bugün konvansiyonel düz pelvik radyografi, enflamatuar sırt ağrısı yaşayan vakalarda sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan ilk araçtır fakat bu yöntemin sakroiliak enflamasyonun erken dönemlerinde hassasiyeti bulunmamaktadır. Bundan kaynaklı MRG daha dikkat çekmektedir (57).

Sakroileit incelemesinde günümüzde var olan temel MRG sekanslarına bakıldığında yağ baskılamalı T1 ağırlıklı konvansiyonel spin-eko sekansı, kontrast sonrası iken T1 ağırlıklı konvansiyonel hızlı spin-eko ile T2 ağırlıklı gradient-eko sekansı kontrast öncesidir (63, 64). STIR sekansı da son zamanlarda pratik uygulamada kullanılmaktadır. Bu sekans, yağ ve su arasındaki kontrastı yağdan gelen sinyalleri baskılayarak artırır. Sakroileit değerlendirilmesinde STIR sekansının temel kullanım hedefi eklem enflamasyonunu optimal değerlendirilme. Bu sekans ile sakroiliak eklem değerlendirilmesinde eklemde tespit edilen hiperintens değişiklikler eklem mesafesindeki enflamasyon ve kemik iliği ödemi yönünden anlamlı olarak değerlendirilir (65, 66).

MRG ile sakroileit ön tanılı hastalarda SİE'nin kontrastsız ve kontrast uygulananın ardından değerlendirilmesinde eklemdeki erozyon, kırıldak sinyal değişikliği, periartiküler yağ birikimi, subkondral skleroz, eklem sinovyumunda enflamasyon varlığı ve subkondral kemik iliği ödemi değerlendirilir (67). Aktif sakroileitin tespitinde şu 4 lezyon bulgusu göz önüne alınmalıdır: entezit, sinovit, kemik iliği ödemi/osteit ve kapsülit (68). ASAS kriterlerinde bulunan görüntüleme bulgusundaysa MRG'de tespit edilen kemik iliği ödemi göz önünde tutulur. Bir kesitte minimum 2 farklı yerde veya tek yerde birbirini takip eden minimum 2 kesitte kemik iliği ödemi saptanmalıdır (5). MRG'de subkondral kemik iliği ödemi; T2A konvansiyonel spin-eko, T2A FLASH ile STIR sekansında hiperintens şeklinde, T1A konvansiyonel spin-eko görüntülerde hipointens şeklinde görülür. Kontrast madde uygulananın ardından kontrast maddeyle bariz bir etkileşimde olur (69). Kronik sakroileit bulgularına bakıldığında bunlar: eklem aralığında daralma/ankiloz, periartiküler yağlı infiltrasyon, subkondral skleroz ve erozyonlardır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Meydana gelen radyografik değişikliklerin büyük bir kısmı konvansiyonel radyografi sayesinde görüntülenebildiğinden, BT kuşkulu değişiklikleri bulunan hastalarda tercih görmelidir. BT spinal stenozu, atlantoaksiyel instabiliteyi ve vertebra kırıklarını tespit etmede iyi bir araçtır (35). Fakat MRG, sakroiliak eklemde oluşan akut enflamatuvar değişiklikleri göstermede daha üstündür (70).

Sintigrafi: Bugünlerde genellikle tercihler arasında olmayan SİE görüntüleme araçlarından bir tanesidir. Hassasiyeti yüksek olmakla birlikte, sakroiliak eklem kısmındaki yüksek kemik turnoverı kaynaklı sonuçları genelde nonspesifik olur. Kemik döngüsü ile vaskülaritenin fazlaştığı bölgelerde teknesyum metildifosfanat tutulumu daha yüksek olur (71, 72).

Ultrasonografi (USG): AS vakalarında özellikle periferik eklem tutulumu ile entezitin değerlendirilmesi amacıyla USG uygulanmaktadır. MRG'ye kıyasla daha ekonomik olmasına karşın operatör ile ekipmana bağımlı bir araçtır (35).

2.2.10. Ayırıcı Tanı

AS teşhisi koymak için radyolojik görüntüleme ile kliniğe bakılır. Radyolojik sakroileit için çeşitli hastalıklar ayırıcı tanıda akla getirilmelidir: ReA, PsA, SAPHO sendromu, İBH bağlantılı artrit, hiperparatiroidi, enfeksiyöz sebepler (whipple hastalığı,

brusella, tüberküloz, piyojenik enfeksiyonlar) ile sarkoidoz vs. AS ile Diffüz idiyopatik hiperosteozis (DISH) de karışabilir (2).

2.2.11. AS’de Değerlendirme ile İzlem

AS hastalığında tutukluk ile ağrının değerlendirilmesi için VAS en efektif metottur. Spinal mobilite değerlendirilmesi için ASAS BASMI’yi tavsiye eder (5).

BASDAI, hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir ve genel yorgunluk, duyarlılık, periferik eklem ağrısı, spinal eklem ağrısı ile sabah katılığı ve süresinin yer aldığı altı adet VAS ölçümünden meydana gelmektedir (5). ASAS’ın son duyurduğu cevap kriterleri ile bunların klinik çalışmalarda kullanımının nasıl olacağına dair ayrıntılı bahsedilen rehberde, yeni oluşturulan ASDAS tanıtılmıştır. Kısmen görüş birliği bulunan ASDAS, veri merkezli bir endekstir ve bu soruların kombine edilmesinden meydana gelmektedir: 1) sabah tutukluğunun süresi 2) spinal ağrı şiddeti, 3) periferik ağrı/şişlik 4) vakanın global hastalık aktivitesi değerlendirmesi 5) ESH (ASDAS-ESH) ya da CRP (ASDAS-CRP). Baştaki dört soru 10 puan üstünden değerlendirilmeye alınır (0=hiç yok ve 10=çok şiddetli şeklinde). ASDAS-CRP ile ASDAS-ESH belirlenmiş formüller yardımıyla ölçülür (73).

ASAS tarafından klinik uygulamada ve klinik çalışmalarda kullanılmak üzere ASDAS-CRP önerilir; fakat ASDAS-ESH de bakılabilir. Öte taraftan, ASAS, hastalık aktivitesi durumları amacıyla eşik seviyelerini resmi olarak doğrulamıştır: 1,3 ve altında olursa ASDAS değeri düşük hastalık aktivitesi olarak, 1,3’ün üstü ve 2,1’in altında olursa orta seviyeli hastalık aktivitesi olarak, 2,1 ile 3,5 ve altında olursa yüksek seviyeli hastalık aktivitesi olarak ve 3,5’ten fazla olursa çok yüksek seviyeli hastalık aktivitesi şeklinde geçer (73).

BASFI işlevsel değerlendirme amacıyla oluşturulmuş bir ölçümdür, değişime hassasiyet için benzer hedefle oluşturulmuştur ve 10 sorudan meydana gelir (5).

AS hastalığı için periferik eklem tutulumu ile entezopatinin değerlendirilmesi de önem arz eder. Entezit değerlendirilmesi amacıyla birçok skorlama sistemi vardır. Genellikle kullanılan ölçeklerden biri MASES ölçeğidir ve spina iliaka anterior ile posteior, bilateral 1. ile 7. kostokondral eklem, 5. lomber spinöz çıkıntı, iliak kristalar, ve aşıl yapışma yerinin bası ile hassaslığını değerlendirir (74).

Hem tanı için hem de tedavi takibi için radyografik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Radyografik değerlendirmenin standart hale getirmek amacıyla oluşturulan, güvenilirlik ile geçerliliği ispatlanmış metotlar olan Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS), BASRI ve SASSS'nin değiştirilmiş bir şeklinin (M-SASSS) değişime hassasiyet için kıyaslandığı bir araştırmada en ideal metodun M-SASSS olduğu tespit edilmiştir (75, 76). Fakat BASRI, asıl olarak omurga ile kalça radyografilerinin değerlendirilmesini sağlar ve kullanımı daha sıktır.

Kişinin yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla oluşturulan AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (ASQoL) bilimsel çalışmalarda ve klinik uygulamalarda kullanılabilecek güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğu belirtilmiştir (77).

ASAS'ın son rehberinde olan ve axSpA takibi için kullanılması tavsiye edilen çekirdek set Tablo 7'de gösterilmektedir (5).

Tablo 7. ASAS Çekirdek Set (5)

Alan	Parametreler
Ağrı	NRS/VAS (AS'ye bağlı geçen hafta/omurga/gece) NRS/VAS (AS'ye bağlı geçen hasta/omurga)
Fonksiyon	BASFI
Hasta global değerlendirilmesi	NRS/VAS (geçen hafta içindeki global hastalık aktivitesi)
Spinal Mobilite	Oksiput-Duvar Göğüs ekspansiyonu Modifiye Schober Lateral Spinal Fleksiyon ya da BASMI Servikal rotasyon
Tutukluluk	NRS/VAS (sabah tutukluğunun süresi /omurga/geçen hafta)
Periferal eklemler ve entezit	Kabul edilmiş entezit skoru (MASES; San Francisco ile Berlin gibi) Şiş eklem sayısı (44 eklem)

Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk sorusu
Akut faz reaktanları	CRP ya da ESH
VAS: visual analog scala (0-100), NRS: Numeric rating scala (0-10)	

2.2.12. Hastalığın Doğal Seyri

AS hastalığı, seyri genellikle daha evvel kestirilemeyen kronik bir hastalıktır ve yapılmış olan birkaç araştırma başlangıçta hastalık aktivesi yüksek olan hastaların ileriki zamanlarda da aktif seyredeceğini göstermiştir. Şiddetli hastalığın bir göstergesinin kalça tutulumu olduğu tespit edilmiştir. Ciddi hastalık ile şiddetli hastalık neticesiyle alakalı diğer faktörler: NSAİD'lere yanıtızsızlık, ESH düzeyinin 30 mm/saat'ten fazla olması, sosis parmak, lomber omurga hareketlerinde sınırlılık, başlangıcın 16 yaşından önce olması ve oligoartrit (35).

2.2.13. Farmakolojik Tedavi

Kortikosteroidler: Özellikle aksiyal hastalık tedavisinde kortikosteroid kullanımının yeri bulunmamaktadır. Fakat lokal enjekteble steroid uygulaması kas-iskelet enflamasyonunun olduğu bölgelere yapılabilir (78).

Non-steroid Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİD): AS'li vakalarda NSAİD'ler iyi cevap verirler. Elde edilen klinik tecrübeler aktif hastalığı bulunan hastalarda yeterli dozda sürekli uygulanan NSAİD'lerin tutukluk ile ağrıyı kontrol altına aldığını akla getirmektedir (2). Kullanılan bir NSAİD'nin başka bir NSAİD'e kıyasla daha efektif olduğu ile ilgili bilimsel bir ispat bulunmamaktadır ve ilacın efektif olmadığını ifade edebilmek amacıyla tavsiye edilen en yüksek dozda minimum 2 ila 4 hafta boyunca kullanılması lazımdır (79). Düzenli NSAİD kullanımının semptomatik AS'li vakalarda ihtiyaç halinde kullanıma kıyasla radyolojik ilerlemeyi azalttığı, ayrıca yan etki riskinde artışa neden olmadığı belirtilmiştir (80). Fakat düzenli kullanımda meydana gelebilecek yan etkiler düşünüldüğünde, kişiye göre tedavi düzenlenmesi gereklidir.

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD): Vakaların aksiyal tutulumunda Konvansiyonel DMARD'lar efektif değildir; fakat ekstra-aksiyal tutulumlarda fayda gösterebilirler (81). Sülfasalazinin AS'nin erken döneminde bulunan, yüksek ESH'si olan ve periferik artriti bulunan vakalarda efektif olabileceği Cochrane sistematik gözden geçirmesinde bildirilmiştir (82). Spondiloartrit ile birlikte olan periferik artriti iyileştiren

sülfasalazin, spinal ağrısı iyileştirememektedir (78). Periferik artriti bulunan SpA hastalarında günümüzde de tercih görmektedir.

TNF- α Blokörleri: Anti-TNF tedaviler, konvansiyonel tedavilere karşı dirençli yüksek hastalık aktivitesi bulunan vakalara tavsiye edilmektedir. Bugün AS tedavisi amacıyla beş biyolojik ajan bulunmaktadır; etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab pegol ve golimumab (78). Günümüze değin TNF- α blokör tedavileri birbirleriyle doğrudan kıyaslanmamıştır; ama dolaylı yollarla yapılan kıyaslamalarda anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir. TNF- α +blokör tedavilerinin çeşitli yan etkileri bulunmakta olup bu yüzden tedavi boyunca hastaların yakından takip edilmesi gerekli görülmektedir. Bu yan etkiler: hematolojik hastalık, malignensi, enfeksiyon, konjestif kalp hastalığında alevlenme, demiyelinizan hastalık, otoimmün yanıt gelişimi ve hipersensitivite reaksiyonları vs. (83).

Diğer Biyolojik Ajanlar: SpA için IL-17/IL-23 yolu, potansiyel bir hedeftir. IL-17A monoklonal antikor olan Secukinumab'ın, AS'li vakalarda yapılan 2 tane faz 3 araştırmasının 52 haftalık sonuçlarına göre hastaların semptomları ile fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği tespit edilmiştir (84). Ustekinumab bir IL-12/23 monoklonal antikorudur ve bu ajan ile ilgili henüz devam eden araştırmalar vardır (78). Yapılan bir çalışmada AS'de etkili olmadığı belirtilmiştir (85).

2.2.14. Nonfarmakolojik Tedaviler

AS tedavisinin en mühim olan bileşenlerinden biri de egzersiz programlarıdır. Tedavi sürecinde uzun dönem elde edilecek başarının, evde yapılacak egzersizlerin düzenli bir şekilde yapılması koşuluyla olacağı özellikle altı çizilmesi gereken bir konudur. Düzenli egzersiz tedavide temel bir konudur (86). Tüm hastalara ilk tanı konulduğu zaman ve belli aralıklarla, spinal ekstansör güçlendirme egzersizleri, özellikle omurga hedefli hareket açıklığı egzersizleri ve postür ile göğüs ekspansiyonunu korumak amacıyla solunum egzersizleri gösterilmelidir. Kaplıca ortamları ile suyun içerisinde yapılan egzersiz de vücut ağırlığını ortadan kaldırdığı ayrıca maksimum eklem hareketi kazandırdığı için büyük fayda sağlamaktadır (2). Voleybol, kayak, yüzme ile ekstansiyonu artırıcı egzersizler önerilmektedir. Fakat omurga hareketleri çok sınırlıysa osteoporotik fraktür riski olduğundan kontakt sporlardan uzak durulmalıdır (86). Vücut postürünün korunması amacıyla hastalara bazı tavsiyelerde bulunulmalıdır. Kalça fleksiyon kontraktürü ile kifozun meydana gelmesinin önlenmesi için günde minimum 15 ila 30 dakika yüzüstü

biçimde uzanma, düz ve sert bir yatakta yalnızca boyun desteği oluşturacak ince bir yastık ile uyuma, oturma pozisyonunda postürün dik kalmasını sağlama gibi önerilerden bahsedilmelidir (2). Eklem komplikasyonlarının ya da deformitelerin oluşması durumunda baston ile boyunluk gibi yardımcı ve destekleyici araçlar, araba kullanılıyorsa aynalar geniş açılı olacak şekilde kullanılabilir. Derin ısıtıcı ajanlar (kısa dalga diatermi, ultrason), yüzeysel soğuk ve sıcak uygulamalar, analjezik akımlar (alçak ile orta frekanslı akımlar) şeklinde çeşitli fizik tedavi yöntemleri egzersizlerin yapılmasını, eklem hareket açıklığının artırılmasını ve ağrının azaltılmasını sağlar (2).

AS için 2022 senesinde yayınlanan ASAS/EULAR tedavi tavsiyeleri Tablo 8’de bulunmaktadır (87).

2.2.15. Cerrahi Tedavi

Radyografik yapısal hasarı, tedaviye dirençli sakatlığı ve ağrısı bulunan vakalara uygulanmaktadır. Şiddetli engelliliğe neden olan deformitesi bulunan vakalara, spinal düzeltici osteotomi uygulanmaktadır (88).

Tablo 8. AS için ASAS/EULAR tedavi rehberi (87)

a. AxSpA hastalığında, bir romatoloğun liderliğinde multidisipliner tedavinin uygulanması gereklidir. b. AxSpA’lı hastanın tedavisi yapılırken esas amaç; enflamasyon ile semptom kontrolü yaparak yaşam kalitesini yükseltmek, ilerleyici yapısal hasarın önüne geçmek, sosyal katılımı ve fonksiyonelliği normalleştirmek. c. AxSpA’lı vakaların tedavisi için nonfarmakolojik ile farmakolojik metotlar beraber uygulanmalıdır. d. AxSpA tedavisinde hedef en iyi bakım olmalı, romatolog ile hasta arasında ortak bir karar verilmelidir. e. AxSpA, tedavi eden romatolog tarafından yönetiminde göz önünde bulundurulması gereken bireysel, tıbbi ve toplumsal yüksek maliyetlere neden olur.
1. AS tedavisi hastalığın var olan semptomların düzeyine, mevcut bulgularına (entezial, periferik, aksiyal, eklem dışı semptomlar ile belirtiler), prognostik göstergelere ve klinik bulgulara, engelliliğe, dizabiliteye, hastalık aktivitesine/enflamasyona, fonksiyona, yapısal hasara, ağrıya, spinal deformitelere, kalça tutulumuna ve genel klinik duruma (cinsiyet, yaş, eş zamanlı tedavi, komorbidite, vakanın beklentileri ile istekleri) bakarak ayarlanmalıdır.

2. ASAS çekirdek setinde bulunduğu gibi AS'li hastalarda hastalığın monitorizasyonu bütün klinik bulgularına bakarak vakanın hikâyesini (mesela anketler), laboratuvar testlerini, görüntüleme yöntemleri ile klinik parametrelerini içermelidir. Monitorizasyonun ne sıklıkta olacağına hastalık şiddeti, semptomlar ile tedaviye bağlı bir şekilde bireysel karar alınmalıdır.
3. Tedavi öncesi amaca göre tedavi düşünülmelidir.
4. Vakalara axSpA açısından bilgi verilmeli ve düzenli aktivite yaparak sigarayı bırakma açısından cesaret verilmelidir, ayrıca fizik tedavi düşünülebilir.
5. Tutukluk ile ağrısı bulunan AS'li vakalarda fayda ile olası zararlar düşünülerek ilk kullanılacak ilaç için NSAİD önerilir. NSAİD kullanımına cevap veren vakalarda semptomatik evrede düzenli bir şekilde kullanımı akla getirilmelidir.
6. Opioidler ile parasetamol gibi analjezikler, NSAİD'lerin kontrendike olduğu durumlarda, başarısız olduğu durumlarda ve/veya tolerasyonu zayıf olan vakalarda ağrı kontrolü amacıyla kullanılabilir.
7. Muskuloskeletal enflamasyon varlığında bölgesel olarak DİREK kortikosteroid enjeksiyonları uygulanabilir. Tedavide uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı aksiyal hastalıkta tavsiye edilmez.
8. Konvansiyonel DMARD'ların aksiyal hastalığı tedavi etmede faydasını gösteren ispat bulunmamaktadır. Sülfasalazin periferik artriti bulunan vakalarda kullanılabilir.
9. TNFi, IL-17 inhibitörü veya JAK inhibitörü, geleneksel tedavilere karşı dirençli yüksek hastalık aktivitesi olan vakalarda akla getirilmelidir; mevcut uygulama bir TNFi veya IL-17 inhibitörüyle başlatmaktır.
10. Tekrarlayan üveit veya aktif İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü varsa, TNF'ye karşı bir monoklonal antikor tercih edilmelidir. Önemli sedef hastalığı olan hastalarda, bir IL-17 inhibitörü tercih edilebilir.
11. Tedaviye yanıt alınamaması, tanının yeniden değerlendirilmesini ve komorbiditelerin varlığının göz önünde bulundurulmasını gerektirmelidir.
12. İlk b/tsDMARD başarısızlığının ardından, başka bir bDMARD'a (TNFi veya IL-17 inhibitörü) veya bir JAK inhibitörüne geçiş düşünülmelidir.
13. Bir hasta sürekli remisyondaysa bir bDMARD'ın azaltılması düşünülebilir.
14. Eklem replasmanı dizabilitesi ile refrakter ağrısı bulunan, ileri evre kalça tutulumunu gösteren radyografik ispatı bulunan vakalarda yaşa bakmaksızın dikkate alınmalıdır. Ağır dizabilitesi bulunan vakalarda spinal osteotomi uygulanabilir.

15. Hastalığın seyrinde mühim bir değışiklik olursa, örneğın omurga kırığı gibi enflamasyon dışındaki sebepler akla gelmeli, görüntüleme dahil ideal değerdendirme yapılması gereklidir.

2.3. Tam Kan Sayımı (TKS) Parametreleri

TKS laboratuvar tahlilinde; Hemoglobin (Hgb), Hematokrit (Hct), Beyaz Küre Sayımı (WBC), Eritrosit İndeksleri [Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı (MCH), Ortalama Eritrosit Volümü (MCV), Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliğı (RDW), Eritrosit Volümü Başına Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)], Trombosit İndeksleri [Plateletokrit (PCT), Ortalama Trombosit Volümü (MPV)] ile Lökosit Miktarı (Nötrofil Miktarı, Monosit Miktarı, Lenfosit Miktarı ve Eozinofil Miktarı) hakkında bilgiler elde edilir (89).

2.3.1. Beyaz Küre Sayımı (WBC)

İki alt grubu olan WBC'nin, granülsüz (monosit ve lenfosit) ile granüllü (Eozinofil, Nötrofil, Bazofil) şeklinde alt grupları bulunur. Normalde mm³ kanda sayıları 4 ila 11 bin kadardır. Otoimmün hastalıklarda, enfeksiyon hastalıklarında, enflamatuvar hastalıklarda, stres, hematolojik hastalıklarda, ilaçlara bağı, paraziter hastalıklarda (yalnızca eozinofiller), alerjilerde (yalnızca eozinofiller) ve yanık gibi doku hasarlarında lökosit sayısı yükselirken; karaciğer dalak hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar (örneğin sistemik lupus eritematozus), otoimmün, ilaçlar, zehirlenmeler, kemoterapi, radyoterapi, bazı enfeksiyon hastalıkları ve kemik iliğı yetmezliğinde ise lökosit sayısı azalır (89, 90).

2.3.2. Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR)

Lenfositler ile nötrofiller, enflamatuvar durumlarda rol oynayan WBC alt tipleridir (91). Nötrofil miktarının lenfosit miktarına bölünmesi yoluyla hesaplanan NLR'nin (91), birçok hastalığın sistemik bir belirteci biçiminde kullanılmasıyla alakalı araştırmalar bulunmaktadır (92, 93). WBC alt tipleri, enflamasyon sırasında, sitokin sentezinde, doku hasarında, bu sürecin kontrolü sırasında aktif bir rol alırlar. Enflamasyon, doku hasarı ve stres nötrofil sayısının yükselmesine sebep olur. NLR için yapılan araştırmalar, ailevi Akdeniz ateş (FMF) vakalarında enflamasyon ile amiloidoza (94), diabetes mellitus (DM) vakalarında hastalık kontrolü ile komplikasyona (95), kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan kişilerde enflamatuvar göstergeler (örneğin high-sensitif CRP) ile sitokinler arasındaki ilişkiye konsantre olmuşlardır (96).

2.3.3. Trombositler (PLT)

PLT'ler çekirdekleri olmayan sitoplazmik hücrelerdir ve hacimleri 7-11 fL kadardır. PLT'ler plak destabilizasyonundan, aterosklerotik lezyonların meydana gelmesinden ve trombozisten sorumludurlar. Metabolik açıdan ve enzimatik olarak büyük trombositler daha aktiftir; bu trombositlerin daha belirgin olan işlevleri tromboksan sentezi, agregasyon ve beta-tromboglobulin sekresyonudur (90).

2.3.4. Ortalama Trombosit Volümü (MPV)

Bu değer trombositlerin ebadının bir belirteçidir. MPV düzeyinin yükselmesi trombositlerin çaplarının arttığı anlamına gelmektedir. MPV'nin yükselmesi kemik iliğinin yeni trombosit üretimini artırdığı olarak yorumlanır. Bu sayede daha büyük, daha fonksiyonel ve genç trombositler sentezlenmiş olur. Büyük olan trombositler stres trombositleri şeklinde isimlendirilebilir, MPV düzeyinin yükselmesi, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositlerin büyümesinde artışla alakalıdır. Trombosit aktivitesinin artması, artmış trombosit hacmiyle alakalıdır. Büyük trombositler küçük trombositlere kıyasla daha yoğun granüllere sahiptir, metabolik ile enzimatik açıdan daha aktiftirler ve trombotik potansiyelleri daha yüksektir. Bu nedenle trombosit hacim göstergelerindeki değişiklikler, pretrombotik ve trombotik durumlarda profilaktik ve tanısal önem gösterir (7).

2.3.5. Platelet-Lenfosit Oranı (PLR)

Bu indeksin kalp yetmezliği ile FMF'de enflamasyon belirteci şeklinde kullanıldığıyla alakalı literatürde bazı kaynaklar bulunmaktadır (97, 98).

2.3.6. Monosit Lenfosit Oranı (MLR)

MLR, monosit düzeyinin lenfosit düzeyine bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu indeksin sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve AS gibi romatolojik hastalıkları olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (99, 100). Bir çalışmada sistemik skleroz hastalarının MLR düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ve sistemik skleroz hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (101).

2.3.7. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)

Tam kan parametreleri ile oluşturulan Sistemik immün-inflamasyon indeks (SII), yeni bir inflamasyon göstergesi olarak geçmektedir. Bu biyobelirteç, nötrofil sayısı ile

trombosit miktarının çarpımının lenfosit miktarına bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. Kan bileşenlerinden olan lökositler, strese karşılık fizyolojik bir yanıt gerçekleştirir ve bu yanıt miktarındaki artış, lenfosit miktarında azalma ile kendini gösterir. İnflamasyon gibi olaylarda ise kanda var olan nötrofil miktarında da yükseliş olmaktadır. Kanda trombosit grubunun asıl görevi pıhtılaşma mekanizması ve vücudun iç dengesini korumak üzerine olmakla birlikte kronik inflamasyon zamanlarında megakaryositik serinin proliferasyonunda artış olması sebebiyle trombosit miktarında yükselme gözlemlenmektedir (102). Bu durumlarda lenfosit miktarında artış olmasıyla beraber apoptosis yüzünden düşme eğiliminde olmaktadır. Bütün bu değerlerin sadece bir parametre altında SII'yi meydana getirmektedir. İnflamasyon döneminde var olan tam kan değerlerinden oluşturulmuş olan bu parametrenin inflamasyon göstergesi olarak kullanılması veya hastalıkların ön görücülüğü araştırmalarının yapılmasının literatürde katkıda bulunacağı düşünülmektedir. SII inflamasyon sürecinin göstergesi olarak özellikle enfeksiyon hastalıklarında veya RA, PsA ve Behçet gibi romatolojik hastalıklarda, hastalıkların seyrini izlemede önemli bir gösterge olacağı düşünülmektedir (103, 104).

2.3.8. Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PIID)

2020 yılında Fuca ve arkadaşları Pan-İmmün-Enflamasyon-Değeri (PIID) olarak adlandırılan yeni bir sistemik bağışıklık skorunun, ilerlemiş kolorektal kanser hastalarında diğer immün-inflamatuvar biyobelirteçlere göre hayatta kalma sonuçlarını tahmin etmede daha iyi performans gösterdiğini bildirmiştir. Pan-immün inflamasyon değeri (PIID); tam kan sayımındaki sistemik inflamasyon göstergesi tüm hücrel komponentleri içeren, kolay ulaşılabilir, hem vücudun bağışıklık yanıtını hem de sistemik inflamasyon durumunu yansıtmaya potansiyeline sahip yeni tanımlanmış bir biyobelirteçtir. PIID, tam kan sayımındaki mutlak nötrofil, trombosit ve monosit değerleri çarpımının mutlak lenfosit sayısına oranlanması ile elde edilmektedir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 03 Ocak 2022 ile 20 Eylül 2022 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde izlenen modifiye New York tanı kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanılı hastaların retrospektif olarak taranmasından oluşturuldu. Örneklem gurubunun belirlenmesinde $N = \frac{t^2 pq}{d^2}$ formülü kullanılıp gerekli literatür taraması yapılmış ve Ankilozan spondilit hastalığı görülme sıklığı binde 5 olduğu görülmüştür. %95 güven aralığı, %2 sapma ile örnekleme alınacak kişi sayısı en az 48 kişi olarak hesaplanmıştır.

AS hastası olanlardan, 18 yaşından küçük olan hastalar, gebe ve emziren kadınlar, akut ve kronik enfeksiyon ve malignensi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyonu ve diğer otoimmün hastalığı olan kişiler araştırma dışı bırakıldı.

AS hastalarından ilaç öyküsü (NSAİD, Konvansiyonel DMARD ile Biyolojik DMARD, Anti İL17 kullanımı), hastalığının tanı süresi (ay), HLA-B27 genetik sonucuna yönelik bilgiler, sigara içme durumu kaydedilecektir. AS hastalarından yaş, cinsiyet, Vücut kitle İndeksi (BMİ), ESR, CRP, AST, ALT, üre, kreatinin ve tam kan sayımı bileşenleri ile ilgili veriler Hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak taranması, Tam kan sayımı bileşenlerinden Trombosit (PLT), Hemogloblin(Hgb), Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği (RDW), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV); mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, mutlak Monosit sayısı, platelet sayısı, monosit/lenfosit oranıyla elde edilen MLR, trombosit/lenfosit oranıyla elde edilen PLR, nötrofil/lenfosit oranıyla elde edilen NLR, nötrofil $\times$ trombosit/lenfosit oranıyla elde edilen Sistemik immune inflamasyon indeksi, Nötrofil $\times$ platelet $\times$ Monosit / lenfosit oranıyla elde edilen Pan İmmune-inflamasyon değeri (PIID) kaydedilmesi planlandı.

Ankilozan spondilit hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla en çok kullanılan indeks, altı parametreden oluşan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksidir (BASDAI). AS hastalarının hastalık aktivitesi BASDAI yardımıyla hesaplanacaktır. BASDAI yorgunluk düzeyi, aksial eklem ağrısı, aksial eklem dışındaki eklemlerde ağrı/şişlik, dokunmaya duyulan rahatsızlık, sabah tutukluğu ile tutukluluk süresini içeren altı sorudan oluşan bir indekstir. BASDAI<4 ise inaktif hastalık değeri, ≥ 4 ise aktif hastalık değeri olarak kabul görür.

Çalışmamızın amacı aktif AS hasta grubu ile remisyonadaki AS grubu karşılaştırılarak PIID ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi öngörebilmedeki rolünü incelemektir.

Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.10.2022 tarihli ve 2022/7-3 sayılı gerekli izinler alındı.

İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki'den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlara One Way ANOVA analizi, normal dağılım göstermeyenlere ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. BASDAI skorunun yordayıcılarının tespit edilmesi için Lineer Regresyon analizi uygulanmıştır. Model oluşturulurken Enter metodu kullanılmış olup korelasyon testinde anlamlı ilişki görülenler modele dahil edilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 22'si (%34,4) kadın ve 42'si (%65,6) erkek olmak üzere toplam 64 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 7,6$ (min=20-maks=50) yıl olup BMI ortalaması ise $26,8 \pm 4,7$ kg/m²'dir (Tablo 9).

Tablo 9. *Hastaların demografik özellikleri ve BMI düzeyi*

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	22	34,4
	Erkek	42	65,6
Yaş, Ort±SS		36,8±7,6	
BMI, Ort±SS		26,8±4,7	

Hastaların 27'si (%42,2) sigara içmekte iken hastalık süresi ortalaması $9,7 \pm 8,2$ yıldır (Tablo 10).

Tablo 10. *Hastaların sigara kullanma durumu ve hastalık süresi*

		Sayı	%
Sigara	Evet	27	42,2
	Hayır	37	57,8
Hastalık süresi, Ort±SS		9,7±8,2	

Hastaların 55'i (%85,9) ilaç kullanmakta iken bunların %61,8'i 1, %30,9'u 2 ve %7,3'ü ise 3 ilaç kullanmaktadır. En sık kullanılan ilaçlar indometazin (%20), Adalimumab (%18,2) ve Sulfasalazin (%14,5) olarak belirlenmiştir. İlaç kullanan 55 hastanın 30'u (%54,5) NSAIL, 10'u (%18,2) konvansiyonel DMARD ve 34'ü (%61,8) biyolojik DMARD kullanmaktadır (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların ilaç kullanma özellikleri

		Sayı	%
İlaç kullanma durumu	Evet	55	85,9
	Hayır	9	14,1
İlaç sayısı	1	34	61,8
	2	17	30,9
	3	4	7,3
Kullanılan ilaç	İndometazin	11	20,0
	Adalimumab	10	18,2
	Sulfasalazin	8	14,5
	Sertolizumab	7	12,7
	Diklofenak sodyum	7	12,7
	Etanercept	6	10,9
	Sekukinumab	5	9,1
	Asematazin	5	9,1
	Golimumab	4	7,3
	Duloksetin	3	5,5
	Meloksikam	2	3,6
	Trometamol	2	3,6
	İnfliksimab	2	3,6
	Naproksen	2	3,6
	Metotreksat	1	1,8
	Salazopinin	1	1,8
	Deksketoprofen	1	1,8
	Parasetamol	1	1,8

Hastaların 44'üne (%68,8) HLA B27 bakılmış iken bunların %45,5'i pozitif ve %54,5'i negatif sonuçlanmıştır. Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 12'de bulunmaktadır.

Tablo 12. *Hastaların laboratuvar değerleri*

		Sayı	%
HLA B27 bakılma durumu	Bakılmış	44	68,8
	Bakılmamış	20	31,3
HLA B27	Pozitif	20	45,5
	Negatif	24	54,5
CRP (mg/dl), Ort±SS		0,9±1,5	
Sedimentasyon (mm/h), Ort±SS		13,0±10,8	
Nötrofil, Ort±SS		5,0±1,3	
Trombosit, Ort±SS		277,0±72,4	
Monosit, Ort±SS		0,6±,2	
Lenfosit, Ort±SS		2,4±,7	
NLR, Ort±SS		2,3±1,2	
PLR, Ort±SS		122,0±44,5	
MLR, Ort±SS		0,3±,1	
SII, Ort±SS		604,4±278,5	
MPV, Ort±SS		10,1±1,9	
RDW, Ort±SS		14,0±2,6	
PIID, Ort±SS		365,5±247,7	
Üre (mg/dl), Ort±SS		29,7±8,3	
Kreatinin (mg/dl), Ort±SS		0,7±,1	
ALT (U/L), Ort±SS		18,8±8,8	
AST (U/L), Ort±SS		18,0±4,8	
Hgb (g/dl), Ort±SS		14,0±1,8	

Hastaların 38'i (%59,4) BASDAI açısından aktif iken 26'sı (%40,6) inaktiftir. Hastaların BASDAI skoru ortalama 4,6±2,2 (min=0,2-maks=9,2) olarak bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. *Hastaların BASDAI skoru*

		Sayı	%
BASDAI aktivite	Aktif (≥4)	38	59,4
	İnaktif (<4)	26	40,6
BASDAI skoru, Ort±SS		4,6±2,2	

Hastaların 9'u (%14,1) ASDAS-CRP açısından düşük iken 40'ı (%62,5) yüksek ve 15'i (%23,4) çok yüksektir. Hastaların ASDAS-CRP skoru ortalama $3,1 \pm 1,0$ (min=1,3-maks=5,8) olarak bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların ASDAS-CRP skoru

		Sayı	%
ASDAS-CRP aktivite	Düşük hastalık aktivitesi ($\leq 1,3$ ASDAS-CRP $< 2,1$)	9	14,1
	Yüksek hastalık aktivitesi ($\leq 2,1$ ASDAS-CRP $\leq 3,5$)	40	62,5
	Çok yüksek hastalık aktivitesi (ASDAS-CRP $> 3,5$)	15	23,4
ASDAS-CRP skoru, Ort $\pm$ SS		$3,1 \pm 1,0$	

Kadınların %72,7'si erkeklerin ise %52,4'ü aktif iken cinsiyetler arasında BASDAI aktivitesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,115). Cinsiyetler arasında BASDAI skoru açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,908)(Tablo 15).

Tablo 15. Cinsiyete göre BASDAI skorunun karşılaştırılması

		BASDAI aktivite				BASDAI skoru	
		Aktif (≥ 4)		İnaktif (< 4)		p*	Ort $\pm$ SS
		Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet	Kadın	16	72,7	6	27,3	0,115	4,6 $\pm$ 1,9
	Erkek	22	52,4	20	47,6		4,7 $\pm$ 2,4
							0,908

*Kikare analizi, ** Student t testi uygulanmıştır.

Sigara içenlerin %63'ü içmeyenlerin ise %56,8'i aktif iken sigara içme durumu arasında BASDAI aktivitesi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,618). Sigara kullanma durumu arasında BASDAI skoru açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,156)(Tablo 16).

Tablo 16. Sigara kullanma durumuna göre BASDAI skorunun karşılaştırılması

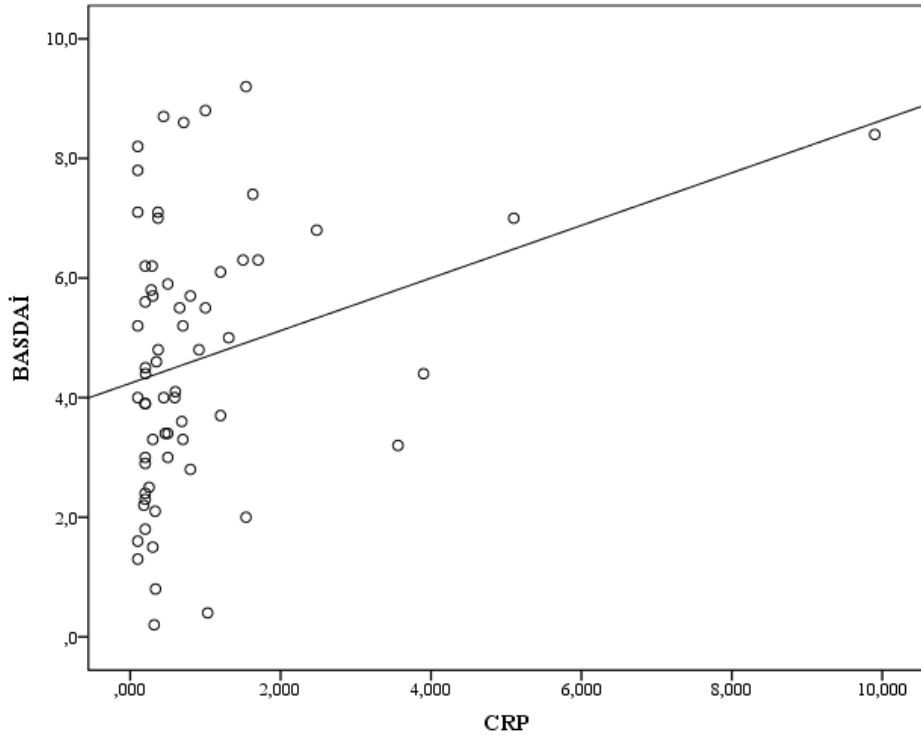
		BASDAI aktivite				BASDAI skoru	
		Aktif (≥ 4)		İnaktif (< 4)		p*	Ort $\pm$ SS
		Sayı	%	Sayı	%		
Sigara	Evet	17	63,0	10	37,0	0,618	5,1 $\pm$ 2,5
	Hayır	21	56,8	16	43,2		4,3 $\pm$ 2,0
							0,156

*Kikare analizi, ** Student t testi uygulanmıştır.

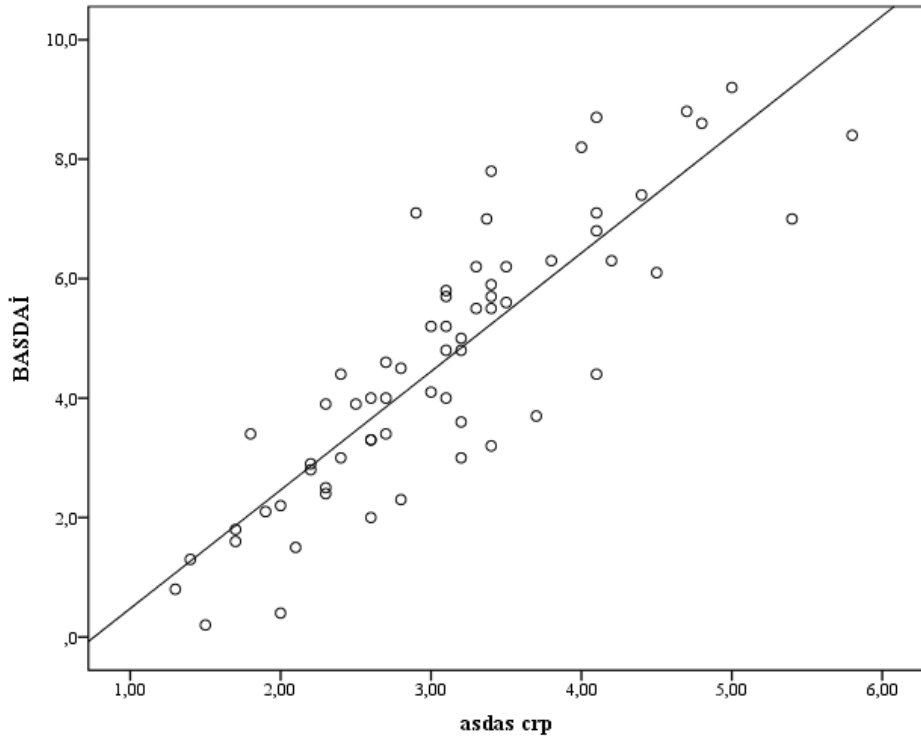
BASDAI skoru ile CRP, ASDAS-CRP, trombosit, PLR, SII, RDW ve PIID değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 17, Şekil 1-7).

Tablo 17. *BASDAI skorunun korelasyonu*

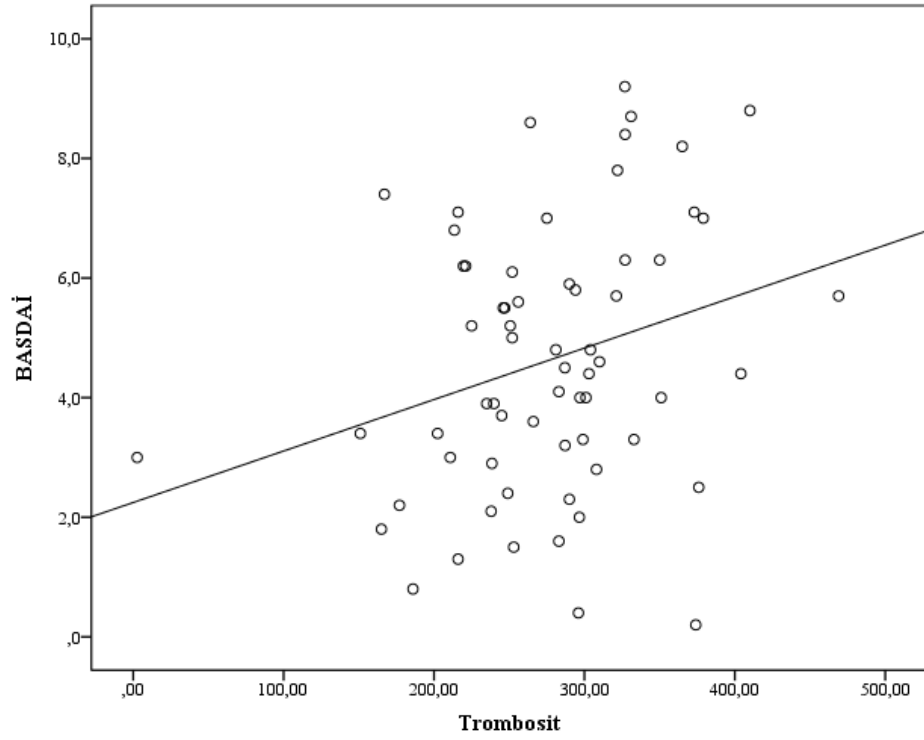
	BASDAI	
	r	p
Yaş	-,038	,767
BMI	,008	,952
Hastalık süresi	-,041	,749
CRP (mg/dl)	,290	,020
Sedimentasyon (mm/h)	,146	,249
ASDAS-CRP	,860	,000
Nötrofil	,198	,117
Trombosit	,279	,026
Monosit	-,093	,463
Lenfosit	-,198	,118
NLR	,124	,327
PLR	,385	,002
MLR	,046	,720
SII	,443	,000
MPV	,021	,867
RDW	,356	,004
PIID	,321	,010
Üre (mg/dl)	-,072	,574
Kreatinin (mg/dl)	-,104	,415
ALT (U/L)	,117	,356
AST (U/L)	,010	,935
Hgb (g/dl)	-,243	,053



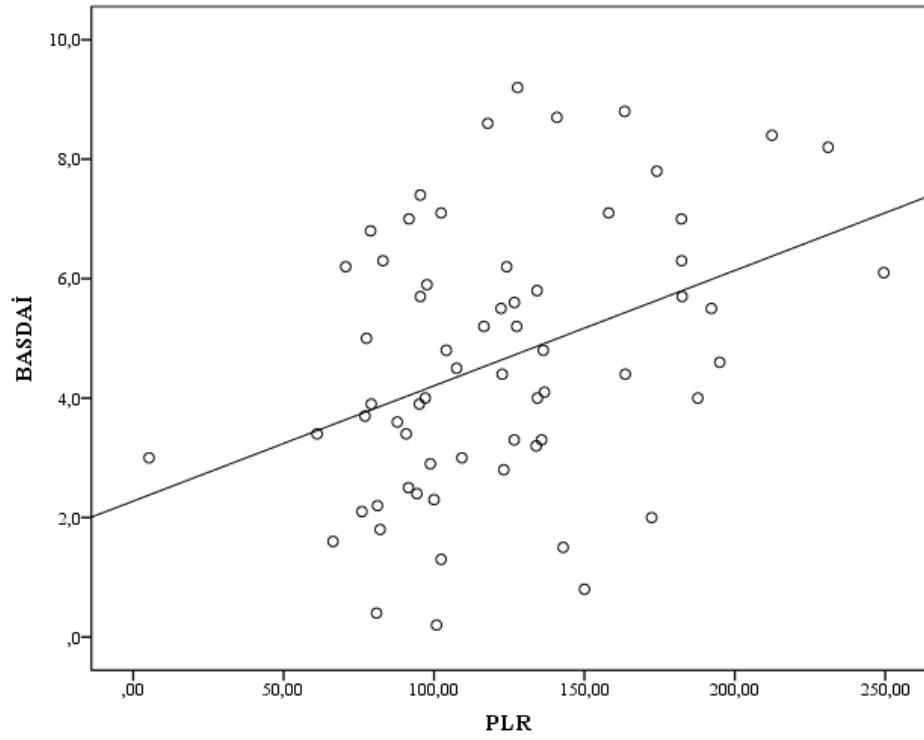
Şekil 1. BASDAI ile CRP korelasyonu



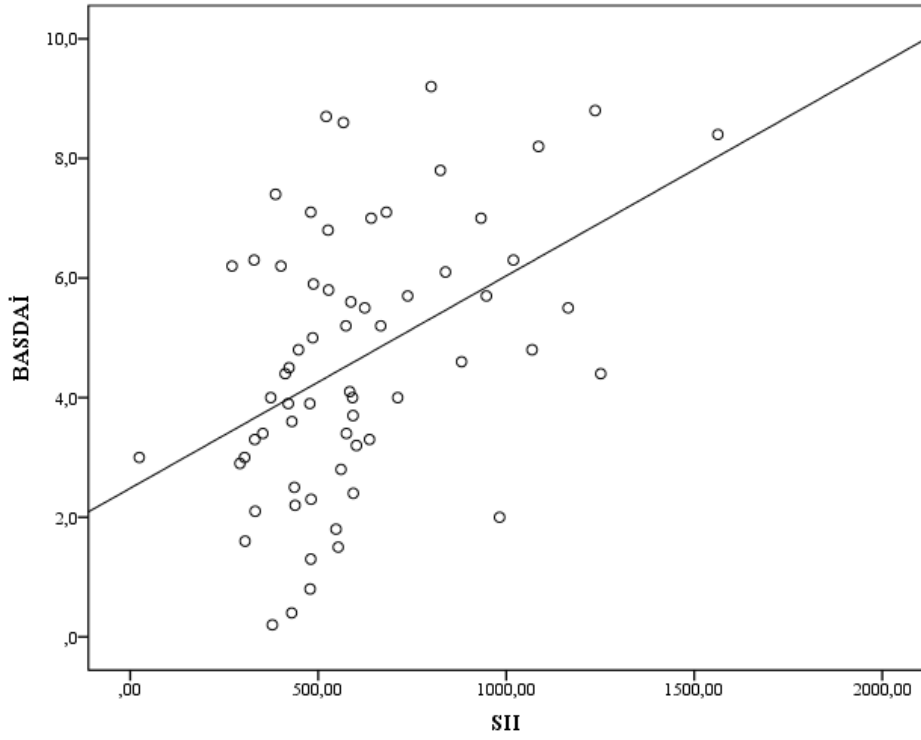
Şekil 2. BASDAI ile ASDAS- CRP korelasyonu



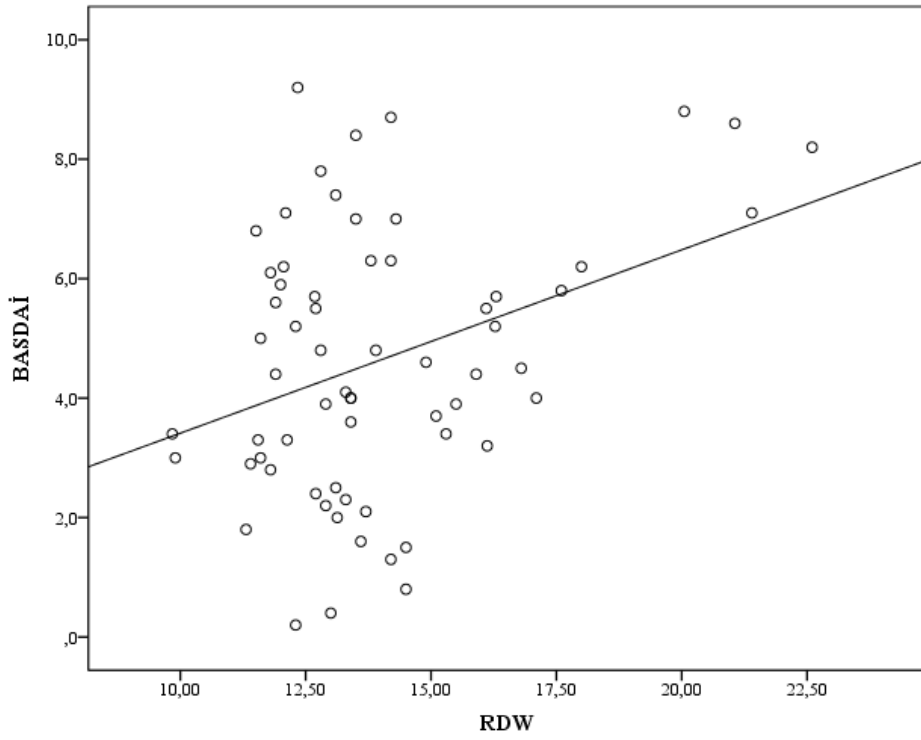
Şekil 3. BASDAI ile trombosit korelasyonu



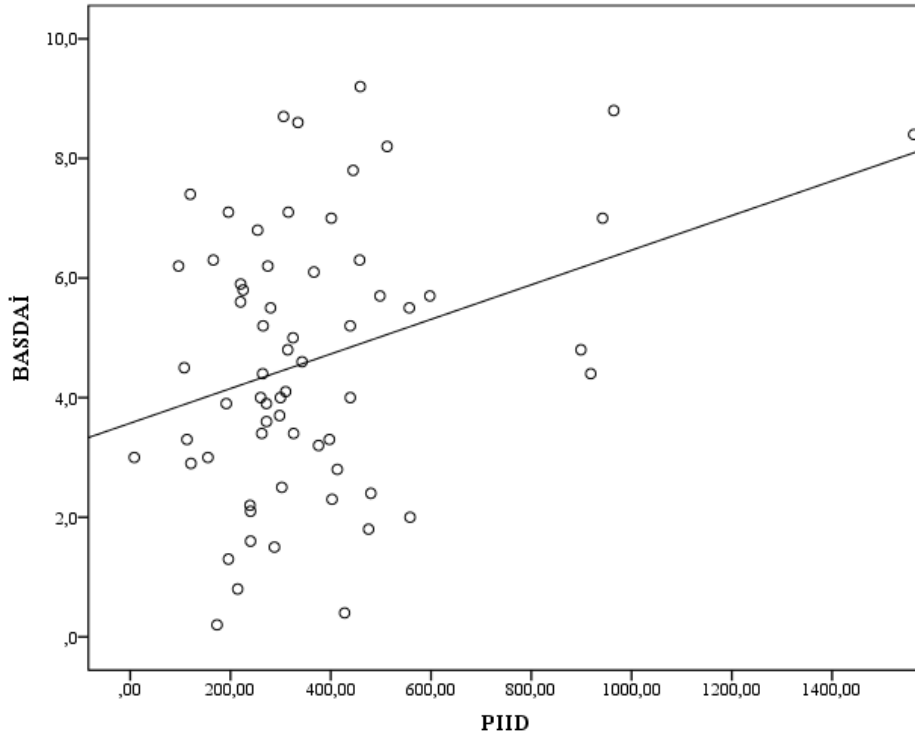
Şekil 4. BASDAI ile PLR korelasyonu



Şekil 5. BASDAI ile SII korelasyonu



Şekil 6. BASDAI ile RDW korelasyonu



Şekil 7. BASDAI ile PIID korelasyonu

Yapılan lineer regresyon analizine göre; BASDAI skorunu CRP ($\beta=-0,508$, $p=0,001$) ve ASDAS-CRP ($\beta=2,298$, $p<0,001$) yordamaktadır (Tablo 18).

Tablo 18. BASDAI skorunun yordayıcıları

	β	SE	Standart β		t	p
BASDAI skoru ($R^2=0,804$; $F=37,998$; $p<0,001$)						
CRP	-,508	,152	-,334		-3,339	,001
ASDAS-CRP	2,298	,177	,995		12,980	,000
Trombosit	,001	,002	,029		,395	,694
PLR	-,001	,005	-,017		-,163	,871
SII	,001	,001	,122		,664	,509
RDW	,066	,055	,076		1,201	,235
PIID	,000	,002	-,047		-,281	,780

BASDAI açısından aktif olanların ASDAS-CRP ($p<0,001$), trombosit ($p=0,005$), PLR ($p<0,001$), SII ($p=0,001$) ve PIID ($p=0,047$) değeri inaktif olanların değerinden anlamlı şekilde yüksek; Hgb değeri ($p=0,010$) ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. BASDAI aktiviteleri arasında yaş, BMI, hastalık süresi, CRP, sedimentasyon, nötrofil,

monosit, lenfosit, NLR, MLR, MPV, RDW, üre, kreatinin, ALT ve AST açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların çeşitli ölçümsel parametrelerinin BASDAI aktivitesine göre karşılaştırılması

	Aktif (≥ 4)	İnaktif (<4)	p^*
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş	36,1 $\pm$ 6,8	37,7 $\pm$ 8,7	0,366
BMI	27,1 $\pm$ 5,0	26,4 $\pm$ 4,2	0,565**
Hastalık süresi	8,6 $\pm$ 8,0	11,4 $\pm$ 8,3	0,198
CRP	1,1 $\pm$ 1,8	,6 $\pm$,7	0,082
Sedimentasyon (mm/h)	13,7 $\pm$ 9,5	12,0 $\pm$ 12,6	0,162
ASDAS-CRP	3,6 $\pm$,8	2,3 $\pm$,6	<0,001
Nötrofil	5,1 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,2	0,722
Trombosit	297,7 $\pm$ 62,5	246,8 $\pm$ 76,3	0,005**
Monosit	,6 $\pm$,2	6 $\pm$,2	0,382**
Lenfosit	2,3 $\pm$,6	2,5 $\pm$,8	0,179**
NLR	2,3 $\pm$,8	2,2 $\pm$ 1,6	0,108
PLR	138,0 $\pm$ 44,5	98,6 $\pm$ 33,4	<0,001**
MLR	,3 $\pm$,1	,3 $\pm$,1	0,940
SII	701,3 $\pm$ 298,1	462,8 $\pm$ 170,0	0,001
MPV	10,3 $\pm$ 1,7	9,7 $\pm$ 2,1	0,176
RDW	14,6 $\pm$ 2,9	13,0 $\pm$ 1,6	0,059
PIID	419,8 $\pm$ 293,0	286,2 $\pm$ 128,6	0,047
Üre (mg/dl)	28,2 $\pm$ 8,6	31,8 $\pm$ 7,5	0,081**
Kreatinin (mg/dl)	,7 $\pm$,1	,8 $\pm$,1	0,084**
ALT (U/L)	19,1 $\pm$ 9,8	18,4 $\pm$ 7,4	0,651
AST (U/L)	17,9 $\pm$ 5,1	18,0 $\pm$ 4,5	0,815
Hgb (g/dl)	13,5 $\pm$ 1,8	14,7 $\pm$ 1,6	0,010**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

Cinsiyetler arasında PIID skoru açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,149)(Tablo 20).

Tablo 20. Cinsiyete göre PIID skorunun karşılaştırılması

		Ort±SS	p*
Cinsiyet	Kadın	331,0±230,8	0,149
	Erkek	383,7±257,0	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Sigara kullanma durumu arasında PIID skoru açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,946)(Tablo 21).

Tablo 21. Sigara kullanma durumuna göre PIID skorunun karşılaştırılması

		Ort±SS	p*
Sigara	Evet	394,9±309,2	0,946
	Hayır	344,1±193,0	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

PIID ile CRP, sedimentasyon, ASDAS-CRP, nötrofil, trombosit, monosit, NLR, PLR, MLR ve SII arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 22).

Tablo 22. PIID değerinin korelasyonu

	PIID	
	r	p
Yaş	-,094	,460
BMI	,197	,119
Hastalık süresi	,148	,243
CRP	,425	,000
Sedimentasyon (mm/h)	,276	,027
ASDAS-CRP	,284	,023
Nötrofil	,594	,000
Trombosit	,523	,000
Monosit	,637	,000
Lenfosit	-,091	,476
NLR	,530	,000
PLR	,477	,000
MLR	,630	,000
SII	,836	,000

MPV	-,201	,112
RDW	,132	,298
Üre (mg/dl)	,098	,439
Kreatinin (mg/dl)	,077	,547
ALT (U/L)	,035	,782
AST (U/L)	-,069	,586
Hgb (g/dl)	-,136	,285

BASDAI skoru aktif olanların %63,2'sinin ASDAS-CRP aktivitesi yüksek iken %36,8'inin ise çok yüksektir. BASDAI aktif olanların ASDAS-CRP açısından çok yüksek aktif olma oranı (%36,8) BASDAI inaktif olanların oranından (%3,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 23).

Tablo 23. BASDAI aktivitesine göre ASDAS-CRP aktivitesinin karşılaştırılması

		BASDAI aktivite				p*
		Aktif (≥4)		İnaktif (<4)		
		Sayı	%	Sayı	%	
ASDAS-CRP	Düşük hastalık aktivitesi (≤1,3 ASDAS-CRP <2,1)	0	,0	9	34,6	<0,001
	Yüksek hastalık aktivitesi (≤2,1 ASDAS-CRP ≤3,5)	24	63,2	16	61,5	
	Çok yüksek hastalık aktivitesi (ASDAS-CRP >3,5)	14	36,8	1	3,8	

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, genellikle genç yaşlarda izlenen enflamatuar bir hastalıktır. Özellikle genç nüfusta ağrı, iş gücü kaybı ve fonksiyonel kayıplara neden olur. Hastalığın takibi sürecinde CRP, ESH rutin bir şekilde kullanılmakla beraber hastalık aktivitesini spesifik olarak gösteren standart bir gösterge bulunmamaktadır. Bu göstergeler enflamatuar aktiviteyi kısa süreli göstermektedir ve diğer akut enflamatuar hastalıklarda da yükselbilmesi sebebiyle, ayırım yapmanın zor olması şeklinde sınırlamaları bulunmaktadır (1). Bu da tedavi kararı almakta ve sürdürmekte birçok zorluğa neden olmaktadır. AS hastalarının progresyonun öngörülebilirliği, ilaç tedavi etkinliğinin takibi ve nihayetinde hastalığın etkin yönetiminde AS hastalık aktivitesini ön gören etkili belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada günümüzde bu amaçla sıklıkla kullanılan BASDAI'nin Pan-İmmune-inflamasyon değeri ile (PIID) karşılaştırılarak PIID'nin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesindeki rolünün incelenmesi amaçlanmaktadır.

Epidemiyolojik verilere bakıldığında genel popülasyonda erkeklerin AS insidansı kadınların AS insidansına kıyasla 2-3 kat daha fazladır. Fakat son yapılan çalışmalarda cinsiyetler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (106). Bizim çalışmamızda erkek sayısı kadın sayısından daha fazladır. Swinnen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aksiyel spondiloartritli kadın hastaların BASDAI skorları, aksiyel spondiloartritli erkek hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (107). Webers ile arkadaşlarının yaptığı araştırmada da benzer şekilde AS hastası kadınların BASDAI skorları, AS'li erkek hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek şekilde bulunmuştur (108). Roussou ile arkadaşları, Ibn Yacoub ile arkadaşları ve Tournadre ile arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da benzer şekilde cinsiyetler açısından BASDAI skorları açısından anlamlı fark bulunmuştur ve kadınlarda skor daha yüksektir (109-111). Çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyetler arasında BASDAI skoru açısından anlamlı bir fark bulamadık.

Reed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hala sigara içenlerin BASDAI skorları hiç sigara içmeyenlere ve eski sigara içicilerine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (112). Sakellariou ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da mevcut sigara kullanımı sorusuna Evet diyenlerin BASDAI skoru, Hayır diyenlere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, hiç sigara kullanmadım sorusuna Evet diyenler ile Hayır diyenler arasında BASDAI skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (113). Matthey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hala sigara içenler, geçmişte sigara içenler ve hiç inmeyenler arasında

BASDAI skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (114). Chung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da şekilde sigara içenler ile içmeyenler arasında BASDAI skoru açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (115). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sigara içenler ile içmeyenler arasında BASDAI skoru açısından anlamlı bir fark bulamadık. Sigaranın fonksiyonel durum ile hastalık aktivitesine olan etkisine bakılan bir araştırmada, ortalama hastalık süresi 20 sene ve üzerinde bulunan AS'li hastalarda sigara kullanımının klinik tablo ile fonksiyonelliği kötüleştirdiği bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda hastalık süresi ortalaması 10 seneden az olduğundan dolayı uzun dönem takiplerde sigara kullanımı hastalık süresi artışı ile birlikte BASDAI skoru açısından fark yaratabilir.

BASDAI, AS'nin major semptomlarıyla alakalı 6 sorudan meydana gelen bir hastalık aktivite indeksidir (117). Aktif hastalık sırasında ESH ile CRP düzeyleri yükselebilir, ancak bazı zamanlarda bunlar yükselmeden de aktif hastalık durumu olabilir (118). Karkosz ile arkadaşları, yaptıkları araştırmada hastalık aktivitesi yüksek olarak bulunanlarda, hastalık aktivitesi düşük olarak bulunanlara kıyasla CRP ile ESH düzeylerini daha yüksek olarak tespit etmişlerdir (119). Sezgin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ESH ve CRP düzeyi ile BASDAI skorunu korele bulmuşlardır (7). Mercan ve arkadaşları, ESH ve CRP düzeyleri ile BASDAI skoru arasında bir ilişki bulmamışlardır (120). Pamukçu ile arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sedimantasyon değeriyle BASDAI arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır (121) ancak bizim çalışmamızda BASDAI'ye göre aktif ve inaktif olan hastalar arasında sedimantasyon açısından anlamlı fark bulamadık. Ayrıca çalışmamızda AS'li vakalarda CRP değeri ile BASDAI skoru arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon vardı, ancak Basdai skoru ile sedimantasyon düzeyi arasında bir korelasyon yoktur.

Obezite veya aşırı kilolu olmanın hastalık aktivitesini birçok etkileme mekanizması vardır. Öncelikle yağ doku çeşitli İnflamatuarmediyatörler sentezler; bu sayede AxSpA hastalarındaki proİnflamatuarsüreci başlatır veya kötüleştirir. Ayrıca aşırı yük taşıma, gövde ile alt ekstremita kas kitlesinin azalması ve kan akışının düzensiz olması eklemlerdeki ağırları artırabilir. Sonuçta obez hastalarda abdominal aort ile lumbal arterlerin ateroskleroza hızlanır; lomber bölgede bulunan yapıların kan akışındaki kesintiler meydana gelir, bu durum ise yapısal bozukluklar ile bel ağrısına neden olur (122). Literatürde AS'li hastalarda BMI'nin yüksek olmasının, hastalığın yüksek aktivitesinin yüksekliği ile alakalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Liew ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda yüksek BMİ ile BASDAI skoru arasında ilişki olduğunu bildirdiler (123, 124). Çalışmamızda BMİ değeri ile BASDAI skoru arasında korelasyon tespit etmedik.

Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BASDAI ≥ 4 olan hastaların hastalık süresi, BASDAI < 4 olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (125). Jiang ve arkadaşlarının da yapmış olduğu çalışmada hastalık süresi BASDAI skoru arasında bir korelasyon saptanmıştır (126). Çalışmamızda hastalık süresi ile BASDAI skoru arasında bir korelasyon bulamadık. Çalışmamızdaki katılımcıların ortalama hastalık sürelerinin kısa olması buna neden olmuş olabilir.

ASDAS-CRP ve BASDAI hastalık aktivitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan araçlardır. Coşkun'un yapmış olduğu çalışmada BASDAI skoru ile ASDAS-CRP arasında bir korelasyon olduğu görülmüştür (127). Aynı şekilde İnan'ın da yaptığı araştırmada da benzer şekilde ASDAS-CRP ile BASDAI skoru arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (128). Yine Kwan ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da BASDAI skoru ile ASDAS-CRP arasında güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (129). Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da ASDAS-CRP ile BASDAI skoru arasında bir korelasyon olduğu saptadık. Aynı zamanda bizim çalışmamızda BASDAI aktif olan grubun ASDAS-CRP açısından çok yükseklik aktivitesine sahip olma oranı, BASDAI inaktif olanların oranından anlamlı şekilde yüksek bulduk. ASDAS-CRP'nin hastalık aktivitesini ölçmede BASDAI skoru kadar etkili olduğu söylenebilir.

Al Osami ile arkadaşları yaptıkları çalışmada BASDAI'ye göre aktif ile inaktif hastalar arasında NLR ile PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamışlar; fakat sağlıklı kontrol grubu ile ankilozan spondilit hastaları arasında NLR ve PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (130). Bozan ile arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, BASDAI skoruna bakıldığında, aktif ile inaktif gruplarda PLR değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (118). Korkosz ile arkadaşlarının araştırmasında hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda, hastalık aktivitesi düşük olan hastalara kıyasla ESH ile CRP değerlerini daha yüksek bulmuşlardır (119). Sezgin ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BASDAI skoruna bakıldığında aktif ile inaktif vaka grubunda MPV değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca MPV değeri ile BASDAI skoru arasında bir ilişki de saptamamışlardır (7). Bozan ile arkadaşları ve Mercan

ile arkadaşları yaptıkları çalışmada BASDAI ve NLR arasında korelasyon bulmamışlardır (118, 120). Ataş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif Behçet hastalığı olan grubun NLR düzeyi anlamlı derecede yüksekti. Aktif Behçet hastalığı ve sağlıklı kontrol grupları arasında PLR açısından fark bulunmazken, aktif Behçet hastalığı grubundaki PLR, inaktif Behçet hastalığı grubundakinden daha yüksekti (131). Çalışmamızda BASDAI'ye göre aktif ile inaktif olan hastalar arasında ASDAS-CRP, trombosit, PLR, SII, PIID ve hemoglobin açısından anlamlı fark bulduk; fakat diğer değerler açısından anlamlı fark yoktu.

Liu ile arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, AS hastalarının sağlıklı kişilerle kıyaslanmasında, NLR, MLR ve PLR düzeylerinin daha yüksek tespit edildiği belirtilmiştir (132). Benzer olarak, Zeng ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla NLR, MLR ve PLR düzeyleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (133). Genel olarak literatüre bakıldığında NLR, MLR ve PLR düzeyleri çoğunlukla inflamasyonla alakalı durumlarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda BASDAI skoru açısından aktif grup ve inaktif gruba baktığımızda, iki grup arasında NLR ve MLR açısından anlamlı fark bulamadık ancak PLR açısından anlamlı bir fark vardı ve aktif grubun PLR düzeyini daha yüksek bulduk.

NLR, MLR, PLR düzeyleriyle, hastalık aktivite indeksleri ile inflamasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında; Zheng ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP, NLR, MLR, PLR ve sedimentasyon arasında pozitif bir korelasyon saptanırken BASDAI hastalık aktivite indeksiyle karşılaştırdığında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (133). Bozan ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS hastalarında BASDAI, PLR ve MLR arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (118). Enginar ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada PLR ile NLR'nin ESR, CRP ve aynı zamanda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (134). Pamukçu ile arkadaşlarının yaptığı çalışmada da BASDAI ile CRP ve NLR arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu bildirdiler (121).

Bizim çalışmamızda; BASDAI skoru ile NLR ve MLR değeri ile arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik; ancak BASDAI skoru ile PLR değeri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon vardı.

Sonuçta NLR, MLR, PLR değerleriyle, AS hastalık aktivite indeksleri ile inflamasyon arasındaki ilişki ile alakalı çalışmalarda bir fikir birliğine varılmamıştır. Hastalık aktivitesini tespit edilmede prediktif yeni metotlar oluşturulması gerekmektedir.

Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BASDAI skoru ile SII arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (135). Farklı olarak Aykut'un yaptığı çalışmada SII değeri ile BASDAI skoru arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (136). Biz çalışmamızda BASDAI skoru ile SII arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğunu tespit ettik.

PIID ile ilgili birçok alanda yeni araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. 2020 yılında Fuca ile arkadaşlarının yaptığı ve metastatik kolorektal kanser tanısı olan 438 hastayla beraber yapılan retrospektif bir araştırmada, PIID'ın prognostik etkisi incelenmiş ve yüksek PIID'ın olumsuz progresyon, sağkalım ve genel sağkalım ile alakalı olduğunu bildirdiler (105). 2021 yılında Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PIID düzeyi düşük olarak tespit edilen, neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında daha uzun bir sağkalım süresi ve daha uzun hastalısız bir sağkalım süresi tespit edildiğini bildirdiler (137). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ANCA ilişkili vaskülit hastası olan 219 kişide, tanı sırasında 1011,3'ten fazla PIID değeri olan hastalarda sağkalım süresinin anlamlı düzeyde daha az olduğunu bildirdiler (12). Biyolojik ajan ve immünoterapiyle tedavi olan 228 metastatik melanomlu hastanın incelendiği başka bir araştırmada da yüksek PIID'ın daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile alakalı olmasının yanı sıra; immünoterapi ile hedefe yönelik tedavi direnciyle alakalı olduğu tespit edilmiştir (10). Şahin ile arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ileri lokal evre meme kanseri sebebiyle neoadjuvan kemoterapi alan hastaların retrospektif değerlendirmesinde düşük PIID'ın patolojik tam cevapla ilişkili olduğunu bildirdiler (137).

Literatürde PIID ile ankilozan spondilit arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda PIID ve BASDAI skoru arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğunu saptadık. Benzer şekilde BASDAI açısından aktif grup ve inaktif olan grupların PIID düzeylerine baktığımızda, aktif grubun PIID düzeyinin inaktif gruptan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca PIID ile inflamasyon belirteçleri olan CRP, sedimentasyon, ASDAS-CRP, NLR, PLR, MLR ve SII arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu da bulduk. PIID ile hastalık aktivitesini gösteren göstergeler arasında anlamlı korelasyon olması ve PIID düzeyinin BASDAI aktivitesine göre aktif ve inaktif gruplar açısından anlamlı bir fark yaratması PIID'nin

hastalığın aktivitesini göstermek için kullanılabilir. Buna karşı PIID düzeyine bakıldığında cinsiyet, sigara kullanımı ve HLA-B27 açısından anlamlı bir fark bulamadık.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda cinsiyetler arasında BASDAI aktiflik ve inaktiflik açısından anlamlı bir fark yoktu, benzer şekilde cinsiyetler arasında BASDAI skoru açısından da anlamlı bir fark tespit edemedik. Sigara içme durumuna bakıldığında da BASDAI aktiflik ile inaktiflik açısından anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik ve benzer şekilde BASDAI skoru açısından anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik. HLA-B27 bakılan ve bakılmayan grupta BASDAI aktiflik ve inaktifliği açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu. HLA-B27 pozitif ve negatif gruplar arasında da BASDAI skoru ve aktifliği açısından anlamlı bir fark bulamadık.

Yaptığımız çalışmada BASDAI skoru ile CRP, ASDAS-CRP, trombosit, PLR ve RDW arasında korelasyon olduğunu tespit ettik. Benzer şekilde BASDAI skoru ile inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilen SII ve PIID arasında da korelasyon olduğunu bulduk. BASDAI aktif ve inaktif gruplarında PIID düzeyine baktığımızda, aktif grubun PIID düzeyinin inaktif gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca PIID ile CRP, sedimentasyon, ASDAS-CRP, nötrofil, trombosit, monosit, NLR, PLR, MLR ve SII arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğunu bulduk. Çalışmamızda PIID ile inflamasyonda gösterge olarak kullanılan bu parametreler arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu tespit ettik.

Literatürde AS hastalığı ile PIID arasındaki ilişkiyi gösterecek çalışmaya rastlamadık. Ancak çalışmamızda PIID'nin AS'de kullanılan diğer parametreler ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Bu elde ettiğimiz sonuçların AS hastalarında PIID'nin hastalık aktivitesini göstereceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(10):1218-27.
2. Arasıl T. Ankilozan spondilit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000. p. 1577-91.
3. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine*. 2001;68(6):557-63.
4. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. *Rheumatology*. 2003;2:114-55.
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
6. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
7. Sezgin M, Tecer D, Kanık A, Kekik FS, Yeşildal E, Akaslan E, et al. Serum RDW and MPV in Ankylosing Spondylitis: Can they show the disease activity? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(1):1-10.
8. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
9. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(3):776-81.
10. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The pan-immune-inflammation value in patients with metastatic melanoma receiving first-line therapy. *Target Oncol*. 2021;16(4):529-36.
11. Murat B, Murat S, Ozgeyik M, Bilgin M. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(1):e13872.
12. Lee LE, Ahn SS, Pyo JY, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Pan-immune-inflammation value at diagnosis independently predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;129(Suppl):88-93.
13. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World Journal of Orthopedics*. 2011;2(12):107.
14. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
15. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
16. Khan MA. Ankylosing Spondylitis. *Primer on Rheumatic Diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. p. 189-93.
17. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Z Rheumatol*. 1977;36(9-10):294-8.
18. Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1823-8.

19. Fallahi S, Mahmoudi M, Nicknam MH, Gharibdoost F, Farhadi E, Saei A, et al. Effect of HLA-B* 27 and its subtypes on clinical manifestations and severity of ankylosing spondylitis in Iranian patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2013;321-30.
20. Hermann E, zum Büschenfelde KHM, Fleischer B, Yu DTY. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 1993;342(8872):646-50.
21. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
22. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):198-209.
23. Chang S-C, Momburg F, Bhutani N, Goldberg AL. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a "molecular ruler" mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(47):17107-12.
24. York IA, Chang S-C, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8–9 residues. *Nat Immunol*. 2002;3(12):1177-84.
25. Adamopoulos IE, Tessmer M, Chao C-C, Adda S, Gorman D, Petro M, et al. IL-23 is critical for induction of arthritis, osteoclast formation, and maintenance of bone mass. *The Journal of Immunology*. 2011;187(2):951-9.
26. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(4):955-65.
27. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(3):717-27.
28. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-98.
29. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2002-8.
30. Baeten D. Etiology, pathogenesis, and pathophysiology of ankylosing spondylitis. *Rheumatology: Elsevier*; 2015. p. 951-5.
31. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Physiotherapy and rehabilitation in ankylosing spondylitis: is it still the mainstay of management in the era of biologics? *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8(5):579.
32. Monnet D, Kadi A, Izac B, Lebrun N, Letourneur F, Zinovieva E, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):885-90.
33. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2012:67-74.
34. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. *Rheumatology Mosby, Philadelphia*. 2003:1205-10.
35. Reveille JD. Spondyloarthropathies. *Rheumatology*. 2011:1099-204.
36. Jh K. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis*. 1962;13:291-2.
37. Bennett PH, editor *Population studies of the rheumatic disease* 1968: Excerpta Medica.
38. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-9.

39. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8.
40. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51.
41. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Leeds Spondyloarthropathy Group. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):765-7.
42. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1415-23.
43. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-74.
44. Maillfert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001;12:605-9.
45. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
46. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Oxford University Press; 2009.
47. Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis.* 1969;28(6):584.
48. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1972;31(1):1.
49. Gran JT, Husby G, editors. The epidemiology of ankylosing spondylitis 1993: Elsevier.
50. Turgay M. Romatolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kitabı; 2014. ;28–37 p.
51. Coşkun BN, Öksüz MF, Ermurat S, Tufan AN, Oruçoglu N, Doğan A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *European journal of rheumatology.* 2014;1(3):101.
52. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34(4):423-6.
53. Aşkin A. Ankilozan spondilit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal.* 2016;41(3):479-84.
54. Tanrikulu S, Pehlevan HS, Abanonu GB, Özgür Y, Demirbaş ZE, Tayci İ, et al. ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANEMİ SIKLIĞI VE TNF- α İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN ANEMİ ÜZERİNE ETKİSİ. HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ.104.
55. Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early-and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1374-84.
56. Paquin JD, Rest MVD, Marie PJ, Mort JS, Pidoux I, Robin Poole A, et al. Biochemical and morphologic studies of cartilage from the adult human sacroiliac joint. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1983;26(7):887-95.
57. Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Kelley's textbook of rheumatology. 2005.
58. Geijer M, Gadeholt Göthlin G, Göthlin JH. The validity of the New York radiological grading criteria in diagnosing sacroiliitis by computed tomography. *Acta Radiol.* 2009;50(6):664-73.
59. Oostveen JCM, van de Laar MAFJ, editors. Magnetic resonance imaging in rheumatic disorders of the spine and sacroiliac joints 2000: Elsevier.
60. Murphey MD, Wetzel LH, Bramble JM, Levine E, Simpson KM, Lindsley HB. Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology.* 1991;180(1):239-44.
61. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1998;24(4):697-735.

62. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(7):1039-45.
63. Bollow M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, König H, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194(2):529-36.
64. Bollow M, Braun J, Biedermann T, Mutze S, Paris S, Schauer-Petrowskaja C, et al. Use of contrast-enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. *Skeletal Radiol*. 1998;27:606-16.
65. Recht MP, Resnick D. MR imaging of articular cartilage: current status and future directions. *AJR American journal of roentgenology*. 1994;163(2):283-90.
66. Bellussi A, Rizzi EB, Schininà V, De Santis A, Bibbolino C. STIR sequence in infectious sacroiliitis in three patients. *Clin Imaging*. 2002;26(3):212-5.
67. Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenberry EJ, Chantelois AE, editors. *Comparison of bone scan, computed tomography, and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis* 1993: Elsevier.
68. Rudwaleit M, Jurik A-G, Hermann KA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7.
69. Docherty P, Mitchell MJ, MacMillan L, Mosher D, Barnes DC, Hanly JG. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(3):393-401.
70. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients—baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):1-11.
71. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2000;19:51-7.
72. Braun J, Van Der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2002;16(4):573-604.
73. Landewé R, van Tubergen A. Clinical tools to assess and monitor spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:1-7.
74. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.
75. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(8):2622-32.
76. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2263-70.
77. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20-6.
78. Arasıl T. *Ankilozan spondilit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2016. p. 1833-52.
79. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2007;74(4):346-52.

80. Wanders A, Heijde Dvd, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65.
81. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2012;51(8):1388-96.
82. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11).
83. Göğüş F. Biyolojik tedaviler. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2016. p. 639-56.
84. Wei JCC, Baeten D, Sieper J, Deodhar A, Bhosekar V, Martin R, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(5):589-96.
85. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71(2):258-70.
86. Sözü S. Seronegatif Spondiloartropatili Hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları. *Immunoloji Romatoloji.* 2004;4(1):72-6.
87. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34.
88. Braun Jv, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
89. Hall JE. Unit VI: Blood cells, immunity, and blood coagulation. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 2016:447-76.
90. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hematopoietic and lymphoid systems. *Robbins basic pathology 9th ed Philadelphia: Elsevier.* 2013:407-58.
91. Kucuk A, Uslu A, Ugan Y, Bagcaci S, Karahan A, Akannut A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is involved in the severity of ankylosing spondylitis. *BRATISLAVA MEDICAL JOURNAL-BRATISLAVSKE LEKARSKE LISTY.* 2015;116(12).
92. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181-4.
93. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5(1):1-6.
94. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *BioMed research international.* 2013;2013.
95. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(8):524-30.
96. Kato S, Abe T, Lindholm B, Maruyama S. Neutrophil/lymphocyte ratio: A promising prognostic marker in patients with chronic kidney disease. *Inflamm Cell Signal.* 2015;2(1):132-7.
97. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clin Rheumatol.* 2019;38:701-7.
98. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105:606-13.

99. Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Liu Z, Tan X, et al. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodialysis International*. 2018;22(1):82-92.
100. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS*. 2017;125(10):863-71.
101. Yayla ME, İlgen U, Okatan İE, UsluYurteri E, Torgutalp M, Keleşoğlu Dinçer AB, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2020;39:77-83.
102. Sun Y, Li W, Li A-J, Su H, Yue J, Yu J. Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3153.
103. Ustundag Y, Huysal K, Gecgel SK, Unal D. Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem*. 2018;1(1):24-8.
104. Satis S. New inflammatory marker associated with disease activity in rheumatoid arthritis: the systemic immune-inflammation index. *Current Health Sciences Journal*. 2021;47(4):553.
105. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020;123(3):403-9.
106. Kurtoğlu EL, GÜLbay G, Yeşilada E, Tekedereli İ. Ankilozan spondilit düşünülen olgularda hla-b* 27 ve cyp2d6* 4 allellerinin sıklığı. *Annals of Health Sciences Research*. 2016;5(2):1-4.
107. Swinnen TW, Westhovens R, Dankaerts W, de Vlam K. Widespread pain in axial spondyloarthritis: clinical importance and gender differences. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1-11.
108. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewe R, van der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology*. 2016;55(3):419-28.
109. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1482-9.
110. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:293-7.
111. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:121-7.
112. Reed MD, Dharmage S, Boers A, Martin BJ, Buchanan RR, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an Australian experience. *Intern Med J*. 2008;38(5):321-7.
113. Sakellariou GT, Anastasilakis AD, Kenanidis E, Potoupnis M, Tsiridis E, Savvidis M, et al. The effect of smoking on clinical and radiographic variables, and acute phase reactants in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2015;35:2109-14.
114. Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(12):2608-15.
115. Chung HY, Machado P, van Der Heijde D, d'Agostino M-A, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):809-16.
116. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(2):316-20.
117. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS), ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQoL),

bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), bath ankylosing spondylitis global score (BAS-G), bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), dougados functional index (DFI), and health assessment questionnaire for the spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S47-S58.

118. Bozan N, Alpaycı M, Aslan M, Cankaya H, Kiroglu AF, Turan M, et al. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3663-72.

119. Korkosz M, Gąsowski J, Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Jeka S, Kucharska E, et al. High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:1-5.

120. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):597-601.

121. Pamukcu M, Duran TI. Could C-reactive protein/Albumin Ratio be an indicator of activation in Axial Spondyloarthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;30(5):537-41.

122. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Ramonda R. Do obesity and overweight influence disease activity measures in axial spondyloarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(12):1815-25.

123. Liew JW, Huang IJ, Loudon DN, Singh N, Gensler LS. Association of body mass index on disease activity in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open*. 2020;6(1):e001225.

124. Liew JW, Gianfrancesco MA, Heckbert SR, Gensler LS. Relationship Between Body Mass Index, Disease Activity, and Exercise in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(8):1287-93.

125. Çağlar NS, Burnaz Ö, Akın T, Özgönenel L, Çetin E, Aytekin E, et al. Ankilozan Spondilitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler Ve Medikal Tedaviler. 2011.

126. Jiang Y, Yang M, Wu H, Song H, Zhan F, Liu S, et al. The relationship between disease activity measured by the BASDAI and psychological status, stressful life events, and sleep quality in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:503-10.

127. Coşkun H. ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KARDİYAK TUTULUM İLE HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYON, GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ, KULLANILAN MEDİKAL TEDAVİLER VE DEMOGRAFİK VERİLER ARASINDAKİ KORELASYON. İstanbul: SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ; 2022.

128. İnan Ö. Aksiyal spondiloartropatide klinik hastalık aktivitesi ile sakroiliak MRG bulguları arasındaki korelasyon.

129. Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, Fong W, Lim KK, Koh HL, et al. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2206-12.

130. Al-Osami MH, Awadh NI, Khalid KB, Awadh AI. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with Ankylosing spondylitis: a case-control study. *Advances in Rheumatology*. 2020;60.

131. Ataş N, Babaoğlu H, Demirel E, Çelik B, Bilici Salman R, Satış H, et al. Use of prognostic nutritional index in the evaluation of disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(3):99-104.

132. Liu M, Huang Y, Huang Z, Zhong Z, Deng W, Huang Z, et al. The role of fibrinogen to albumin ratio in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity. *Clin Chim Acta*. 2020;505:136-40.

133. Zhong Z, Huang Y, Liu Y, Chen J, Liu M, Huang Q, et al. Correlation between C-reactive protein to albumin ratio and disease activity in patients with axial spondyloarthritis. *Dis Markers*. 2021;2021.
134. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. *CLINICAL STUDY*. 2019;586:592.
135. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9):e23964.
136. AYKUT A. ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ TAKİBİNDE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN KULLANILABİLİRLİĞİ. Mersin: MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI; 2022.
137. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-8.



8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
25/10/2022	7	2022/7-3

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Aşkı VURAL'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Ankilozan Spondilit'te Pan İmmün-İnflamasyon Değeri (PIID) ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki" adlı proje için hazırlanmış olan ve 07/10/2022 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili düzeltme belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)
Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)
Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)
Dr. Öğr. Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)
Doç. Dr. İ. Hakan BUCAK
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)
Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Mahmut KOPARAL
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Kasım TURGUT
Üye

(İmza)
Dr. Öğr. Üys. Erman ALTUNIŞIK
Üye

(İmza)
Doç. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

(İmza)
Doç. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

ACELİ GİRİŞİMLER

(İmza)
Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

8.2. İntihal Raporu

ORJİNALLİK RAPORU			
% 12	% 11	% 3	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı		% 6
2	acikerisim.nku.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		% 1
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	I	<% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı		<% 1
5	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı		<% 1
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı		<% 1
7	gevhernesibedergisi.com İnternet Kaynağı		<% 1
8	1pdf.net İnternet Kaynağı		<% 1
9	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı		<% 1