

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
ETANERCEPT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
GÜVENİLİRLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. GÖKHAN KALI
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YÜKSEL ERSOY**

MALATYA 2008

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
ETANERCEPT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE
GÜVENİLİRLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. GÖKHAN KALI
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YÜKSEL ERSOY**

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
II.1-ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	3
II.1.1- Tarihçe.....	4
II.1.2- Epidemiyoloji.....	4
II.1.3- Etiyoloji.....	5
II.1.4- Patogenez.....	6
II.1.5- Tanı kriterleri.....	8
II.1.6- KLİNİK BULGULAR.....	11
II.1.7- FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	17
II.1.8- LABORATUVAR BULGULARI.....	20
II.1.9- RADYOLOJİK BULGULAR.....	20
II.1.10- AYIRICI TANI.....	26
II.1.11. PROGNOZ.....	31
II.1.12. TEDAVİ.....	33
II.1.13. HASTANIN İZLEMİ.....	41
II.2. ANTİ TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR (anti-TNF) α TEDAVİSİ.....	48
III. MATERYAL VE METOD.....	55
IV. BULGULAR.....	65
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73

VI. ÖZET.....	82
VII. SUMMARY.....	83
VIII. KAYNAKLAR.....	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Kalkaneal spur	12
Şekil 2:	Schober testi	18
Şekil 3:	AS'li hastada postür	19
Şekil 4:	Bilateral Evre IV Sakroiliit	22
Şekil 5:	Erken dönem Sakroiliit	22
Şekil 6:	A; Aktive Romanus lezyonları, B; Sindesmofitler, C; Bambu kamışı görünümü	24
Şekil 7:	Anderson Lezyonları	25
Şekil 8:	Hastaların cinsiyet dağılımları	65
Şekil 9:	Hastaların meslek dağılımları	66
Şekil 10:	Hastaların öğrenim durumları	66
Şekil 11:	Hastaların eklem dışı tutulum öyküleri	67
Şekil 12:	Hastaların HLA-B27 ve aile öyküsüne göre dağılımları	67
Şekil 13:	Tedavi öncesi ve sonrası ağrı, GD ve sabah tutukluğunun karşılaştırılması	68
Şekil 14:	BASDAI, BASFI, MAF ve MASES değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	69
Şekil 15:	Tedavi öncesi ve sonrası metroloji indekslerinin karşılaştırılması	70
Şekil 16:	ASQoL ve HAQ-S'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	70
Şekil 17:	Tedavi öncesi ve sonrası ESH ve CRP değerlerinin karşılaştırılması	71
Şekil 18:	Tedavi öncesi ve sonrası ASAS tedaviye yanıt kriterlerini oluşturan parametrelerin karşılaştırılması	72

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Seronegatif spondilartritler	3
Tablo 2:	Bazı Avrupa ülkelerinde AS prevalansları	5
Tablo 3:	Ankilozan spondilit tanı kriterleri	10
Tablo 4:	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) SpA sınıflama kriterleri	11
Tablo 5:	Sakroiliitisin New York ölçütlerine göre derecelendirilmesi	22
Tablo 6:	Sakroiliit yapan nedenler	27
Tablo 7:	Entesopati yapan nedenler	28
Tablo 8:	Ankilozan spondilit ve ilişkili diğer hastalıkların karşılaştırılması.	30
Tablo 9:	Kadın ve erkek AS arasındaki farklılıklar	32
Tablo 10:	AS Tedavi İlkeleri	33
Tablo 11:	ASAS tarafından önerilen AS izlem parametreleri	42
Tablo 12:	BAS-G (Bath Ankilozan Spondilit Global İndeksi)	43
Tablo 13:	Bath Radyoloji İndeksi (BASRI)	46
Tablo 14:	AS'de anti-TNF α tedavi endikasyonu	52
Tablo 15:	AS'de anti-TNF α tedavi kontrendikasyonları	52
Tablo 16:	TB için koruyucu tedavi gerektiren durumlar	53
Tablo 17:	BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)	58
Tablo 18:	MAF (Multidimensional Assesment of Fatigue)	59
Tablo 19:	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)	60
Tablo 20:	BASFI (Bath Ankylosing spondylitis Functional Index)	61
Tablo 21:	HAQ-S (Health Assessment Questionnaire)	62
Tablo 22:	ASQoL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu)	63
Tablo 23:	Hastaların yaş, boy, kilo ve VKİ'lerine göre dağılımı	65
Tablo 24:	Hastaların eklem dışı tutulum öyküleri	66
Tablo 25:	Hastaların HLA-B27 ve aile öyküsüne göre dağılımı	67
Tablo 26:	Tedavi öncesi ve sonrası ağrı, sabah tutukluğu ve hasta global değerlendirme skorlarının karşılaştırılması	68
Tablo 27:	Tedavi öncesi ve sonrası BASDAI, BASFI, MAF ve Maastricht AS entesit skorlarının karşılaştırılması	69
Tablo 28:	Tedavi öncesi ve sonrası metroloji indexlerinin karşılaştırılması	69

Tablo 29:	Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ASQoL ve HAQ-S değerlerinin karşılaştırılması	70
Tablo 30:	Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin (ESH ve CRP) karşılaştırılması	71
Tablo 31:	Tedavi öncesi ve sonrası ASAS tedaviye yanıt kriterlerini oluşturan parametrelerin karşılaştırılması	71

KISALTMALAR

AAU	: Akut Anterior Üveit
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessments in Ankylosing Spondylitis
ASQoL	: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi değerlendirme
BASDAI	: Bath AS Disease Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis functional Index
BAS-GI	: Bath Ankilozan Spondilit Global İndex
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji Index
BASRI	: Bath Ankylosing Spondylitis Radyoloji Index
CRP	: C- Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
HAQ-S	: Health Assessment Questionnaire Spondiloartropati
HLA	: Human Lökosit Antijen
IBH	: İnce Barsak Hastalığı
JAS	: Juvenil Ankilozan Spondilit
MAF	: Multidimensional Assesment of Fatigue
MASES	: Maastricht AS Entezopati skoru
RA	: Romatoid Artrit
SİE	: Sakroiliak eklem
SPA	: Spondiloartropati
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) omurganın kronik inflamatuvar hastalığı olup, periferik eklem ve eklem dışı yapıları da etkileyebilen, kronik inflamatuvar eklem hastalıklarının en sık görülenlerinden biridir. AS tanısı için diğer seronegatif spondilartropati (SpA)'lerin ekarte edilmesi gereklidir. Ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik en önemli hastalık yakınmalarıdır. Yorgunluk ve psikolojik bozukluklar da görülebilmekte, bu da mevcut bozukluğun daha da artmasına neden olmaktadır (1,2).

AS önemli boyutlarda iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde düşüşle bağlantılıdır. Buna rağmen, medikal tedavinin gelişme hızı romatoid artrit (RA) gibi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarına kıyasla oldukça yavaştır. Bu hastalıklar arasındaki belirgin fenotipik ve etiyolojik farklılıklara rağmen, AS'de terapötik ajanların kullanılmasının temelindeki mantık, hemen hemen tamamen bu ilaçların RA'da inflamasyonu iyileştirebilmesine bağlanmıştır (28).

AS'de tedavinin amacı ağrı ve katılık gibi semptomları iyileştirmek ve deformiteye yol açan yapısal hasarı engellemektir. AS tanısı alan tüm hastalar, hastalığının doğası ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi almalıdır. AS'de fiziksel tedavinin hedefleri, mobiliteyi, iş gücünü artırmak ve omurgada şekil bozukluklarını önlemektir. Fiziksel tedavi modaliteleri hiçbir zaman ilaç

tedavisinin yerini alamaz, ancak tamamlayıcı etkileri yadsınamaz. Tıbbi tedavi ile ağrı ve inflamasyon kontrol altına alınmadıkça fiziksel egzersiz olası değildir. Fakat, sertlik ve omurgada deformite gelişimi süreci yalnızca ilaçlar ile kontrol edilemez. Fiziksel tedaviyi farmakolojik tedavinin tamamladığı görüşü yaygın olarak kabul görmüştür (4,5).

Sulfasalazin (SLZ) ve metotreksat (MTX) gibi geleneksel hastalık düzenleyici antiromatizmal ilaçlar, aksiyel tutulumlu AS'li hastalarda etkisiz kalabilmektedir. Bu hastalarda tedavi, fizik tedavi ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) ile sınırlı kalabilir iken, son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan anti-TNF α tedavisi ile tedavide adeta yeni bir çağ başlamıştır. Öte yandan AS'de hastalık sürecini yavaşlatabilen bu gibi daha etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine karşın, bu tedavilerden sağlanan yarar beklenen düzeyin altında olduğu için tedavi gereksiniminin tam olarak karşılandığı söylenemez (143).

Bu çalışmada kliniğimize başvuran, 1984 Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı almış, en az 3 ay süreyle SLZ ve NSAII tedavisine rağmen hastalık aktivite skoru BASDAI>4 olan ve etanercept tedavisi alan 21 hastada ilacın etkinliği ve güvenilirliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

II.1- Ankilozan Spondilit

AS, esas olarak aksiyel iskeletin (sakroiliak eklemler ve omurga eklemleri) tutulumuyla karakterize, yanısıra periferik eklem tutulumu da gösterebilen seronegatif SpA grubu hastalıkların prototipini oluşturan (Tablo 1), HLA-B27 antijeni ile ilişkili etiyojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, ilerleyici ve sistemik bir romatizmal hastalıktır.

Tablo 1: Seronegatif spondilartitler

- Ankilozan spondilit
- Reaktif artrit
- Psöriatik artrit
- İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit
- Undiferansiye spondilartit

Ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik en önemli hastalık yakınmalarıdır. “*Ankylosing Spondylitis*” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “*ankylos*” (eğilmiş) ve “*spondylos*” (omur) sözcüklerinden türemiştir. AS tanısı için diğer seronegatif SpA’lerin ekarte

edilmesi gereklidir. Yorgunluk ve psikolojik bozukluklar da görülebilmekte bu da mevcut bozukluğun daha da artmasına neden olmaktadır (2, 3).

II.1. 1- Tarihçe:

AS ilk kez 1691'de Bernard Connor isimli İrlandalı tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankilozе bir iskelette tanımlanmıştır. 1841'de Brodie ara sıra göz inflamasyonu ve ankilozе omurgası olan 31 yaşında bir erkek hasta tanımlamıştır. Bunu 1893 yılında Von Bechterev'in, 1897 yılında Struempell'in 1898 yılında Marie'nin olguları izlemiştir (4).

Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930'larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır. 1931'de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir. 1960 ve 1970'li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, reiter, psöriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek "seronegatif SpA" kavramı ortaya atılmıştır. 1961'de Roma ve ardından 1966'da New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir. 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (5).

II.1.2- Epidemiyoloji:

SpA'lerin en sık görülen ve en şiddetli seyreden alt grubu olan AS'nin prevalansı çeşitli toplumlarda %0.1-1.1 arasında değişebilmektedir (1). Prevalans beyaz ırkta %0.5-1.0 arasında olmakla birlikte siyah ırkta oldukça nadir görülür. Semptomlar sıklıkla geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalığın 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 5/1 olup kadınlarda hastalık genellikle daha yavaş ilerler (6).

AS prevalansı HLA-B27 sıklığı ile paralellik gösterir. Bu durum hastalık ile ilişkili B27 alt tipleri için geçerli iken, Endonezya nüfusu gibi AS ile ilişkili olmayan bazı alt tiplerin oldukça sık görüldüğü populasyonlar için geçerli değildir (7).

Beyazlar içinde, New York ölçütleri (modifiye) ile tanımlanan AS'nin öngörülen prevalans Hollanda'da 20 yaş üzeri 100.000 kişide 67.7 ile Amerika

Birleşik Devletlerinde 100.000'de 197 arasında değişir. Finlandiya'da klinik olarak anlamlı AS prevalansı da %0.15 gibi bir rakam ile bu aralıktadır. Buna karşı orta Avrupa'da daha yüksek prevalans oranları bildirilmiştir. Berlin'den yayınlanan epidemiyolojik bir çalışma %0.86'lık bir prevalans oranını bildirmektedir. Genel popülasyonda, bölgesel veya coğrafi açıdan farklılıklar olabilmesine rağmen, hastalık ile ilişkili bir alt tip olan HLA-B27 pozitif erişkinlerin %1-2'sinde AS gelişir (7).

Kadın ve erkekte klinik tablo biraz farklı seyretilmektedir. Kadınlarda periferik eklem tutulumu daha sık, spinal ankiroz daha nadirdir. Başlangıç yaşı adölesandan 35 yaşa kadar değişir, 28 yaşta pik yapar (4, 8).

Tablo 2: Bazı Avrupa ülkelerinde AS prevalansları (9).

Ülke	Yaş	Sayı	Tanı	Erkek	Kadın	Toplam	HLA-B27
Türkiye	18-65	2887	Modifiye New York	0.54	0.44	0.49	7-11
Türkiye	18-40 E	1436	Klinik/X-ray	0.14	-	-	7-11
Yunanistan	≥ 19	8740	Modifiye New York	0.4	0.04	0.24	5.4
Norveç	20-49 E 20-54 K	14539	New York	1.9- 2.2	0.3- 0.6	1.1-1.4	16
Finlandiya	≥ 30	7217	Klinik/X-ray	0.23	0.08	0.15	12-16
Macaristan	≥ 15	6469	New York	0.4	0.08	0.23	13

II.1. 3- Etiyoloji:

AS'nin kesin etiyojisi halen bilinmemektedir. Hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir. HLA-B27 pozitifliği, genel popülasyonun sadece %8 kadarında bulunurken, AS'li beyaz hastaların %80-98'inde saptanır (7). Klebsiella pneumoniae polisakaritlerinin rolü konusunda tartışmalar sürmektedir. Çünkü sağlıklı kontroller ile

karşılaştırıldığında, AS'li hastalarda da, inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda da, bu bakterilere karşı oluşan IgG ve IgA antikor düzeyleri artmıştır (10).

II.1. 4- Patogenez:

A. Histopatoloji:

AS, histopatolojik olarak sakroiliak eklemler (SİE) ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemik içine girdiği, tutunduğu bölge anlamına gelir. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (aşil tendonu) AS'de daha sık tutulur (11, 12). Entezal fibrokartilaj, SpA'lerin karakteristik immün yanıt hedefi ve tipik immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü yerdir. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. İnflamatuvar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozusu tümüyle etkileyecek biçimdedir (11, 13). SİE'lerin histopatolojik olarak incelemesinde, erken dönemde hafif ancak destrüktif, proliferatif, villöz sinovite miksoid subkondral kemik iliği değişiklikleri eşlik eder ve eklemi oluşturan dokuların yıkımına neden olur. Bu yapının yerini zamanla değişik derecelerde fibröz skar, yeni kemik ve kartilaj dokusu alır. Son aşama ise kondral füzyon ve ankilozdur (11, 14).

Sakroiliit, AS'in erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. AS'in erken dönemine ait patolojik veriler pek fazla yoktur, ancak ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler izlenir. İleri dönemlerde inflamasyon bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüller kemikleşme görülebilir. Normal kişilerde de 40 yaşından sonra SİE ankilozu olabilir. Altmış yaşındaki erkeklerin %80'inde, kadınların %30'unda kısmi veya tam ankiloz görülebilir. Ancak yaşla ilişkili ankiloz, SİE'in ligamentöz (üst) bölümünde görülürken sinovyal bölümün ankilozu sadece AS'de görülür (5).

B. İmmunogenetik faktörler

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalıklardan biri olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı genler araştırılmıştır. Etiyopatogenezinde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. Bu antijen sınıf-I MHC molekülüdür (15). HLA-B27'nin patogenezdaki rolüne ilişkin pek çok görüş öne sürülmüştür. Bunlardan artrojenik peptid hipotezi, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin B27 tarafından CD8+T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesini tanımlar (16). Başka bir varsayım da, B27 molekülünün mikrobiyal epitoplarla benzerliğine dayanır (moleküler benzerlik). Bu görüşe göre mikrobik antijenler B27 ile çapraz reaksiyon göstermektedir. Dolayısıyla B27 ağır zinciri, β 2 mikroglobulin ve peptid kompleksi oto-reaktif T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir (15). B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (11). Bugün bilinen yaklaşık otuzbir B27 subgurubundan, en çok B*2705'in hastalıkla ilişkili olduğu, B*2706 ve 2709'un ise hastalıkla ilgilerinin olmadığı bildirilmiştir. Bu subgruplar içerisinde en sık görüleni de B*2705'tir (15).

Öte yandan dizigotik ve monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar, HLA-B27'nin hastalık için yalnızca %16 oranında risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir (16). Bu durum AS'de HLA dışı genlerin rolünü düşündürmektedir. Bunlardan biri MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A genidir (MICA). Bu gen; ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitelyum hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Patogenezdaki rolünü düşündüren başlıca kanıt Sardinya'daki B27 negatif AS'li olgularda MICA-A4 sıklığındaki artıştır (17). Bazı çalışmalarda AS'de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) bölgesi ile ilgili polimorfizmler bildirilmiştir (18). Bir başka çalışma, HLA DRB1*01 ve *08 allelleri ve AS gelişimi açısından artmış bir riskin olduğunu ortaya koymuştur (19).

C. Mikroorganizmalar

AS patogenezinde bakteriyel enfeksiyonların, reaktif artrit modelinde de dökümente edildiği gibi tetikleyici rol oynadığı ileri sürülmektedir. AS'de hastalık

aktivitesiyle, özellikle periferik artrit ile korelasyon gösteren semptomatik veya asemptomatik intestinal inflamasyon bulgularının saptanması, patogeneizde normal intestinal floranın tetikleyici faktör olarak rol alabileceğini düşündürmüştür (20). Ek olarak, SpA'li olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı serum IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir (12). İlâveten siprofloksasin alan ve almayan reaktif artritli hastaların 4-7 yıl sonraki değerlendirmede tedavi alan 2, almayan 11 hastada kronik artrit geliştiği görülmüştür. Akut fazda kullanılan antibiyotik tedavisinin klinik prognozu etkiliyor görülmesi, mikrobiyal ajanların kronik hastalık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir (21).

D. Sitokinler

TNF α 'nın AS etiyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit gelişimi saptanmıştır (12). Sakroiliyak eklemlerden alınan sinoviyal biyopsilerde; makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler ve TNF α mRNA'sı gösterilmiştir (22). Hem AS'li olgular, hem de B27 pozitif sağlıklı yakınlarında TNF α pozitif T hücre sayıları B27 negatif kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin [interlökin (IL)-2 ve interferon gamma (IFN- γ)] ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (12, 23).

II.1.5- Tanı kriterleri:

AS'in tanısında en önemli ipuçları öyküden elde edilir. Bel ağrısının hastayı gece uykudan uyandırması, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, egzersiz ile ağrının azalması, 35 yaşından önce başlangıç ve ağrının kronikleşme eğilimi tanıda önemlidir. Tanıda özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır.

Klinik belirti ve bulguları patognomonik olmayan hastalıklarda, gecikmeden tanı konulmasının yanı sıra farklı merkezlerde değerlendirilen hastalara standart bir yaklaşımla tanı konulmasını sağlamak amacıyla tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla AS için ilk olarak 1961 yılında Roma tanı kriterleri ve takiben 1966 yılında New York tanı kriterleri geliştirilmiş olup, daha sonrasında bu tanı kriterlerinin seçiciliğini ve duyarlılığını artırmak için çeşitli revizyonlar yapılmıştır. Böylece son olarak 1984 yılında, günümüzde halen yaygın olarak kullanılmakta olan Modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir. Roma, New York ve Modifiye New York tanı kriterleri Tablo 3'de gösterilmektedir (24-26).

Modifiye New York tanı kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 ya da bilateral evre 2-4 sakroiliit varlığı ile kesin AS tanısı konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da hiçbir klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterlerin (unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit) tespit edilmesi ise olası AS tanısına işaret eder (24).

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından geliştirilen spondiloartropati sınıflandırma kriterlerinin (Tablo 4) duyarlılığının, Modifiye New York kriterlerine göre daha yüksek (%83.4 ve %75.8), özgüllüğünün ise benzer olduğu (%97.8 ve %98.9) görülmüştür (27). Roma ve New York tanı kriterleriyle ile karşılaştırıldığında benzer spesifiteye sahip olmakla birlikte modifiye New York kriterlerinin sensitivitesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (25). Bu kriterlerin hiçbirisi erken tanıda yardımcı değildir ve daha çok hastalığın sınıflandırılmasında yol göstericidir.

Etiyolojisi kesin belli olmayan tüm hastalıklar gibi AS tanısı da klinik özelliklere göre konulur. Eşlik eden başka hastalık yoksa *idiopatik* veya *primer*, psöriasis veya kronik inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikteyse *sekonder* olarak tanımlanır (5).

Tablo 3. Ankilozan spondilit tanı kriterleri

<p style="text-align: center;">ROMA KRİTERLERİ 1961</p> <p><i>Klinik kriterler</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. 3 aydan uzun süredir varolan ve istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluk2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık5. İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu <p><i>Radyolojik kriterler</i></p> <p>Ankilozan spondilite özgü bilateral SİE değişiklikleri (bilateral osteoartritik değişiklikleri hariç)</p>
<p style="text-align: center;">NEWYORK KRİTERLERİ 1966</p> <p><i>Klinik kriterler</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Lomber omurgada her üç düzlemde hareket kısıtlılığı2. Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı3. Göğüs ekspansiyonunun 2,5cm veya daha az olması (4. interkostal aralık) <p><i>Radyografik evreleme</i></p> <p>Evre 0 - normal</p> <p>Evre 1 - şüpheli değişiklikler</p> <p>Evre 2 - hafif minimal anormallikler (eklem aralığında değişiklik olmadan küçük lokalize alanlarda erozyon ve skleroz)</p> <p>Evre 3 - belirgin anormallikler (erozyon, skleroz, eklem aralığında genişleme/daralma, parsiyel ankiloz bulgularından bir ya da daha fazlasının eşlik ettiği orta veya ileri derecede sakroiliit)</p> <p>Evre 4 - ciddi anormallikler (total ankiloz)</p>
<p style="text-align: center;">MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984</p> <ol style="list-style-type: none">1. En az 3 aydır varolan, egzersizle düzeliyor istirahatle azalmayan bel ağrısı2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması4. a. Evre 3-4 unilateral sakroiliit b. Evre 2-4 bilateral sakroiliit

Tablo 4: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) SpA sınıflama kriterleri

Spondiloartropati sınıflandırma kriterleri		
<i>İnflamatuvar spinal ağrı</i>	VEYA	<i>Sinovit</i>
		- Asimetrik
		- Alt ekstremitte
ve		
Aşağıdakilerden bir veya daha fazla kriter		
1. Pozitif aile öyküsü		
2. Psöriazis		
3. Enflamatuvar barsak hastalığı		
4. Üretrit veya servisit (gonokoka bağlı olmayan) veya artritten 1 ay önce akut diyare		
5. Gluteal bölgede ağrı		
6. Entesopati (duyarlılık %77, özgüllük %89)		
7. Sakroiliit (çift taraflı evre 2–4, tek taraflı evre 3–4) (duyarlılık %86, özgüllük %87)		

II.1. 6- KLİNİK BULGULAR

II.1.6.A-Sistemik bulgular;

AS'li birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir (28, 29).

II.1.6.B-Kas İskelet Sistemi Tutulumu;

AS'in klinik belirtileri genellikle geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Ortalama başlangıç yaşı 26'dır. AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk yakınma bel ağrısı ve tutukludur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle veya hareketle azalmasıdır. Ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede hissedilse de çoğu zaman lokalizasyonu zor olabilir. Bazen belde, bazen siyatalji ile karışacak şekilde uyluk arka yüzünde hissedilebilir. Başlangıçta genelde tek taraflı ve

aralıklı olurken, birkaç ay içerisinde devamlı ve iki taraflı hissedilebilir. Künt ve şiddetli bir ağrı olabilir. Öksürme, hapşırma veya belin ani hareketleri ile artabilir. Sabah tutukluğu 3 saate kadar sürebilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ile tutukluğu ayırt edemeyebilir (5).

Entezitis AS'ye özgü bir bulgu olup, ligamentlerin ve tendonların insersiyon bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu ile karakterizedir (29). Hem entezitis hem de sinovit, AS'de gözlenen aksiyel ve periferik artrite büyük oranda katkıda bulunur. Entezitis; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransversal eklemler yanısıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de tutulmuş olabilir. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezitis sorumludur ve bu durum SİE'lerin füzyonuyla sonuçlanabilir (30). Entezitis aynı zamanda birçok omurga dışı bölgeleri de etkiler. En çok etkilenen bölgeler; kalkaneusda plantar fasya ve aşıl tendonunun bağlantı yerleri olup anlamlı topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini gösterir. Plantar fasiite bağlı kalkaneal spurlar birkaç ay içerisinde genellikle radyografik olarak gözle görülebilir duruma gelirler (Şekil 1). Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entezitis ve oligoartrit olabilir (28, 31).



Şekil 1: Kalkaneal spur

Sakroileitin semptomları tipik olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekadına kadar gelişme gösterir. Hastalarda genellikle unilateral veya bilateral gluteal bölge ağrısı vardır. Başlangıçta SİE'in aşağı-ön sinovyal bölümü etkilenirken daha sonra buna bağlı olarak osteopeni ve osteitis gelişir ve buna bağlı encondral ossifikasyon oluşarak, SİE'in alt bölümünün erezyonları radyografilerde görünür hale gelir. Hastalığın daha da ilerlemesiyle eklem boyunca baştan başa ankiloz oluşur (28).

Omuz ve kalça eklemlerinin tutulumu (kök eklemleri) hastaların %35'inde görülebilir ve %15'inde ise ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Hastalığın

ilerlemesi ile ciddi postural değişiklikler sonucu kalça fleksiyon kontraktürü gelişebilir ve ilerlemiş kalça tutulumu sıklıkla total kalça artroplastisi ile sonuçlanır (5, 28).

Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşebilir. Tipik olarak kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Sinovit, karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcı seyreder. Periferik artrit olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür (32). Temporomandibüler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Birçok çalışmalar, periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (33-35). AS'li kadın hastaların dahil edildiği çalışmalarda, periferik artrit prevalansının %23-75 arasında değiştii gösterilmiştir (28, 36).

Osteoporoz AS'nin önemli bir bulgusu olabilir. Hastaların 1/3'ünden daha fazlasında gözlenebilen osteoporoz, hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir. Özellikle çok aktif hastalığa sahip olanlarda hastalığın ilk birkaç yılı içerisinde belirgin hale gelebilir ve vertebral kırıklarla sonuçlanabilir (28).

II.1.6.C- Ekstraartiküler Tutulum:

1. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit (AAU) AS'nin en yaygın ekstra-artiküler tutulumu olup, hastaların %25-40'ında gözlenir (37). Bazen hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. AAU; iris ve silier cismin inflamasyonu ile karakterizedir. Hastalarda çoğunlukla ani başlayan bir oküler ağrı, fotofobi, kızarıklık, lakrimasyon ve görme bulanıklığı vardır. Oküler komplikasyonların aktivitesi ve şiddeti, artiküler hastalıkla ilişkili olmakla birlikte periferik artrite sahip hastaların AAU geliştirmesi daha sıktır (38). AAU tedavisinde steroidler ve miyotik ajan topikal olarak uygulanır. Tedavi edilmezse veya gecikirse, arka sineşiler ve glokom gelişebilir. Erken evrede tedavi sağlanırsa atakların çoğu 4 ile 8 hafta içinde sekelsiz olarak iyileşir. HLA-B27 pozitif AS'li hastalarda AAU daha sıktır (7).

2. Kardiyovasküler tutulum:

Son dönemlerde yapılmış çalışmalarda AS'li hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumunun önceden bilindiği kadar nadir olmadığı ortaya konmuştur. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AS'li hastalarda iletim bozukluklarının, kalp kapak hastalıklarının ve kardiyomyopatilerin daha sık olduğu tespit edilmiştir (25, 39-41). Atrioventriküler, intraventriküler ve dal blokları sık görülen kardiyak iletim bozuklukları arasında yer almaktadır (42-45). AS'li hastalarda kardiyak iletim bozukluklarının 24 saatlik Holter monitörizasyonu ile değerlendirildiği çalışmalar, bu hastalarda atriyal ve ventriküler ekstrasistollerin de sık görüldüğünü işaret etmektedir (25, 46). Özellikle aort kapağı başta olmak üzere, kalp kapaklarında minör kalınlaşmalardan nodüllere ve tutulan kapakların cerrahi olarak replasmanını gerektirecek şiddette yetmezliklere kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu yapısal değişiklikler söz konusu olabilir. Kardiyomyopatiye bağlı klinik belirtiler ise sıklıkla ventriküllerin diyastolik ve/veya sistolik disfonksiyonu sonucu açığa çıkar (47-49). AS sürecinde kardiyovasküler sistem tutulumun gerçekleştiği fakat hastanın henüz semptomatik hale gelmediği dönemde, aort kökünün ve kapak hastalıklarının incelenmesinde ekokardiyografi oldukça yararlı ve girişimsel olmayan bir tetkiktir (50). Brewerton ve arkadaşlarının bu konuda yaptıkları bir çalışmada, kardiyopulmoner semptomları ya da bilinen kalp hastalığı olmayan 30 AS'li erkek hastanın 16'sında ekokardiyografik olarak sol ventrikülde erken diyastolik anormallikler saptanmıştır. Aynı zamanda, bu çalışmada hastaların myokardiyal histopatoloji ve nekropsisi çalışmaları da yapılmıştır. Sonuç olarak, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında AS'li hastalarda hafif şiddette fakat yaygın olarak interstisyel bağ dokusunda artış olduğu gözlenmiştir (25, 40).

Tüm bu patolojiler nedeniyle kalp yetmezliği ve inme görülme sıklığının AS'li hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, beklenen yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Yetmişdokuz AS'li hastanın mortalite nedenlerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, kardiyovasküler sistem hastalıklarının %35'lik bir payla ilk sırayı almış olduğu belirlenmiştir (51). Günlük klinik uygulamalarda AS'li hastalar kardiyovasküler sistem tutulumuna bağlı semptomlar nedeniyle nadiren hekime başvurumaktadırlar. Genellikle

kardiyak iletim bloklarına ya da aort yetmezliğine bağlı semptomlar açığa çıkmadığı sürece AS'li hastalara kardiyovasküler sistem tutulumunun tanısı konulamaz. Bunun sonucunda, asemptomatik kardiyovasküler patolojiler göz ardı edilmiş olacaktır. Oysa AS'li hastalarda kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu göz önüne alındığında, kardiyovasküler sistem tutulumunun erken tanınması ve tedavi edilmesi hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir (25).

3. Plevropulmoner sistem tutulumu:

AS'li hastalarda üst lobları tutan pulmoner hastalık olduğu ilk kez 1949 yılında Hamilton tarafından bildirilmiş olup, 1965 yılında Campell ve MacDonald fibrobülloz pulmoner tutulumu, eklem dışı 8 manifestasyondan biri olarak tanımlamışlardır (52, 53). 1977 yılına kadar yaklaşık 100 vaka bildirilirken, bu vaka serilerinde plevropulmoner tutulum insidansı %1.3-30 arasında değişmektedir. Bu noktadan yola çıkarak Rosenow ve arkadaşlarının bu konuda yaptıkları ilk sistematik araştırmada, retrospektif olarak 2080 AS'li hastanın kayıtları incelenmiş ve sadece 28'inde (%1.3) plevropulmoner tutulum saptanmıştır. Bunlar içerisinde en sık apikal fibrobüllöz lezyonlar yer alırken plevral kalınlaşma/effüzyon, aspergillom ve pnömotoraks öyküsü olanlar da tespit edilmiştir (54). Takip eden yıllar içerisinde, apikal pulmoner fibrosis üzerine olan ilgi yoğunlaşarak devam etmiştir. Çeşitli hipotezler öne sürülmekle birlikte etiyojisi tam olarak ortaya konamamıştır. Genellikle asemptomatik ve bilateraldir, yavaş progresyon gösterir. Sıklıkla lineer ve yamalı opasiteler şeklinde olan direkt grafi bulguların tesadüfen tespit edilmesiyle tanı konur. Bu lezyonlar ileri dönemlerde kistik hale gelebilir. Oluşan kavite içerisinde mikroorganizmalar (en sık Aspergillus) kolonize olarak öksürük, dispne ve hemoptizi gibi semptomlara neden olabilir (55, 56).

Son yıllarda, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin (HRCT) yaygın olarak kullanmaya başlanmasıyla akciğer parankiminde oluşan değişikliklerin ayrıntılı olarak incelenmesi mümkün hale gelmiştir. Bu noktadan yola çıkarak, AS'li hastalarda direkt grafilerle birlikte HRCT yöntemi de kullanılarak plevropulmoner tutulum değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, hastaların büyük kısmının direkt akciğer grafileri normal olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen, HRCT ile yapılan incelemelerde

hastalarda apikal pulmoner fibrosis (%9-15), parankimal band ve nodüller, septal kalınlaşma ve buzlu cam görünümü/mozaik patern olarak ifade edilen interstisyel akciğer hastalığı (%11-69), amfizem (%9-45), bronşiektazi (%7-15), bronşial duvarda kalınlaşma (%7-29) ve plevral kalınlaşma ve/veya effüzyon (%24-45) tespit edilmiştir. Ayrıca, interstisyel akciğer hastalığından farklı olarak küçük hava yollarının da etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Böylece, direkt akciğer grafisinde kolaylıkla gözden kaçabilecek olan ve hastalığın erken döneminde oluşan bazı plevropulmoner lezyonların saptanması mümkün hale gelmiştir (57-63).

4. Nörolojik tutulum:

Özellikle hastalığın geç dönemlerinde spinal tutulumun ilerlemesiyle - nadir olmakla birlikte bazı nörolojik komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Rijid ve osteoporotik bir omurgada minör travmalar sonucu kırıklar gelişebilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede oluşur. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılır, kırık hattı genelde transversdir. C5-C6 ve C6-C7 en sık etkilenen seviyelerdir. Eğer bu kırığa dislokasyon da eşlik ederse kuadriplejiye neden olabilir. Tanı konmamış ya da tedavi edilmemiş fraktür psödoartroza veya spondilodiskite neden olabilir (30).

Odontoid prosesin ve transvers ligamanın erozyonu sonucu spontan olarak anterior atlanto-aksiyel subluksasyon meydana gelebilir. Genellikle geç dönemde ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda sıktır. RA'li hastalardan daha az sıklıkta, AS'li hastaların %2'sinde görülür. Fakat AS'li hastalarda nörolojik sekel gelişimi daha sıktır. Spinal kord kompresyonu eşlik etsin ya da etmesin oksipital ağrıya neden olur. Tedavide servikal füzyon yapılır (5).

Son olarak, kauda equina sendromu nadir görülen fakat ciddi bir geç dönem komplikasyonudur. Yavaş progresyon gösterir ve simetriktir. Bu sendroma genişlemiş kaudal sak ve multipl divertikülün eşlik ettiği araknoiditin neden olduğu düşünülmektedir. Lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesiyle eyer tipi duyu kaybı, üriner-fekal inkontinans, impotans, bacaklarda ağrı ve kuvvet kaybı ortaya çıkar (25).

5. Renal tutulum:

AS'li pek çok hastada IgA nefropatisi bildirilmiştir. IgA nefropatisi olan bu hastalarda bulgular ortaya çıktığında çoğu kez artmış IgA düzeyi (%93) ve renal bozukluk (%27) vardır (64). Mikroskopik hematüri ve proteinüri hastaların %35'e varan bölümünde oluşabilir. Bu bulguların daha sonra gelişen renal işlevlerde bozulmada önemli olup olmadığı açık değildir (65). Amiloidozis (sekonder tip) nadir bir komplikasyondur. Abdominal derialtı yağ aspirasyonu ile saptanan amiloid birikimleri, her zaman kötü renal prognoz ile ilişkili değildir (66).

6. Gastrointestinal tutulum:

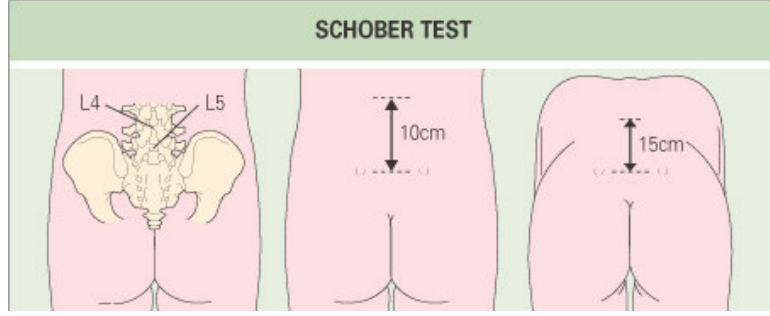
AS'li hastaların %60'ında terminal ileum ve proksimal kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (25). Bir çalışmada, kronik AS'li 123 hastanın %26'sının, Crohn's hastalığına benzer ileo-kolonoskopik inflamasyon bulgularına sahip olduğu rapor edilmiştir (67). AS'li bu hastaların büyük bir çoğunluğunda, subklinik mukozal ülserasyonlar semptomatik hale gelmezler (28). AS'deki bağırsak inflamasyonunun subklinik Crohn's hastalığını temsil edebileceğine dair bir görüş de vardır (68).

II.1.7- FİZİK MUAYENE BULGULARI

AS'in erken tanısı için özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Hastalığın erken evrelerinde bazen klinik bulgular minimaldir. Erken tanıda SİE ve omurganın muayenesi, göğüs ekspansiyonunun ölçülmesi, kalça ve omuz eklemlerinin eklem hareket açıklıklarının ölçümü ve entezitise ait bulguların araştırılması önemlidir. Sıklıkla gözden kaçan entezitis değişik bölgelerdeki hassasiyet şeklinde saptanabilir. Bu bölgeler arasında vertebraların spinöz çıkıntıları, iliak krest, kostokondral ve manubrio-sternal bileşkeler, kalkaneus, iskiyal tuberositaslar, büyük trokanter ve tibial tüberküller yer almaktadır (69, 70).

Erken dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olsa da lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroiliiti belirlemek mümkündür. İnspeksiyonla normal lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon yer-parmak uzaklığı ölçülerek değerlendirilebilir, ancak kalça ekleminde kısıtlılık yoksa yer-parmak

uzaklığı normal bulunabilir. Öne fleksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer test Dr. Von P. Schober tarafından (1937) tanımlanan *Schober testi*'dir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz çıkıntı ve 10 cm yukarısı işaretlenir, hastadan dizleri ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek parmaklarını zemine değdirmesi istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafede 14 cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan, Macrea ve Wright'ın tanımladığı (1969) *modifiye Schober testi*nde ise lumbosakral bileşke hizasındaki Venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir (Şekil 2) (147).



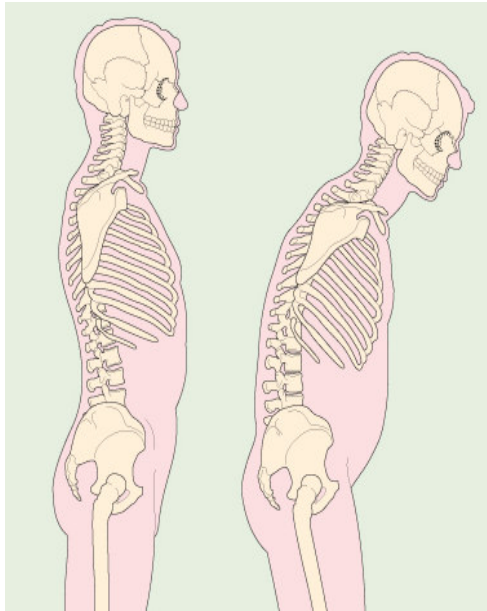
Şekil 2: Schober testi

SİE üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürülebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'e germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krsta iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine doğru bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmak sakroiliak ağrıyı ortaya çıkarır. Hasta yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direk basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir. Lomber vertebraların ve kalçanın hiperekstansiyonu da ağrılıdır. Gaeslen testinde hasta sırt üstü yatarken bir kalça ve dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir, hekimin her iki dize zıt yönde direnç uygulaması ile test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır (5, 69). Hasta yan yatarken, pelvis ve kalça eklemi fleksiyon-abduksiyon-eksternal

rotasyonda iken, dize aşığı doğru veya hasta sırt üstü yatarken iliak kanatlara önden dışa doğru basınç uygulanması ile ağrı tetiklenebilir. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyonun yerini fibrozis ankiloza bıraktığı durumlarda bu testlerle sakroiliak ağrı oluşmayabilir (5).

Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma hastalığın erken dönemlerinden itibaren saptanabilir. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden veya kadınlarda meme altı hizasından göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenebilir. Yaş ve cins faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır (71).

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize edilir, torakal omurganın da katılımı ile antero-fleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir ve her iki ölçüm AS'li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir (71). Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda



Şekil 3. AS'li hastada postür.

olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır, hasta ayakta dururken vücut ağrılık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur. Bu postür değişiklikleri çoğu zaman hastalık başlangıcından 10 yıl sonra ortaya çıkar (Şekil 3). Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemde hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir (5).

II. 1. 8- LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların %75'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve diğer akut faz reaktanlarının seviyeleri artmıştır, ancak ESH her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişkili değildir. Serum IgA düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir (5). Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Romatoid faktör (RF) ve diğer anti-nükleer antikörlerin (ANA) pozitiflikleri sağlıklı populasyondan farklı değildir. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom normositer anemi görülebilir. Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatin kinaz düzeylerinde hafif yükselme olabilir ancak bunun önemi bilinmemektedir (4). Periferik eklem tutulumunda sinovyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer inflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez. Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir (5).

HLA-B27 antijeni hastaların %90'ı veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olduğunda bu oran artabilir (72, 73). Kuzey Avrupa toplumlarında yapılan çalışmalarda AS tanısıyla HLA-B27 testinin duyarlılık ve özgüllüğü %92 oranında bulunmuştur. HLA-B27 testi rutin istenen tanısal bir test değildir. Öykü ve fizik muayenenin AS'i düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıda yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabilir (5).

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akımı ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (5).

II. 1. 9- RADYOLOJİK BULGULAR

AS sinovyal ve kartilaginöz eklemleri, tendon ve ligamanların yapışma yerlerini etkiler. AS'in karakteristik radyolojik değişiklikleri SİE'de ve omurga üzerinde diskovertebral, apofizyal, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerde

olur. Klasik olarak değişiklikler önce SİE'de başlar, bundan sonra torakolomber ve lumbosakral bölgede görülür. Hastalık kronikleştikçe midlomber, üst torasik ve servikal vertebra tutulumu olabilir. İzole SİE anormallikleri kadın hastalarda daha sıktır. Ayrıca torasik veya lomber vertebra tutuluşu olmadan SİE ve servikal vertebra tutuluşu kadınlarda erkeklerden daha fazladır. SİE tutuluşu olmadan spinal değişikliklerin olması AS'de sık değildir, daha çok psöriatik spondilitte görülür. Periferal değişiklikler sıklıkla kalçalar ve glenohumeral eklemlerde gözlenir; bunları dizler, el bilekleri, ayak ve kalkaneus tutulumu izler (69, 75).

II.1.9.a- SİE'in görüntülenmesi:

Sakroiliit, genellikle bilateral olarak, AS'in en sık ve en erken radyografik belirtisidir. Sakroiliit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi SİE'nin tam olarak görüntülenmesini engelleyebileceği için her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemle 30 derecelik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve SİE'lerin oblik grafileleri değerlendirilebilir (5). SİE en iyi modifiye Ferguson pozisyonunda görüntülenir. Hasta sırtüstü yatar, dizler ve kalçalar fleksiyona getirilir. X-ray tüpü L5-S1'e odaklanır ve sonra 25-30 derece başa doğru döndürülür (69).

SİE'de ilk radyografik belirti, eklem sinovya ile kaplı 1/3 alt kısmında ve sıklıkla iliak tarafta olmak üzere subkondral kemik yüzeyinde bulanıklaşma ve düzensizliktir. Daha sonra eklemi oluşturan her iki kemik yüzeyinde erozyon (posta pulu kenarı görünümü) ve skleroz gelişir. Subkondral kemik erozyonunun ilerlemesiyle SİE aralığında yalancı genişleme meydana gelir, ilerleyen aşamalarda erozyon daha az belirgin hale gelirken, subkondral skleroz devam eder ve bazen kalıcı olabilir. SİE'de aşamalı olarak fibrosis, kalsifikasyon, kemikler arası köprüleşme ve ossifikasyon meydana gelir (Şekil 4). Sonunda komşu kemiklerdeki skleroz çözülür ve komplet kemik ankilozu ortaya çıkar. Diğer pelvik değişiklikler arasında simfisis pubisin erozyonu ve sklerozu (osteitis pubis), kortikal düzensizlikler (sakallanma) ve özellikle iskial tuberositas, iliak krest ve femoral trokanterlerde görülen entezitler yer almaktadır (69, 70).

AS'de görülen SİE radyografik değişiklikleri New York kriterlerine göre derecelendirilmekte olup, kriter olarak; eklem kenarlarının flulaşması, juksta-artiküler skleroz ve daralma dikkate alınır. Sakroiliitin ilk radyografik belirtisi, eklemin 1/3 alt kısmında eklem aralığının yalancı genişlemesi ve eklemin bir veya iki yüzünde sklerozdur (Derece 1 ve 2). Hastalık ilerledikçe her iki eklem kenarında skleroz ve erozyon (Derece 3) ve son dönemde eklemin kemik füzyonu yani ankiloz (Derece 4) meydana gelir (75,77) (Tablo 5).

Tablo 5: Sakroiliitisin New York ölçütlerine göre derecelendirilmesi

Dereceler	0	Normal
	1	Şüpheli
	2	Minimal sakroiliit
	3	Orta derecede sakroiliit
	4	Ankiloz

Şekil 4: Bilateral evre IV sakroiliit



Şekil 5: Erken dönem sakroiliit



Standart radyografi bulgularının normal olduğu dönemde erken sakroiliiti saptamada bilgisayarlı tomografi (BT) oldukça yardımcıdır (Şekil 5). BT ile SİE'de sakroiliit bulguları olan fokal kortikal erozyonlar, eklem mesafesi irregülaritesi ve subartiküler skleroz artığı direkt radyografiye göre daha erken dönemde görüntülenebilir (79).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) inflamasyonun erken döneminde yardımcı olabilir, konvansiyonel radyografilerle eklem fonksiyonel devamlılığında önemi olan hyalen kartilaj, sinovyum ve internal ligaman ve menisküslerin direkt görüntülenmesi olası değildir. MRG kemik, kartilaj, sinovyum ve diğer yumuşak doku değişikliklerinin tümünü görüntüleyebilmesi ve multiplanar (çok düzlemlili) görüntüleme yapabilmesi nedeniyle önemli bir inceleme yöntemidir. Hastaya bilinen bir zararı olmadığından aynı bölge farklı parametrelerle değerlendirilebildiği gibi, takip incelemeleri de yapılabilmektedir. Gerekli olgularda periferik eklem tutulumunun değerlendirilmesinde ve tenosinovit, tendon rüptürü, yetmezlik kırığı, atlantoaksiyal subluksasyon, cauda equina sendromu gibi bir dizi komplikasyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Seronegatif SPA'lerde dominant bulgu olan sakroiliitisin erken tanısında ve tedaviye yanıtın takibinde son yıllarda dinamik MRG ile yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Ancak pahalı ve BT kadar duyarlı olmadığı için her zaman tercih edilmez (5, 78, 79).

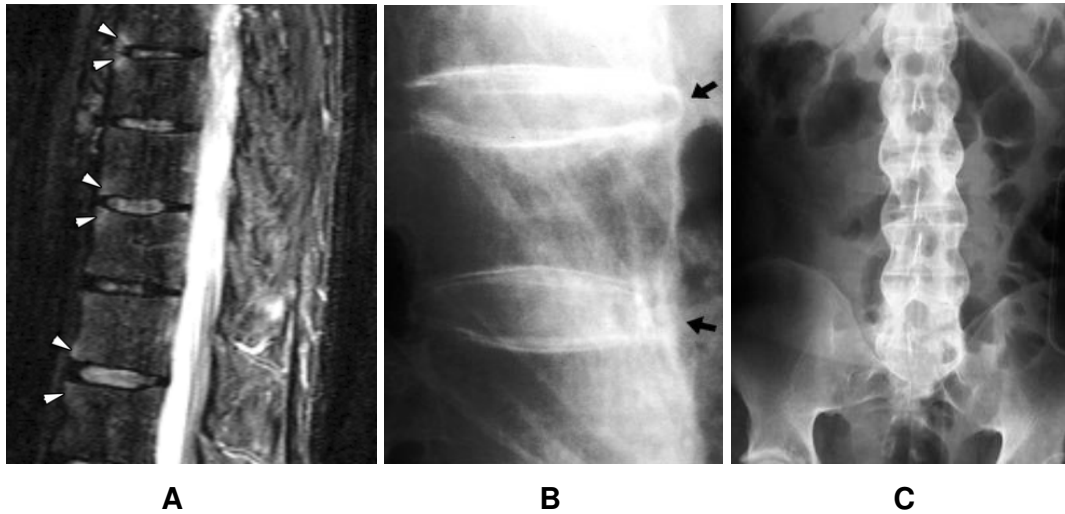
SİE kemik sintigrafisi ise sadece inflamasyonun aktif olduğu dönemde artmış tutulum ile sakroiliiti saptamada yardımcıdır. Radyolojik olarak tespit edilemeyen inflamasyon ve hiperemiyi doğrular. Dezavantajı, normal kemik sintigrafisinde de SİE'de artmış tutulum olduğu için normal eklem deneyimsiz kişilerce inflame olarak değerlendirilmesidir. Bu nedenle kantitatif ölçüm tercih edilmelidir (5, 79).

II.1.9.b- Omurganın görüntülenmesi:

AS, omurgada diskovertebral, apofizer, kostovertebral ve atlantoaksiyal eklemler ile posterior ligament yapışma yerlerini tutar. Omurgada ilk değişiklikler vertebra cisimlerinin ön kenarlarındaki konkavitenin azalmasıyla sonuçlanan, vertebra cisimleri köşelerindeki küçük erozyonlar ve bunu izleyen tamirdir. AS'de omurlardaki tipik radyolojik görünüm "*kareleşme (rarefaksiyon)*"dir. Omurların normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz omurların kareleşmesine yol açar. Düz grafilerde vertebra cisimleri ışıklı köşeleri olan kareler şeklinde görünürler. Bu değişiklikler genelde lomber omurgadan başlar ve yukarı doğru yayılırlar. Düz grafilerdeki omur

köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünüme "*Romanus lezyonları*" adı verilir (5, 79) (Şekil 6- A).

Entesitis bulgusu olarak ligaman ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları veya saçaklanma gözlenir. Entesitis yerlerinde simfisis pubiste, iliak krestte, spina iliaca anterior superiorde sakallanma ve erozyonlar; kalkaneal spur görülebilir. Annulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile omur cisimleri arasında sindesmofit olarak adlandırılan köprüler oluşur. Sindesmofitler ince, simetrik, birleşme eğilimindeki vertikal yapılardır. Soğan zarı tarzındaki bu oluşumlar vertebraları birleştirir (Şekil 6-B). Ankilozan spondilitte görülen sindesmofitler enteropatik spondilitte olduğu gibi bilateral ve simetrik olup, tutunma noktaları birbirini izleyen omur cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır (marjinal sindesmofitler). Reiter sendromu ve psöriatik spondilitte ise sindesmofitler asimetrik yerleşimlidirler ve omur kenarından başlamazlar (non-marjinal). SİE'deki inflamasyondan ankilozaya uzanan değişiklikler apofizer eklemlerde de oluşur ve radyografik olarak eklem aralığında düzensizlik, skleroz ve ankiloz saptanabilir. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm "*bambu kamışı görünümü*", apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise "*üçlü ray belirtisi*" olarak adlandırılır (79) (Şekil 6-C).



Şekil 6: A; Aktive Romanus lezyonları, B; Sindesmofitler, C; Bambu kamışı görünümü

Servikal omurga normalde en son tutulum bölgesi olmasına rağmen bazen kadınlarda ilk tutulum yeri olabilmektedir. Eklem aralığında daralma, apofizer eklemlerde eroziv değişiklikler ve ankiloz oluşabilir. Posterior longitudinal ligament tutunma yerleri ankiloza gidebilir ve bir spinöz çıkıntının diğerine ankiloze olmasına neden olabilir. Kemik sklerozu, anterior sindesmofitler ve spinöz çıkıntı erozyonları gözlenebilir. Nadiren RA'e benzer radyolojik bulgular veren atlantoaksiyal sublüksasyon izlenebilir (4, 79). Ankiloz olmuş omurgada diskovertebral bileşkede eroziv değişiklikler, "*Andersen lezyonları*" olarak adlandırılan steril spondilodiskit gelişebilir (Şekil 7). Bu durum yeni ortaya çıkan, şiddetli, lokalize edilebilen omurga ağrısında düşünülmelidir. Grafide disk aralığında daralma ve düzensiz dansite artışı, komşu omurlardan birisinde destrüktif lezyon beklenen bulgulardır. Sintigrafide lokal aktivite artışı saptanırken MRG ile diskit tanısı konulabilir. Ancak mutlaka infeksiyöz diskit veya osteomyelit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (5).



Şekil 7: Anderson lezyonları

II.1.9.c- Apendiküler sistemin görüntülenmesi:

AS'de omuz ve kalça dışındaki periferik bölgelerin tutulumu daha azdır. SİE ve omurga sonrası en sık tutulan eklem kalçadır. Kalçalar bilateral simetrik tutulur. Eklem aralığında konsantrik daralma, subkondral kemiğin düzensizliği ve sklerozu ve bazen eklem ankilozu görülebilir (75). Kemik ankilozu sıklıkla

eklemin periferik kısmında oluşur. Kemik ankilozla rağmen femur başı ve eklem aralığı normal görülebilir.

Uzun süreli AS hastalarının %30'unda omuz tutulumu gözlenir. Tutulum bilateral ve simetriktir. Eklem aralığında daralma ve humerus başının üst lateral kısmında küçük eroziv değişiklikler oluşur. Ligament tutunma yerlerinde kemik proliferasyonu gözlenebilir. Ancak bu değişiklikler ilerleyerek eklemde ankiloz oluşumuna yol açabilir.

AS'de diz tutulumu nadirdir, eğer olursa simetriktir. Eklemde effüzyon, kemik erozyonu ve proliferasyon bulunabilir.

Manubriosternal eklemde, simfisis pubiste, diskovertebral eklemde tutulum olabilir. Yine medial ve lateral malleolde, olekranonda, patella ön yüzünde, klavikula alt kenarında tutulum gözlenebilir (80).

Özellikle uzun süreli ankilozan spondilitte spinal osteoporoz sıklıkla görülür. Erken dönemde de osteoporoz görüldüğünü gösteren yayınlar mevcuttur. Osteoporoz büyük oranda immobilité ve/veya lokal sitokin salınımından kaynaklanmaktadır (5).

II.1. 10- AYIRICI TANI

AS'da en sık rastlanan şikayet bel ağrısı ve tutukludur. Bel ağrısının pek çok nedeni olmakla birlikte, AS genel popülasyonda en sık rastlanan bel ağrısı nedenlerinden değildir. Non-inflamatuvar spondilojenik nedenli bel ağrılarında ağrı genellikle aktivite ile artar, istirahatla azalır, göğüs ekspansiyonunda azalma yoktur. Lomber omurga lateral fleksiyonları normal sınırlardadır ve ESH sıklıkla normaldir. SİE radyografileri sıklıkla normaldir veya minimal dejeneratif değişiklikler gösterir; tipik kemik erozyonları ve subkondral skleroz bulunmaz. Dejeneratif disk hastalığında değişiklikler diskovertebral bileşkelerde ve apofizer eklemlerdedir, ayrıca osteofitler görülür. SİE'ler normaldir veya çok hafif bir dejenerasyon vardır. Erozyon ve subkondral skleroz gibi tipik sakroiliit bulguları yoktur.

Bazı yaşlı hastalarda SİE'de eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve eklem alt kısmında köprüleşen osteofitler yanlış olarak sakroiliit tanısı koydurabilir. Spinal stenozlu hastalar postürleri nedeniyle AS ile karıştırılabilir.

Ancak spinal stenoz daha çok yaşlılarda görülür, değişik derecelerde bel ağrısı vardır, ayakta dik durma ve sırt üstü yatma ile kötüleşirken, öne eğilme veya dizler fleksiyonda yan yatma ile düzelir (69,70).

Radyolojik sakroiliitin ayırıcı tanısında (Tablo 6) düşünülmesi gereken hastalıklar vardır. Keza entesitis de ayırıcı tanıda (Tablo 7) göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Tanı konulmasında güçlü çeken grup, klinik bulguları uyumlu olmakla birlikte radyografik bulguları olmayan hastalarla periferik artrit, entesitis gibi semptomların ön planda olduğu jüvenil veya kadın hasta grubudur. Bu hastalarda HLA-B27 yol gösterici olabilir. Yapılan bir çalışmada klinik olarak AS düşünülen hastaların %27'sinde 5 yıl içerisinde radyolojik sakroiliit geliştiği görülmüştür (81). Omurga ağrısı ve tutukluğu yapan diğer nedenler genellikle radyolojik tetkiklerle ayırt edilebilirken, Diffüz İdiopatik İskelet Hiperosteozisi (DISH) AS ile karışabilir. Ancak daha ileri yaşta ortaya çıkması, daha büyük ve asimetrik olabilen sindesmotiflerin varlığı ve sakroiliitin olmaması ile ayırt edilebilir (5, 82).

Tablo 6: Sakroiliit yapan nedenler

1. Spondiloartropatiler <ul style="list-style-type: none">❖ Ankilozan spondilit❖ Reaktif artrit❖ Psöriatik artrit❖ İnflamatuvar barsak hastalığı❖ Undiferansiye SPA❖ Akne ile ilişkili artrit veya SAPHO sendromu❖ İntestinal bypass artrit
2. İnfeksiyöz <ul style="list-style-type: none">❖ Pyojenik infeksiyonlar❖ Tüberküloz❖ Brusellozis❖ Whipple hastalığı
3. Diğerleri <ul style="list-style-type: none">❖ Hiperparatiroidizm❖ Parapleji❖ Sarkoidoz

Tablo 7: Entesopati yapan nedenler

<p>1. İnflamatuvar</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Romatoid artrit❖ Ankilozan spondilit❖ Reiter sendromu❖ Psöriatik artrit❖ İnflamatuvar barsak hastalığı❖ Lyme hastalığı❖ Geç başlangıçlı oligoartiküler jüvenil artrit❖ Lepra
<p>2. Mekanik/Dejeneratif</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Travma❖ Osteoartrit
<p>3. Metabolik/Endokrin</p> <ul style="list-style-type: none">❖ Diffüz idiopatik iskelet hiperostozisi❖ Akromegali❖ Retinoid tedavisi❖ Florozis❖ Hipoparatiroidizm❖ Hiperparatiroidizm❖ POEMS sendromu❖ X'e bağlı hipofosfatemi

Primer AS'ye benzer radyografik bulgular Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığına bağlı sekonder AS'de de gözlenebilir, Psöriazis ve Reiter sendromuna eşlik eden spondilit de benzer radyografik bulgular verebilir. Ancak bazı farklılıklar vardır, örneğin primer AS'de sindesmofitler genellikle asendan tarzındadır, alt torasik veya bitişik lomber omurgadan başlayıp üst torakal ve sonrasında servikal omurgaya doğru yayılır. Psöriatik spondilitte ise sindesmofitler rastgele yerleşimlidir ve asenden seyir izlemezler. Yine AS'de sindesmofitler vertebra cisimlerinin köşesinden (marjinal) başlarken reaktif artritte veya psöriazise bağlı spondilitte sindesmofitler marjinal değildir. Bir vertebra köşesinden diğerine doğru yayılma eğilimleri yoktur. Ancak bunlar bir vertebra ortasından başlayıp diğerine doğru yayılım gösterebilirler. SAPHO

sendromunda da (sinovit - akne - püstülozis - hiperostozis - osteitis) asimetrik oligoartrit, sakroiliit, sindesmofit, entesopati ve göğüs ön duvarı tutulumu gibi spondiloartropatik değişiklikler gözlenebilir (79).

Primer AS ve ilişkili hastalıklar (Reaktif artrit, enteropatik artrit, psöriatik artrit ve Juvenil AS) arasındaki farklılıklar Tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Ankilozan hiperosteozis (Forestier Hastalığı veya DISH) ise özellikle yaşlılarda gözlenen, HLA-B27 ile ilişkili olmayan anterior longitudinal ligamenti ve tendon ve bağların kemik tutunma yerlerini tutmakla karakterize bir tablodur. SİE'deki dejeneratif bulguları sakroiliiti taklit edebilir (79).

Akne, psöriazis gibi cilt hastalıklarının retinoidler ile uzun süreli tedavisi bazen spondiloartropatileri veya DISH'i taklit eden kemik anormalliklerine neden olabilir. Hiperparatiroidi, fluorozis, kondrokalsinozis, okronozis, paget hastalığı, Tbc spondilit, konjenital skolyoz ve kronik bruselloz yaptıkları SİE anormallikleri ve sindesmofit benzeri görüntü vermeleri açısından AS ile karışabilir. Her yaştaki hastalar için bel ağrısının ayırıcı tanısı yapılmalı ve malignensiler de düşünülmelidir (79).

Bel ağrısı yapan nedenler arasında septik (piyojen) sakroiliit veya diskrit, aksiyel osteomalazi veya osteoporoz, sakral yetmezlik fraktürleri ve kronik pelvik iltihabi hastalıklar sayılabilir. Bazen paraplejik veya guadruplejelerde de sakroiliite benzer tablo olabilir (79).

AS'in 45 yaş sonrası başlaması çok nadirdir. Ancak 50 yaş sonrası erkeklerde başlayan vakalar da tanımlanmıştır. Bunlarda genellikle başlangıçta çok az bir aksiyal tutulum vardır veya hiç yoktur, ancak sonrasında bilateral sakroiliit gelişebilir.

Osteitis kondensans ilii, özellikle genç multipar kadınlarda görülen HLA-B27 ile ilişkili olmayan sakroiliit ile karışabilen bir durumdur. SİE'lerin alt yarısına bitişik iliak kemiklerde üçgen şeklinde sklerotik bir kemik alanı vardır eklemler normaldir (70).

Tablo 8: Ankilozan spondilit ve ilişkili diğer hastalıkların karşılaştırılması

Özellikler	AS	Reaktif artrit	Juvenil AS	Psöriatik artrit	Enteropatik artrit
Başlama yaşı	<40 yaş	Genç-orta yaş	8-16 yaş	Genç-orta yaş	Genç-orta yaş
Cinsiyet oranı	K:E=3:1	E>K	E>K	E=K	E=K
Başlama tipi	Sinsi	Akut	Değişken	Değişken	Sinsi
Sakroiliit/spondilit	%100	<%50	<%50	~%20	<%20
Simetrik sakroiliit	Simetrik	Asimetrik	Değişken	Asimetrik	Simetrik
Periferik eklem	~%25	~%90	~%90	~%95	%15-20
HLA-B27	~%90	~%75	~%85	<%50	~%50
Göz tutulumu	%25-30	~%50	~%20	~%20	%15
Kalp tutulumu	%1-4	%5-10	Nadir	Nadir	Nadir
Deri-tırmak	Yok	<%40	Olağan değil	%100	Olağan değil
Enfeksiyon tetiği	Bilinmiyor	Evet	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

AS'in RA'den ayırımı genellikle güç değildir. RA hastalarında genellikle küçük eklemleri ve ekstremitelerin büyük eklemlerini simetrik tutan bir poliartrit vardır. SİE, apofizial ve kostavertebral eklemlerin tutulumu nadirdir. AS'de ise periferik eklemlerin (omuz ve kalça) tutulumu asimetriktir, alt ekstremiteleri daha çok tutar. RF negatiftir ve subkutan nodüller yoktur (69, 70).

II.1. 10.a- Juvenil Ankilozan Spondilit (JAS)

AS'li hastaların yaklaşık %10-19'u 16 yaşından önce başlar. JAS prevalansı yaklaşık 12-18/100.000'dir, Çoğunlukla 9 yaşından büyük erkek çocuklarda olmak üzere; 16 yaşından önce, genellikle alt ekstremitelerin seronegatif oligoartriti olarak başlar. Sıklıkla entezit eşlik eder. Klinik veya radyolojik olarak omurga ve SİE tutulumu saptanmaz. Sıklıkla inflamatuvar bel ağrısı, deri-mukoza bulguları veya gastrointestinal problemler yoktur. Alt taraf büyük eklemlerini, özellikle dizleri ve ayak bileklerini tutan artrit, bazı çocuklarda kasıklarda intermittant ağrıya neden olur. Travma veya enfeksiyon yok iken topallamadan yakınılır. Aşil tendonu, patellar tendon, plantar fasya entezis yerleri sık tutulur. Tarsometatarsal artrit, subtalar

ve talonaviküler eklem ankilozu, ayakta supinasyon deformitesi gelişebilir. JAS'li hastalarda 5-10 yıl içerisinde omurga tutuluşu ve sakroiliit görülür. Geç çocukluk çağında başlaması, erkekleri fazla tutması, servikal omurga tutulumunun sık olmaması, aralıklı oligoartrit tablosu, RF ve ANA negatifliği ve HLA B27 pozitifliği başlıca özellikleridir. Kızlarda servikal apofizyal füzyon ve ellerde artrit görülebilir.

JAS'in eklem dışı komplikasyonları, akut iritis, aort kapak yetmezliği (%30), C₁₋₂ subluksasyonu ve amiloidozdur. Apikal lop fibrozisi, IgA nefropatisi ve kauda equina sendromu bildirilmemiştir. JAS'li hastaların %95'i uzun süreli anti-inflamatuvar tedavi gerektirir ve sürekli periferik artrite sahip olur (69, 77).

II.1. 11. PROGNOZ

AS'in klinik gidişi değişkendir, özellikle erken dönemlerde remisyon ve alevlenmelerle karakterizedir. AS'li hastaların çoğunda prognoz iyidir. Hastaların yaklaşık yarısında omurgada kısıtlılık olmasına rağmen yalnızca %10-20'lik bir grupta uzun süreli sakatlık olabilir. Hastalık başlangıcından itibaren 10 yıl içerisinde prognoz hakkında fikir sahibi olunabilir.

Amor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SpA gelişiminin ilk 2 yılı içinde kalça tutulumu ya da aşağıdaki risk faktörlerinin üçünün mevcudiyeti ciddi hastalık için yol gösterici olarak saptanmıştır (spesifitesi %97.5, sensitivitesi %50.0):

- ESH > 30 mm/saat,
- NSAİİ tedavisine yanıtızlık,
- Lomber hareketlerde kısıtlılık,
- Sosis parmak,
- Oligoartrit,
- 16 yaşından erken başlangıç

Yine aynı çalışmada kalça eklemi tutulumunun ciddi hastalık açısından 23 kat artmış risk taşıdığı belirlenmiştir. Hastalığın ilk 2 yılında bu faktörlerin hiçbirisi mevcut değilse daha hafif bir seyir gözleneceği tahmin edilebilir (sensitivitesi %92.5, spesifitesi %78.0) (83).

Erken yaşta gelişen kalça tutuluşu, boyun omurlarındaki ankiloz prognozu ağırlaştırmakta, iş yerinde uzun süreli ayakta kalma veya soğuğa maruz kalma fonksiyonel yetersizlik açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Periferik eklem tutulumu olan hastalar, yalnızca aksiyal tutulumu olan hastalara göre daha fazla iş yerinden izin almaktadırlar.

Cinsiyetin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair veriler mevcuttur. Kadınlarda AS'nin daha geç yaşta başladığını, daha hafif seyrettiğini ve ekstrapinal tutulumun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1, 84). AS tanısı konulan 41 erkek ve 41 kadın üzerinde yapılan retrospektif başka bir çalışmada ise tanı sırasındaki özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (36). Ancak aynı çalışma hastalık boyunca kadınlarda üveit insidansı ve süresinin daha düşük, asemptomatik periyodların daha uzun olduğunu, lökosit ve gamma globulin sayılarının da daha düşük seyrettiğini göstermiştir. Çalışmanın sonunda periferik artrit ve artroz sebebi ile çalışmayan kadın sayısı erkeklerden daha düşük bulunmuş ve daha çok kadının fonksiyonel olarak aktif kaldığı tespit edilmiştir. Sakroileit kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanmasına rağmen, bambu kamışı görüntüsü insidansı daha düşük kalmıştır (36). Kadın ve erkek AS arasındaki farklılıklar Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Kadın ve erkek AS arasındaki farklılıklar

	Erkek	Kadın
HLA-B27	>%90	>%90
Tanıda gecikme (yıl)	3 yıl	10 yıl
İlerleme	+++	+
Şiddet	+++	+
Periferik eklem hastalığı		
Başlangıç	+	++
Daha sonra	+	+++
Spinal ankiloz	++	+
Boyun yakınması	+	++
Osteitis pubis	+	+++

HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. HLA-B27 negatif hastalarda hastalık daha geç başlar, akut anterior üveit daha az görülür, ailesel birikim daha azdır ve psoriasis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile daha yakın ilişki vardır (1).

Özellikle genç yaşta kalça tutulumu olan hastalarda daha fazla sakatlık beklenir. Hastaların %5'inden azında hastalıktan kaynaklanan ölüm görülür ve sıklıkla nedenler servikal dislokasyon ve kırıklar, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir (5).

II.1. 12. TEDAVİ

Çoğu hasta için AS, iyi bir işlevsel prognozu olan nisbeten hafif bir hastalıktır. AS tedavisindeki başlıca amaçlar; ağrı ve katılık semptomlarını azaltmak, fonksiyonu, mobilitayı düzeltmek ve korumak, yeti kaybını önlemek, yaşam kalitesini arttırmak ve yapısal hasarı önlemektir. Tedavi ilkeleri Tablo 10'da özetlenmiştir (7).

II.1.12.a-Fizyoterapi

AS tedavisinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Egzersizler; boyun, omuzlar ve kalçaların eklem hareket açıklığını ve göğüs ekspansiyonunu ve postürü koruyacak şekilde planlanmalıdır. Bu egzersizlerin yaşam boyu olduğu fikri hastaya kazandırılmalıdır. Hidroterapi, vücut ağırlığının ortadan kaldırıldığı ve özellikle hareketlerin maksimum sınırlarda yapılabilirdiği çok önemli bir ortam oluşturmaktadır. Kısa dalga diatermi, lokal soğuk veya sıcak, interferansiyel akım, lokal ultrason ve TENS gibi yöntemler ağrının azaltılması, eklem hareket açıklığının artırılması ve egzersizlerin rahat yapılmasına yardımcı olmaktadır. Lokal entesopati tedavisi için lokal steroid veya ultrason gibi tedavi araçları kullanılabilir.

Tablo 10: AS Tedavi İlkeleri

1. Tam iyileşme yoktur, ancak çoğu hasta iyi tedavi edilebilir
2. Erken tanı
3. Hasta eğitimi
4. Başta NSAİİ'ler olmak üzere antiromatizmal ilaçların uygun kullanımı
5. Bakımın sürekliliği
6. Günlük egzersizler
7. Sert şilte üzerinde uyumak
8. Uygun sporlar ve uğraşlar
9. Destek önlemler ve danışmanlık
10. Sigaradan uzak durulması
11. Travmadan uzak durulması (omurga osteoporozu)
12. Hasta destek gruplarına katılmak
13. Aile danışmanlığı

Tedavinin başlangıcında iyi bir eğitim programı uygulanmalıdır. Hastaya tedavinin başarısının düzenli yapılacak egzersiz programlarına bağlı olduğu anlatılmalıdır. Hastalara en uygun egzersizler seçilmeli ve yüzme gibi sporlar önerilmelidir. Kuvvete karşı koymayı gerektiren veya karşılıklı yapılan ikili ve şiddetli sporlardan kaçınılmalıdır. Postüral düzeltme, daha çok kötü postüral alışkanlıkların terk edilmesine bağlıdır. Kifozun ve kalça fleksiyon kontraktürünün önlenmesi veya azaltılması için günde en az 15-30 dakika yüzükoyun yatma, sert ve düz yatakta sadece boyun desteği sağlayacak ince bir yastık kullanarak uyuma, otururken dik postürü koruma, eklem hareket açıklığını ve postürü korumaya yardımcı olacak aktiviteler önerilmelidir. Göğüs hareketlerinin, solunum tekniklerinin düzgün olması sağlanmalıdır. Hastalara kesinlikle sigara içmemeleri öğütlenmelidir.

Uzun süreli başarıda hastanın kendi çabaları asıl unsurdur. Tedavi programları günlük yaşamlarının bir parçası olmalıdır. Tedavi programı hastanın mevcut durumu göz önünde tutularak gerçekçi yapılmalıdır. Yaşam boyu düzenli egzersiz için hastanın kendi motivasyonunun yanı sıra aile fertlerinin teşvikleri de önemlidir. Düzenli ev egzersizleri yanı sıra belirli aralıklarla fizik tedavi seanslarına ihtiyaç duyulabilir. Geç dönem hastalar bile pasif germe ve benzeri tekniklerden fayda görür. Periyodik şekilde hastanede eğitim programı verilir ve egzersizlerinin yeniden hatırlatılması yanı sıra, 3 hafta süre ile fizyoterapi ve hidroterapi uygulanabilir. Erken vakalarda iş uğraşı terapisi daha çok eğitim kısmına yöneliktir. Postür eğitimi ve psikolojik destek önemlidir. Hastalığın ilerlediği durumlarda, günlük yaşam aktivitelerinin ve iş yerinin ergonomisinin değerlendirilmesi daha da önemli hale gelir ve özellikle de masa başında çalışanlar için düzenli pozisyon değiştirme, aralıklarla kalkıp yürüme gibi davranış modelleri önerilmektedir (69, 70, 77).

II.1.12.b- Medikal tedavi

AS'de terapötik gelişmenin hızı RA gibi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarına kıyasla oldukça yavaştır. Bu hastalıklar arasında belirgin fenotipik ve etiyolojik farklılıklara rağmen, AS'de terapötik ajanların kullanılmasının mantıksal temeli hemen hemen tamamen bu ilaçların RA'da inflamasyonu iyileştirebilmesine bağlanmıştır. AS'li hastaların terapötik gelişmesini ve uygun tedavisini engelleyen faktörler arasında; semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin uzun olması, tedavinin etkinliğini ölçecek standardize ve

geçerliliği gösterilmiş sonlanım ölçüm araçlarının mevcut olmayışı, erken dönem hastalıkta yeterli duyarlılık ve spesifikliğe sahip tanısal araçların yokluğu, hastalığın patogenezinin iyi anlaşılammış olması ve uzun süredir hasta olan kişilerde yeni terapötik ajanların değerlendirilmesi sayılabilir. Bu çeşitli nedenlere bağlı olarak, AS tedavisi için geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılan terapötik ajanların etkileri büyük ölçüde semptomatiktir. Buna rağmen bu engellerden terapötik gelişmeye varılmasını sağlayan epeyce gelişme kaydedilmiş ve son zamanlarda kabul gören tedavilerin hastalık dönüştürücü olabileceğine ilişkin giderek artan sayıda veri elde edilmiştir (28).

AS'nin tedavisi primer olarak hastalığın klinik özelliklerine yönelik olmalıdır. Bu özellikler; 1) Enflamatuvar bel ağrısı, 2) Sabah tutukluğu, 3) Periferik artrit ve 4) Entesopatidir.

1. Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİ):

NSAİ'in enflamatuvar bel ağrısını hızlı bir şekilde azaltıp tutukluğu giderdikleri kesindir (90). Bu nedenle bu ilaçlar günümüzde de 'altın standart' konumlarını halen korumaktadır (91). Hatta bu ilaçlar hastalığın tanısını doğrulamak için de kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar ise indometazin, naproksen ve diklofenak gruplarıdır. Ancak hastaların bu ilaçlardan klinik olarak fayda görmeleri, bunları düzenli bir şekilde ve tercihen antienflamatuvar dozda almalarına bağlıdır. Ne yazık ki, bu ilaçların sebep olduğu iyileşme ilaç kesildikten sonra devam etmemektedir. Ayrıca hastalığın progresyonuna etkileri gösterilememiştir. Yani semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir. Gastrointestinal (Gİ) yan etkileri de bu ilaçların kullanımlarını kısıtlamaktadır. NSAİ alanların %10-60'ında bulantı, dispepsi, epigastrik ağrı ve diare gibi minör belirtilere rastlanır (92). Gastrik ülserle bağlı üst Gİ kanama, perforasyon, gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi daha ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkiler bu ilaçları 3 ay için kullananlarda %1-2, 12 ay kullananlarda %2-4 oranında bildirilmektedir (85).

Standart NSAİ ile kıyaslandığında (naproksen, diklofenak, ibuprofen vb) selektif COX2 inhibitörlerinin ciddi Gİ yan etkilere daha az yol açtığı gösterilmiştir (85, 93, 94). Bununla birlikte etkinlik yönünden üstünlükleri yoktur. AS'li hastalarda yapılan 6 haftalık randomize, çift kör ve plasebo kontrollü

çalışmada selekoksib (200 mg/g), ketoprofen (200 mg/g) ve plasebo ile kıyaslanmıştır. Primer sonlanma parametreleri olan ağrı (VAS) ve fonksiyonel bozuklukta (BASFI) selekoksib ve ketoprofen ile belirgin azalma görülürken plaseboda bu etki görülmemiştir (95).

AS'de NSAİİ tedavisinde önemli bir soru da hastanın bu ilacı ne kadar süre boyunca kullanacağıdır. Tanı konulduğunda bu ilaçlara başlamaya karar vermek kolaydır ancak hasta başlangıç tedavisine yanıt verdikten sonra uzun süreli tedavinin yönünü tayin etmek oldukça zordur. Şu ana kadar AS'de NSAİİ'nin sürekli mi yoksa sadece alevlenme dönemlerinde mi kullanılması gerektiği sorusuna verilmiş ortak bir cevap yoktur. Düzenli NSAİİ alımının egzersizi kolaylaştırarak eklemlerde olumlu etki yapacağını ileri süren araştırmacılar olmakla birlikte klinikte Gİ yan etkilerini önlemek amacı ile bu ilaçların sınırlı kullanılması tercih edilmektedir (85, 90).

2.Hastalığı modifiye edici ilaçlar (HMEİ):

RA'in aksine, AS'de hastalığı modifiye edici etkisi olduğu iddia edilen bir ilaç yoktur. Periferik eklem tutulumu olan hastalarda tedaviye yanıt daha iyidir ve ikinci kuşak ajanlarla en azından kısa sürelide olsa da sınırlı bir başarı sağlanabilmektedir. RA tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar AS tedavisinde de denenmiş olup, altın tuzları, D-penisilamin ve antimalaryal ilaçların etkili olmadığı gösterilmiştir (5, 79).

- **Sulfasalazin (SSZ):** AS'de en çok çalışılmış ilaç olmasına rağmen etkinliği halen tartışmalıdır. Beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde hastalığın semptomlarını azalttığı gösterilmiş (96) olmasına rağmen, 2 büyük çift-kör plasebo kontrollü çalışmada ise SSZ önemli oranda klinik etkinlik ortaya koyamamıştır (85, 86). SSZ'in periferik artritlerde etkili olduğu belirlenmesine rağmen aksiyel tutulumlarda belirgin yararlılığı gösterilememiştir (87). SSZ'in erken dönemde aksiyel tutulumlara da etkili olduğu (88) ve AS ile ilişkili uveitleri engellediği (89) bazı araştırmalarda vurgulanmaktadır.

SSZ'nin kullanımını sınırlayabilen yan etkiler ise en sık bulantı, kusma, anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Daha ciddi yan etkileri; toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendomu,

hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri döner, nadiren kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anomalileri erkek fertilitasını azaltabilir ve genel olarak genç erkek popülasyonunu etkileyen bu hastalıkta sorun yaratabilir (85, 90).

- **Mesalazin (MES):** Sulfasalazin, sulfopiridin (SP) ve mesalazinden oluşmuş bir dimerdir. SP, sistemik olarak absorbe edilir ve RA'da aktif bileşen olduğu gösterilmiştir. Diğer bir bileşen olan MES bağırsakta kalır ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkili olan komponenttir. Bağırsak bozukluğu, SpA etyolojisinde rol oynadığından MES'nin SpA tedavisinde SSZ'den daha etkin ve daha az yan etkileri olabileceği fikrinden yola çıkan Taggrat ve arkadaşları (97), SSZ (2 gr/g) ile onun iki bileşenini (SP 1.25 gr/g ve 5ASA 800 mg/g) 90 aktif AS hastasının tedavisinde kıyaslamışlardır. Çalışmanın sonunda MES grubunda hastalık aktivite parametrelerinde anlamlı değişiklik olmazken SP grubunda IgA, IgG ve IgM'de anlamlı azalma olmuştur. SSZ grubunda IgG ve A seviyesi, gece ağrısı ve genel spinal ağrıda belirgin azalma görülmüştür. Hasta ve hekimin global değerlendirmesinde SSZ ve SP alan hastalarda MES alanlardan daha iyi düzelme varken, SSZ ve SP arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

- **Metotreksat (MTX):** Son yıllarda RA tedavisinde altın standart haline gelmesi AS'de de yararlı olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Birkaç vaka yayınında tedaviye dirençli AS vakalarında yararlı etkileri bulunmuştur. Sampaio-Barros ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada, 34 tedaviye dirençli hastanın %53'ünde MTX tedavisine iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Araştırmacılar periferik artritli olan 18 hastadan 16'sında tedaviye yanıt olduğunu gözleyerek MTX'ın özellikle periferik artritli olgularda etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Altan ve arkadaşları tarafından yapılan kontrollü çalışmada ise MTX'ın tek başına Naproksene üstünlüğü araştırılmıştır. Ellibir hasta rasgele iki gruba ayrılarak, bir gruba sadece 1000 mg/gün Naproksen, diğer gruba ise aynı dozda naproksene ilave olarak haftada 7,5 mg MTX verilen hastalar birinci yılın sonunda enflamasyon ve fonksiyonel parametreler bakımından değerlendirilmiştir. Sadece hekim global değerlendirmesi parametresinde

MTX'ın üstünlüğü saptanmış, diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (99).

- **Kortikosteroidler:** AS tedavisinde uzun süreli sistemik kortikosteroidlerin yeri bulunmamaktadır. Ancak refrakter AS'de yararlı olabilmektedir. Pulse metilprednizolon 15 mg/kg/gün dozda 3 gün üst üste verildiğinde; geçici de olsa akut atakta ağrı ve kısıtlılığı rahatlatılabilir. Bu şekilde sağlanan rahatlama postürün korunması ve maksimum hareketin sağlanması bakımından yarar sağlamaktadır. Akut anterior üveit tedavisinde, göz içi damla ve enjeksiyon şeklinde lokal ve/veya oral tedavi gerekmektedir. Lokal kortikosteroid tedavisi, periferik eklem hastalığı veya entesopatinin lokal tedavisi için kullanılabilir (5, 70). SİE'e yapılacak intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu, hızlı ve uzun süreli bir rahatlama sağlayabilir. Ancak karmaşık anatomisi nedeniyle bu ekleme ulaşmak zordur, bununla birlikte MRG, BT ve artrografi gibi tekniklerin kullanılması ile intraartiküler enjeksiyonlar kolaylaşmıştır (90).

3. Antisitokin tedaviler:

- **İmmünsüpresifler:** Bazı ağır olgularda siklofosamid ve azatiyopirin kullanımı ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Üç hafta süre ile gün aşırı 200 mg IV ve sonrası 3 ay 100 mg oral siklofosamid kullanımının periferik eklemlerde sinoviti ve spinal ağrıyı azalttığı, ancak omurga hareketlerinde olumlu bir gelişme sağlamadığı bildirilmiştir. Durez ve Horsmans, NSAİİ, SSZ ve MTX'a dirençli 37 yaşındaki bir erkek hastada intravenöz yüklemenin ardından oral azatiyopirin ile tedaviye dramatik yanıt bildirmişlerdir (100). Azatiyopirin kullanımı primer olarak myelotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca uzun süreli kullanımının reversibl kromozom anomalilerine yol açması, bu ilacın neoplastik hastalıklar için potansiyel etki yapabileceğini düşündürmektedir. Azatiyopirin ile kontrol edilmesi güç entesopatilerin tedavi edilebildiğine dair bilgiler olmakla birlikte, kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (70).

Başka bir HMEİ olan siklosporin de AS'de denenmiştir. İlaç tedaviye dirençli 68 yaşında bir kadın hastaya 4 mg/kg dozunda verilmiş ve klinik ve laboratuvar düzelme elde edilmiştir. Ancak ilacın kesilmesinden sonra periferik artrit tekrar ortaya çıktığı görülmüştür (101).

- **Bifosfonatlar:** Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun ve gecikmiş tip hipersensitivite kronik enflamasyonunun potent inhibitörüdürler. Kemik dokusunda seçici olarak lokalize olmaları ve enflamasyonu azaltabilmeleri bu ilaçların osteoporoz ve metastatik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına neden olmuştur. Ayrıca hayvan modellerinde bifosfonatların kronik inflamasyonu ve patolojik mineralizasyonu azalttığı gösterilmiştir (90). Bu veriler bifosfonatların romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla en çok çalışılan bifosfonat pamidronattır. RA'li hastalarda pamidronatın enflamasyonu baskılayıcı etkisi hakkında çeşitli sonuçlar yayınlanmıştır. AS'de pamidronatın etkisini değerlendiren çalışmaların çıkış noktası, bifosfonatların RA'li hayvan modellerinde enflamasyonu ve kartilaj/kemik erozyonunu baskıladığının gösterilmesidir. Maksymowych ve arkadaşlarının yaptığı 6 aylık randomize kontrollü çalışmada 84 AS'li hastada aylık dozlarla verilen İV 60 mg pamidronat 10 mg doz ile kıyaslanmıştır. Araştırmacılar pamidronatın verilmesinden sonra hafif bir kas-eklem ağrısı geliştiği için kontrol grubunda plasebo yerine 10 mg pamidronat vermeyi tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Altı ay sonunda 60 mg pamidronat verilen grupta diğer gruba göre Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI), BASFI, global indeks (BAS-GI), ve metroloji indeksi (BASMI) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edilirken, C-reaktif protein (CRP) ve ESH'ında anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (102).

Pamidronatın yan etkileri geçici asemptomatik hipokalsemi, geçici lenfopeni, kemik ağrısı ve infüzyon alanındaki reaksiyonlardır. Uygun doz, oral tedavinin etkinliği, yapısal hasara etkisi, erken dönem AS'de etkinliği gibi konularda daha çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Alendronat, risedronat gibi daha potent bifosfonatların da bu konuda araştırılmaya ihtiyaçları vardır (85).

- **Anti tümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF α) tedavisi:** İnflksimab, adalimumab ve etanerceptten oluşan bu grup ilaçlara ileriki sayfalarda daha ayrıntılı değinilecektir.

- **Talidomid:** TNF α 'yı hedef alan başka bir ilaç da talidomidir. Talidomidin in-vitro çalışmalarda normal monositlerden TNF α üretimini

baskıladığı ve invivo çalışmalarda eritema nodozumlu ve pulmoner tüberkulozlu hastalarda plazma TNF α seviyesini dūřurdūđu gözlenmiştir. Ayrıca kollajen ile indüklenen artrit modellerinde efektif olduğu bildirilmiştir (103). Bundan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada Huang ve arkadaşları tedaviye dirençli 30 erkek AS'li hastada 200 mg/gün dozunda talidomid ile 12 aylık açık çalışma planlamışlardır. Tedaviyi tamamlayan 26 hastada 7 primer parametreden (BASDAI, BASFI, sabah tutukluğu, total vücut ağrısı, spinal ağrı, hastanın ve hekimin global değerlendirmesi) 4'nde %20'den daha fazla iyileşme ve periferik kandaki mononükleer hücrelerden TNF α transkripsiyonunda azalma tespit edilmiştir (104).

II.1.12.b- Radyoterapi

Lösemi insidansında artışa yol açtığı anlaşılana kadar omurga ve SİE'lere yönelik radyoterapi 1960'lı yıllarda uzun süre kullanılmıştır. Günümüzde de yarar-zarar oranı hesaplanarak, diğer tedavilere yanıt vermeyen artritlerde ve entezopatilerde lokal radyoterapi klasik tedavide hala yer almaktadır. Ayrıca kronik sinovit tedavisinde özellikle Yitrium-90 ile radyoaktif sinovyektomi yapılabilir. Her iki tedavide teratojenik etki nedeni ile fertil hastalara uygulanmamalıdır (5).

II.1.12.c- Cerrahi tedavi

AS'li bir hastada, fleksiyon deformitesi gelişmiş tutuk servikal omurga ve hareketi kısıtlanmış göğüs duvarı varlığının herhangi bir operasyonda anestezi açısından sorun oluşturabileceği unutulmamalı, anestezi oluşabilecek komplikasyonlar yönünden uyarılmalıdır. Buna rağmen hastalıkla ilgili bazı durumlarda cerrahi tedaviye başvurulabilir: a) Kalça eklemi tutulumunun ileri sakatlığa yol açması halinde kalça artroplastisi uygulanabilir, b) Omurgada bir seviye dışında tüm disk aralıklarında sindesmofit oluşması durumunda hareketler sırasındaki aşırı yüklenmeye bağlı olarak şiddetli ağrı veya diskite yol açması durumunda tek seviyeli füzyon yapılabilir (5).

II.1.12.d- Eklem dışı tutulumun tedavisi

En sık görülen eklem dışı tutulum olan akut anterior üveitin tedavisi geciktiğinde posterior sineşi ve sekonder glokom riski vardır. AS'da üveitin tedavisinde genellikle lokal steroid ve pupili dilate eden atropin gibi ilaçlar ile ışıktan koruma yeterlidir. Bazı olgularda sistemik kortikosteroid ve intraoküler steroid enjeksiyonu gerekebilir (4).

AS'de kardiyak ve pulmoner tutulum gibi diğer tüm eklem dışı tutulumlarda AS tedavisinden bağımsız olarak soruna özgü tedavi uygulanmalıdır.

II.1. 13. HASTANIN İZLEMİ

Hastanın izleminde tüm inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi ESH ve CRP yardımcı olabilir, ancak bu parametrelerle hastalık aktivitesi her zaman ilişkili olmayabilir. Ağrı ve tutukluk gibi semptomlar çeşitli yöntemlerle (VAS-görsel analog skala, Likert tipi skala) değerlendirilebilir. Fizik muayenede değerlendirilen schober, oksiput-duvar mesafesi gibi objektif ölçümler, omurga hareketliliğinin goniometrik ölçümü, SİE germe testleri izlemde kullanılabilir. Ancak bu ölçümlerin gün içinde eklem hareketliliğinin değişmesi ile değişkenlik gösterebildiği, gözlemciler arasında farklılık olabildiği ve hastanın önceki değerleri ile karşılaştırılmasının önemli olduğu unutulmamalıdır (74).

AS'li hastalar geniş klinik prezentasyonlarla karakterize olabilir, radyografik profiller ve sonuçları, şu anki teşhis ve klasifikasyon sistemleri ile iyi ayırt edilemeyebilir. Yetersizlikler, klinisyenlerin AS'li hastalarını tam olarak tanımlamalarını sınırlandırmaktadır. Geçmiş yıllara baktığımızda klinik çalışmalarda ve özellikle günlük pratikte, AS'in tanısında 1984 New York kriterleri kullanılıyordu. Günümüzde de halen modifiye edilmiş New York tanı kriterleri tanı ve sınıflama kriteri olarak kullanılmaktadır.

Hastalığın erken zamanlarında mümkün olan tüm kriterler yetersiz ve eksiktir. Bazı klinisyenler sakroiliitin erken tanısı için MRG'yi tercih etmektedir. Günümüzde hastalığın klinik aktivitesini ve fonksiyonel yetilerini ölçebilmek için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

AS'de hastalığın durumu ve seyri; metrolojik, radyolojik, laboratuvar ve fonksiyonel kapasite ile belirlenmektedir. Bu birbirleri ile olan ilişkileri hastalık aktivitesi, klinik takip progresyonu; ayrıca tedaviye yanıt hala tam olarak standardize edilememiştir. Standardize olmayan spinal mobilite ölçümleri, hastalığın şiddeti ve ağrı derecesi tek başlarına belirleyici kriter olmamalarına rağmen hastalığın klinik takibinde önemli yer tutmaktadır.

Son değerlendirme ve izlemin standardizasyonu için SpA prototipi olan AS üzerinde çalışmalar başlamıştır. Bu amaçla Uluslararası Ankilozan Spondilit Çalışma Grubu (ASAS) oluşturulmuştur. Hasta izleminin 4 farklı durum için standardizasyonu uygun görülmüştür. Bu durumlar;

1. Hastalığın kontrolünü sağlayan antiromatizmal ilaç tedavisi,
2. Semptomları modifiye edici antiromatizmal ilaç tedavisi,
3. Günlük uygulamalarda klinik kayıt tutma,
4. Fizik tedavinin etkinliğini değerlendirme.

ASAS çalışma grubu, bu 4 durumda hasta izleminde değerlendirilmesi gereken alanlar ve bu alanların değerlendirilmesinde önerilen ölçüm yöntemlerini belirlemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. ASAS tarafından önerilen AS izlem parametreleri

Alan	Ölçüm Yöntemi
1. Fonksiyon	BASFI veya Dougados Fonksiyonel İndeks (DFI)
2. Ağrı	VAS, geçen hafta, omurga, gece, AS'ye bağlı
3. Spinal mobilite	Göğüs ekspansiyonu ve modifiye Schober (10 cm) ve oksiput-duvar mesafesi
4. Hastanın global	VAS, geçen hafta
5. Tutukluk	Sabah tutukluğu süresi, omurga, geçen hafta
6. Periferik eklemler/entesisler	Şiş eklem sayısı (44 eklem sayımı); entesisler için halen önerilen yöntem yok
7. Akut faz reaktanları	ESH
8. Radyografi-omurga	AP ve lateral lumbal ve lateral servikal
9. Radyografi-kalçalar	Pelvis (SI eklem ve kalçalar)
10. Yorgunluk	Halen önerilen yöntem yok

II.1.13.a- Öykü:

Hastanın bel ağrısı ve belindeki sabah tutukluğu süresi sorgulanmalıdır. ASAS grubunca son hafta içindeki bel ağrısı şiddeti değerlendiriminin Vizüel analog skala (VAS) ile yapılması önerilmektedir.

BAS-GI (Bath Ankilozan Spondilit Global İndeksi);

VAS'a göre yanıtlanan 2 soru içerir. Genel iyilik halini değerlendirir. Sırasıyla son haftada ve son altı aydaki iyilik halini içeren iki soru sorulur. Bu iki maddenin ortalaması nihai BAS-GI skorunu verir (Tablo 12) (34).

Tablo 12: BAS-GI (Bath Ankilozan Spondilit Global İndeksi)

GLOBAL İNDEKS (BAS-G):	TOPLAM PUAN:
a) Geçen hafta boyunca hastalığınızın genel durumunuzu nasıl etkilediğini çok iyi ve çok kötü arasında bir yere koyarak işaretleyiniz.	
Çok iyi _____	Çok kötü
b) Son altı ay boyunca hastalığınızın genel durumunuzu nasıl etkilediğini çok iyi ve çok kötü arasında bir yere koyarak işaretleyiniz.	
Çok iyi _____	Çok kötü

II.1.13.b- Muayene: Metrolojik parametreler (Schober ölçümü, el-yer mesafesi, oksiput-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu gibi) ve eklemlerin durumunu (hassasiyet ve/veya şişlik) gösteren parametreler değerlendirilir. Bu amaçla AS'li hastalarda kullanılmak üzere Bath AS Metroloji İndeksi (BASMİ) geliştirilmiştir. ASAS grubunca bu indekste; modifiye Schober (10 cm), oksiput-duvar mesafesi ve göğüs ekspansiyonu ölçümleri önerilmektedir (79, 105).

BASMI (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi); Çabukluğu, uygunluğu, güvenilirliği bakımından AS'li hastalarda hastalık durumunu ve progresyonunu ortaya koyma konusunda standart bir index olarak kabul edilmektedir. BASMI, süratli (7 dakikada uygulanabilir), verimli ve hastalığın spektrumlarına göre hassas bir yapıdadır (106).

AS'de entesopati ve periferik eklem tutulumunun değerlendirilmesi de önemlidir. Mander tarafından 1987'de tanımlanan 66 entezisin basmakla duyarlılığının değerlendirildiği uzun ve zahmetli Mander Entesit İndeksi (MEI) (108) yerine daha az sayıda entezisin değerlendirildiği geçerli ve güvenilir bir entezis indeksi tanımlanmıştır (109). Maastricht AS Entesit Skoru (MASES) adı verilen bu ölçek ile 1 ve 7. kostokondral eklem, posterior ve anterior iliyak spinalar, iliyak krista, aşil yapışma yeri çift taraflı olarak, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir. MEI ve BASDAI ile iyi korelasyonu olduğu saptanmıştır (114).

II.1.13.c. Laboratuvar inceleme:

Gerek ortalama ESH, gerekse CRP birçok romatizmal hastalıkta akut faz reaksiyonunu belirlemede değerli parametreler olarak kabul edilmektedirler. Oysa AS'de her iki parametre de hastalık aktivitesini göstermede orta derecede bir öneme sahiptir. CRP'nin daha çok periferik tutulumlu veya ekstra-artiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesi olduğu ifade edilmektedir. ASAS grubu AS'de akut faz reaktanı olarak ESH'nin kullanılmasını önermiştir. 191 hastanın alındığı kesitsel bir çalışmada ESH ile CRP, hastalık aktivite parametreleri ile zayıf / orta derecede korelasyon göstermişler ve bu iki parametrenin birbirlerine üstün olmadıkları saptanmıştır (79).

II.1.13.d. Radyolojik inceleme:

Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle sakroiliitin saptanması AS tanısı için şart olduğu halde, bunun hasta izleminde önemli olup olmadığı tartışmalıdır. Bu hastalarda uzun dönemde omurga ve kalçalardaki hasarı belirlemek amacıyla radyolojik parametrelerin kullanımı gereklidir. ASAS grubunun önerisi, omurgadaki hasarın antero-posterior/lateral lomber ve lateral servikal grafilerle, kalça ve SİE'lerdeki hasarın pelvis grafisiyle değerlendirilmesidir. SİE'lerin değerlendirilmesinde, bu eklemlerdeki radyolojik değişmeyi 5 evrede sınıflayan New York kriterleri kullanılabilir. AS'de radyolojik hasarı skorlayan iki farklı radyolojik indeks geliştirilmiştir. Bunlardan biri Stoke AS Omurga Skorlaması (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS), diğeri de Bath AS Radyolojik İndeksi (BASRI)'dir. SASSS lomber omurgada anterior ve posterior vertebra köşelerini skorlayan detaylı bir skorlamadır (skor 0–72). Daha sonra

Creemers ve arkadaşları tarafından SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu belirtilmiştir (111–114). SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, MASSS hem lomberde, hem de servikalde C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

BASRI (Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi): SİE'ler, lomber ve servikal omurga ve kalçaları bölgesel global olarak değerlendiren bir skorum sistemidir. Her bölge 0-4 olarak skorlanarak toplam skor alınır. Toplam skor kalça dahil edilirse 2-16, edilmezse 2-12 arasında değişir. Hastaların uzun dönemde omurga ve kalça hasarını belirlemek amacıyla radyolojik parametre kullanımı gerekmektedir. BASRI indeksinde; New York kriterleri 0-4 arasında değişen beş adet sakroiliit derecesi tanımlanmaktadır (Tablo 13).

İnflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin nesnel olarak görüntülenmesi için MRG ve ultrasonografi, radyografik incelemelerden daha duyarlı sonuçlar vermektedir (115, 116). MRG'nin radyolojik değişiklikler oluşmadan önce inflamasyonu gösterebildiği ve erken tanıda maliyetine değer bir inceleme olduğu, ancak klinik uygulamada ilerlemeyi izlemek için pahalı bir yöntem olduğu belirtilmektedir (114).

II.1.13.e- Fonksiyonel değerlendirme:

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (2). Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (69, 117-119). Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığının değerlendirilmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-GI) ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesi ve işlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır (114, 120).

Tablo 13: Bath Radyoloji İndeksi (BASRI) (113)

<p>BASRI-s: (Toplam skor: 2-12)</p> <p>1- SİE'ler (2-4) için derecelendirme:</p> <ol style="list-style-type: none">0. Normal1. Şüpheli değişiklikler2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp4. Tam ankiloz <p>2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:</p> <ol style="list-style-type: none">0. Normal1. Şüpheli2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon) <p>BASRI-h: (Toplam skor: 0-4)</p> <p>4- Kalça eklemleri</p> <ol style="list-style-type: none">0: Normal1: Şüpheli2: Hafif3: Orta4: şiddetli <p>BASRI-t =4 skor toplamı (2-16)</p>

BASFİ 1990'da geliştirilmiş olup, VAS'a göre değerlendirilen 10 sorudan oluşur. Bunların 8'i günlük yaşam aktiviteleriyle, 2'si günlük yaşamla başa çıkmayı değerlendirilen sorulardır. İndeks skoru 10 maddenin ortalaması alınarak 0-10 arasında puanlandırılır. Yüksek skorlar daha ileri düzeydeki bozukluklara işaret eder.

DFI, 1984'de geliştirilmiş olup, farklı günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini değerlendiren 20 maddeden oluşur. İndeks '*yapabiliyor musunuz?*

sorusuna üç yanıt seçeneği sunmakta ve toplam skor 0-40 arasında değişmektedir.

BASFI ve DFI arasında önemli bazı farklılıklar bulunmaktadır. DFI yalnızca AS ile ilgilenen doktorlar tarafından geliştirilmişken, BASFI doktor, fizyoterapist ve hastalardan oluşan bir ekip tarafından geliştirilmiştir (2). BASFI, DFI'den 6 yıl sonra oluşturulduğu için maddelerin seçimi, anketin uzunluğu gibi konularda bazı avantajlara sahiptir. BASFI'nin 10 sorusundan yedisi DFI ile benzer fonksiyonları değerlendirmektedir. Birbirini tekrarlayan veya fonksiyondan çok semptomları sorgulayan sorulardan kaçınılmıştır (121).

HAQ-S (Sağlık Değerlendirmesi Sorgulaması): Sağlık değerlendirme anketinden modifiye edilmiştir (6, 117). Sağlık durumu ve işlev düzeyiyle ilgili 8 alt ölçekten oluşmuş ve 2 alt ölçekte işlev kabiliyetiyle ilgili AS'e özgü fazladan 5 soruyla genişletilmiştir (106). Sorular, Likert-formatlı (dereceli) ölçekler üzerinde yanıtlanmıştır. Tüm alt ölçeklerin ortalaması, 0 (en iyi) ile 3 (en kötü) arasında değişen toplam puanı verir.

BASFİ, DFİ ve HAQ-S'in birlikte uygulandığı bir çalışmada BASFİ'nin değişime duyarlılığı diğer iki endekse göre daha iyi bulunmuştur. BASFİ ve DFİ'nin, hastalık aktivitesi ve radyolojik hasarla korelasyonları benzer bulunmuştur. BASFİ ve DFİ'yi içeren çalışmaların analiz edildiği bir yayında, fizik tedavi modalitelerinin etkinliğini değerlendirmede BASFİ'nin ayırdedebilme (diskriminatif) kapasitenin daha iyi olduğu belirtilmiştir (121).

ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire): AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (122). Tamamen hastanın yaşam beklentileri, hastalığının bu beklentiler üzerine etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilen hastanın oluşturduğu indeks (Patient Generated Index-PGI) de ASQoL, BASDAI, EuroQoL ile iyi korelasyon gösteren, geçerli ve güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir (123). ASQoL 18 evet/hayır sorusu içerir. Puan aralığı 0-18'dir, düşük puanlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir.

BASDAI (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi): Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen BASDAI yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır. İlk 4 soruya 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir. BASDAI \geq 4 ise aktivasyon olarak değerlendirilir (3). Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (114, 124).

Ayrıca AS'li hastalarda yorgunluğun çok sık görülmesi, bu durumun hastalığın aktivitesini arttırarak, önemli iş gücü kaybına neden olması ve hastanın psikolojik durumunu olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle Belza ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Multidimensional Assesment of Fatigue Scale" (MAF) kullanılmaktadır (146). Burada yorgunluk şiddeti, sıklığı, günlük fonksiyonları ve psikolojik durumu etkilemesi açısından 5 boyutlu değerlendirme yapılır. Her biri VAS ile 10 üzerinden puanlanmakta ve maksimum skor 50 olarak tespit edilmektedir.

Kronik hastalarda hastanın psikolojik durumu etkilenebilmekte, bu da en sık depresyon ve anksiyete olarak karşımıza çıkmaktadır. Depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği en sık kullanılan skalalardan biridir. Bu ölçek 21 sorudan oluşmakta, her bir soru 0-3 arasında puan almakta olup, maksimum puan 63 olmaktadır (125).

II.2. ANTI TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR (anti-TNF) α TEDAVİSİ

Son yıllarda birçok romatizmal hastalığın patofizyolojik temellerinin aydınlatılması ile birlikte biyofarmakolojideki gelişmeler, biyolojik ajanlarla tedavileri gündeme getirmiştir.

Tümör nekrozis faktör α (TNF α), peptit mediatör ailesinin bir üyesidir. TNF α pek çok hücre tipi tarafından üretilenle birlikte; inflamatuvar durumlarda, proinflamatuvar stimuluslara yanıt olarak temelde makrofajlar tarafından salgılanır. İnsan TNF α 'sı, plazma mebranında bulunan 26 kD'luk transmembran proteini olarak sentez ve eksprese edilip, spesifik metalloproteinaz enzimi olan TACE (TNF α converting enzim) tarafından

parçalanır. Parçalanma sonrasında TNF α aktif homotrimerini oluşturmak üzere 17 kD ağırlığındaki çözünebilir bir proteine oligomerize olur. TNF α 'nın etkilerine yapısal olarak birbirinden farklı 2 reseptör aracılık eder. Bunlar TNF-R1 (55 kD, CD120a) ve TNF-R2 (75 kD, CD120b)'dir (126, 127).

TNF α 'nın birçok düzeyde etkileri vardır; programlı hücre ölümünde (apoptozis) önemli bir rol üstlenir, çok sayıda inflamatuvar ve immün-regülatuvar aktiviteye aracılık eder. TNF α birçok adezyon molekülünün endotelial ekspresyonunu arttırmak suretiyle nötrofil, lenfosit ve monosit gibi hücrelerin inflamasyon alanına göç etmesini sağlar. Bu sitokin aynı zamanda proinflamatuvar rol üstlenen IL1, IL6, IL8, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör) ve diğer inflamasyon mediatörlerinin (prostoglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktör) sentezini uyarmasıdır. TNF α , makrofaj ve fibroblastları, kıkırdak ve doku hasarına sebep olan kollajenaz stromelin gibi matriks metalloproteinazları sentezlemek üzere uyarabilir. Tüm bunlara ilave olarak TNF α direk olarak ağrı, ateş ve kaşeksiye neden olabilir (127).

RA'li hastalarda TNF α 'nın rolü son yıllarda araştırılmış, TNF α 'yı bloke eden ajanlarla çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu ilaçların eklem hasarını ve hastalık progresyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir. AS ile RA'in etyopatogenezi farklı olmakla birlikte, AS'de de TNF α 'nın enflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada konsantrasyonu hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemesine rağmen, AS'li hastaların serumunda enflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre daha yüksek miktarda TNF α 'ya rastlanmıştır (128). Daha yeni bir çalışmada AS'li hastaların SiE biopsilerinde yüksek miktarda TNF α messenger RNA ve protein bulunmuştur (22). SpA ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişki de, AS'de TNF α 'nın bir rolü olabileceğinin kanıtı sayılabilir. Erken dönem Crohn hastalığına benzeyen mikroskobik ve makroskobik bağırsak enflamasyonu AS'li hastaların %20-60'ında görülmektedir. AS'deki bağırsak lezyonları sessiz olabilir ve daha çok akut periferik artritli hastalarda rastlanır (85).

Bu veriler göz önüne alındığında TNF α 'nın AS'in de patogenezinde rol oynayabileceği ve anti-TNF α tedavisinin AS'de yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini gündeme getirmiştir. Nitekim bu ajanların immuno-modülatör

etkilerinin SpA'de gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir (85). Şu anda AS tedavisinde klinik kullanımda olan üç anti-TNF α ajanı bulunmaktadır. Bunlar kimerik anti-TNF α olan Infliximab, solübl TNF-R bileşeni olan Etanercept ve eskiden D2E7 olarak bilinen ve insan anti-TNF α antikoru olan Adalimumab'dır. Her üç ajan da TNF inhibitörü olmasına rağmen aralarında birtakım farklılıklar bulunmaktadır (127).

Infliximab:

İnsan IgG1 kappa'nın sabit bölgesiyle, yüksek derecede affinite ile mürin nötralizasyonu yapan anti-Hu TNF α antikorunun değişken bölgesinin birleştirilmesi ile oluşan bir kimerik fare-insan monoklonal antikorudur. Oluşan ürünün %70'i insan, %30'u fare kaynaklıdır. İnfliximab, TNF α 'nın solubl ve transmembran proteinlerine yüksek affinite ile bağlanarak TNF α 'nın biyolojik aktivitesini nötralize eder ve TNF α 'nın reseptörü ile etkileşimini inhibe eder.

Tavsiye edilen başlangıç dozu intravenöz infüzyonla 3-5 mg/kg olarak verilmesi ve ardından ilk infüzyondan sonraki 2. ve 6. haftalarda ve daha sonra her 8 haftada bir tekrarlanmasıdır. RA hastalarında İnfliximab, MTX ile kombine edilmesi önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi ile yüksek doz ihtiyacı ve infüzyon aralıklarının kısaltılması ihtiyacı ortadan kalkar, antikor oluşumu azalır, yan etkiler azalır ve ilacın etkinliği artar. Ancak AS hastalarında MTX eklenmesinin ek yararı olduğuna ilişkin bir veri yoktur (130). Yüksek dozlar için daha uzun yarılanma ömürleri rapor edilmekle birlikte infliximabın yarı ömrü 3 mg/kg dozda 8-9,5 gündür. Ortalama dağılım hacmi 3-5 litre, klirensi 0,01 lt/saat'tir (127).

Etanercept:

İki p75 TNF-R ekstrasellüler yapının insan IgG1'inin kristalize olabilen Fc parçasına bağlanmasıyla oluşur. Oluşan molekül, hem TNF α hem de TNF- β olarak bilinen lenfotoksin- α (LT- α)'yı yüksek affinite ve spesifitede bağlayan dimerik, solübl TNF-R'dir. Etanerceptteki TNF-R yapıları, TNF trimerinin üzerindeki receptör bağlayıcı üç bölgeden ikisine bağlanır ve TNF'nin işlevlerini bloke ederek proinflamatuvar yanıtı engellemiş olur (129).

Haftada iki kez 25 mg dozunda subcutan (SC) hazır injeksiyon tarzında uygulanır. Yaklaşık 50 saat sonra pik konsantrasyon değerine ulaşır. Immünglobülin yapısından dolayı yarılanma ömrü 3-4,8 gün arasındadır. Klirensinin retiküloendotelyal sistem tarafından Fc bağlanması suretiyle olabileceği düşünülmekle birlikte dolaşımdan nasıl temizlendiği açık değildir (127).

Adalimumab:

Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikorudur. TNFα'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affiniteye bağlanarak TNFα'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur (127).

Optimal doz iki haftada bir 40 mg SC olarak uygulanır, düşük klirens sahiptir ve vasküler kompartmanda dağılır. Eliminasyon yarı ömrü doğal IgG1'inkine benzerdir ve 10-13,6 gün arasındadır (127).

Anti-TNFα tedavilerinin kullanımı konulu kullanım kılavuzu 2006 yılında ASAS tarafından yeniden düzenlenmiş olup, endikasyon (Tablo 14) ve kontrendikasyon (Tablo 15) parametreleri belirlenmiştir (110).

TNF blokeri ile tedavi edilen AS'li hastaların yaklaşık yarısında hastalık aktivitesinde %50 azalma olduğu, omurga ve SİE'lerdeki akut inflamatuvar lezyonların etkin bir şekilde baskılandığı, böylece kemik destrüksiyonu ve yeni kemik oluşumunun da önlenildiği görülmüştür. AS'li hastalarda TNFα blokeri tedavisinin kesilmesinden birkaç hafta sonra relaps gelişmiştir (131). RA'li olgulardan farklı olarak AS'li hastalarda remisyon sağlandıktan sonra tedavinin kesilmesi ile remisyonun devam edeceğine dair bir bilgi yoktur. AS'li hastalarda hastalığın ne kadar erken evresinde anti-TNFα tedavisine başlanırsa remisyon oranı o kadar yüksektir (131, 132). Ayrıca nispeten genç hasta, yüksek BASDAI (>5), düşük BASFI, HLA-B27 pozitifliği, yüksek CRP durumlarında ASAS-20 yanıt oranı yüksektir (132). Braun ve arkadaşları da HLA B27 pozitifliği ve yüksek CRP'nin BASDAI50 yanıtını arttırdığını ileri sürmüşlerdir (133). Anti-TNFα tedavisinden aktif erken hastalığı olanlar, yapısal hasar gelişmiş geç hastalık evresindeki olgulara göre daha fazla yarar sağlarlar (130, 134).

Tablo 14. AS'de anti-TNF α tedavi endikasyonu (110, 130).

<ul style="list-style-type: none">➤ 1984 New York kriterlerine göre AS tanısı almak➤ Aksiyel tutulum için en az 3 ay süreyle maksimum dozda en az 2 NSAII'a dirençli hastalar veya yan etki gelişmesi➤ En az 4 hafta arayla BASDAI>4➤ Anti-TNFα tedavi için uzman görüşü
--

Tablo 15. AS'de anti-TNF α tedavi kontrendikasyonları (110,130).

<ul style="list-style-type: none">➤ Aktif tüberküloz➤ Aktif enfeksiyon➤ Yüksek enfeksiyon riski➤ Kronik bacak ülseri➤ Son 1 yıl içinde septik artrit/ protez enf.➤ İnatçı veya nükseden akciğer enf.➤ HIV, hepatit B ve C	<ul style="list-style-type: none">➤ Daimi üriner katater➤ Canlı atenüe aşı uygulanması➤ Gebelik ve laktasyon➤ Lupus veya multipl skleroz➤ Malignite veya premalignite➤ Optik nörit-demyelinizan hast.➤ Konjestif kalp yetmezliği
⇒ HIV, hepatit B, C ve konjestif kalp yetmezliği mutlak kontrendikasyon değil.	

Anti-TNF α Tedavisi Yan Etkileri;

1. Enfeksiyonlar: Anti-TNF α ilaç kullanımı esnasında Mikobakteryum tüberkülozis, Histoplazma kapsulatum, Kriptokokus ve Listeria gibi granülokoz enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar içinde tüberküloz (TB) en sık olarak karşımıza çıkan enfeksiyondur. TB basillerine karşı oluşturulan immün yanıtta TNF α çok merkezli yer almaktadır. TNF α makrofajlardaki iNOS (inducible nitric oxide synthase) aktivasyonuna neden olur ve NO (nitric oxide) yapımını uyararak onların matür hale gelmesini, bu yolla basillere ait epitoplara Th1 hücrelerine sunumları sonucu TB basillerine karşı hücrel immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. TNF α makrofajların apoptozuna yol açarak TB basillerinin ortama yayılmasını engeller. Ayrıca TNF α çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin

migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Bu sayede granülom formasyonu oluşmakta, basiller yok edilmese bile bu yapı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenmektedir (135, 136). Granülom formasyonu aktif bir olaydır ve devamlılığı için sürekli olarak TNF α salınımına ihtiyaç vardır. Bu nedenle TNF α inhibitörleri ile tedavi altında olan hastalarda granülomatoz enfeksiyonlara yatkınlık artacaktır.

TNF α inhibitörü tedavisi başlamadan önce PPD (Pürifiye Protein Derivesi) testi önerilmektedir (137). PPD pozitifliğinde (ülkemiz için pozitiflik sınırı 5 mm) TB koruyucu tedavisi uygulanmalıdır. Koruyucu tedavi gerektiren durumlar Tablo 16'da gösterilmiştir. Romatizma Araştırma Eğitim Derneğini (RAED)'nin 2005 yılı klavuzuna göre ülkemizde 3000 civarında hasta anti-TNF α tedavisi kullanmış. İnfliximab kullanan 200 kadar hastanın 13'ünde TB geliştiği anlaşılmıştır. Koruyucu tedavi verilmiş hiçbir hastada TB gelişmemiştir (130).

Tablo 16: Tüberküloz için koruyucu tedavi gerektiren durumlar (130)

- Akciğer grafisinde TB sekeli olması
- Akciğer TB'ü olan bir hastayla son 1 yıl içinde yakın temas
- TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olması
- Tedavi öncesi ilk PPD testi 5 mm ve üzerinde olması
- İlk ve 2. PPD testinin anejrik çıkması

☐ Aktif TB şüphesi varsa en az 3 kez balgam ve mide sıvısında basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve Tüberküloz uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir.

Koruyucu tedavi 9 ay süreyle 5 mg/kg/gün dozunda (en fazla 300 mg/gün) isoniazid (INH) şeklindedir. Beraberinde 10 mg/gün piridoksin verilmelidir. INH, anti-TNF α tedaviden en az 1 ay önce başlanmalıdır. Hasta geçmişte TB nedeniyle uygun süre ve dozda TB tedavisi almışsa veya INH koruyucu tedavisi almışsa INH vermekten kaçınılmalıdır (130).

2- Enfeksiyon dışı yan etkiler:

Bağ doku hastalıklarında lenfoma insidansı artmıştır. 1998-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada anti-TNF α kullanan 26 hastada lenfoma tespit edilmiştir. Ancak hastaların yarısından fazlasında lenfoma ilk 8 haftada gelişmiş ve

2 olguda ilacın kesilmesi ile lenfoma bulguları gerilemiştir. Bu değerlerin toplumdaki lenfoma insidansından yüksek olmadığı gözlenmiştir (138).

Otoimmün hastalıklar; İnfliximab ile yapılan 1 yıllık randomize kontrollü bir çalışmada hastaların %53'ünde ANA ve %10'unda anti-dsDNA geliştiği saptanmış, ancak sadece 1 olguda SLE benzeri klinik tablo ortaya çıkmıştır (139). Diğer bir çalışmada ise etanercept ile oluşan SLE benzeri klinik bulguların ilacın kesilmesi ile 1-4 ay içinde kaybolduğu rapor edilmiştir (140).

Konjestif kalp yetmezliği; FDA (Food and Drug Administration) verilerine göre 270.000 anti-TNF kullanan hastadan 47'sinde kalp yetmezliği geliştiği veya mevcut kalp yetmezliği bulgularının arttığı rapor edilmiştir (141).

Ayrıca enjeksiyon ve infüzyon reaksiyonları gibi hipersensitivite olayları, anemi, pansitopeni gibi hematolojik hastalıklar da oluşabilir (130).

Bu yan etkiler ilaçların kendi özelliklerinden çok ait oldukları sınıfa özgüdür. Ancak TB'un infliximab tedavisinde, demiyelinizan hastalıkların etanercept tedavisinde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (142).

III- MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na Ocak 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında başvurmuş, 1984 Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı almış ve etanercept tedavisi almakta olan 21 hastayı geriye dönük olarak değerlendirdik.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, boy, kilo, cinsiyet, meslek, medeni hali ve öğrenim durumları kaydedildi. Boy ve kilo arasındaki ilişki vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılarak hesaplandı. VKİ'nin hesaplanmasında ise aşağıdaki formül kullanıldı. VKİ 30'dan büyük olanlar obez olarak değerlendirildi (144).

$$VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

Hastaların her biri tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve laboratuvar parametrelerle değerlendirilip kaydedildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18-65 yaşları arasındaki kadın ve erkek hastalar
2. 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar
3. En az 3 ay süreyle sulfasalazin tedavisine yanıtızsızlık ve/veya yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar

4. En az 3 ay süreyle en az iki non-steroid antiinflamatuvar ilacı maksimum dozunda kullanıp tedaviye yanıt alınamayan ve/veya yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar

5. Hastalık aktivite (BASDAI) skoru >4 olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Geçirilmiş veya aktif tüberküloz varlığı

2. Aktif enfeksiyonun bulunması

3. Yüksek enfeksiyon riskinin olması (son 12 ay içinde septik artrit, son 12 ay içinde protez enfeksiyonu, inatçı veya nükseden akciğer enfeksiyonu, kalıcı üriner kateter)

4. Gebelik veya laktasyon döneminde bulunmak veya etkili doğum kontrolü uygulamamak

5. Lupus ve demiyelinizan hastalığı olanlar

6. Malign hastalığı olanlar

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kullanılan klinik değerlendirme kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

1. Ağrı değerlendirilmesi: VAS (Vizüel Analog Skala): tüm olgularda ağrı 0'dan 100'e kadar işaretlenmiş VAS ile değerlendirildi. Hastanın hiç ağrı hissetmemesi 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının ise 100 olduğu anlatıldı. Hastalardan aşağıdaki doğru üzerinde ağrısının şiddetine göre sayısal değerleri işaretlemesi istendi (145).

VAS Ağrı Skoru (son iki gün)

(0) _____ (100)

2. Hastanın global değerlendirmesi: VAS'a göre cevaplandırılan bir sorudur, hastaya "ortalama geçen hafta hastalığınız ne kadar aktif idi" sorusu soruldu (28).

3. Doktorun global değerlendirmesi: Doktor tarafından hastanın hastalık Şiddeti VAS'a göre değerlendirildi.

4. Sabah tutukluğu: "Geçen hafta sabah uyandığınızdan itibaren tutukluğunuzun sona ermesi ne kadar sürdü?" sorusu ile değerlendirildi ve dakika olarak kaydedildi. Sabah tutukluğu aynı zamanda süre ve Şiddet olarak BASDAI'de de yer almaktadır.

5. BASMI (Bath AS metroloji indeksi): AS'li hastalarda hastalık durumu ve progresyonunu ortaya koyma konusunda standart bir index olarak kabul edilmektedir. AS'de hastalığın tanımını belirler (106, 107). BASMI skalasının 5 klinik ölçümü vardır (Tablo 1).

Tragus-duvar mesafesi; hasta topuklarının üstünde, dizler birbirine paralel ve gergin, kalçalar duvar ile temas halinde, baş dik ve nötral pozisyonda iken tragus ve duvar arasında kalan mesafe mezura ile ölçülür.

Modifiye schober; hastanın lumbosakral bileŐkesi işaretlenir (venüs çukuruna denk gelen spinöz çıkıntı). Bu bileŐkeden 5 cm alt ve 10 cm üstüne toplam 15 cm'lik mesafeye işaret konur ve hastanın dizleri ekstansiyonda iken ne eğilerek parmaklarını yere değdirmesi istenir. Bu mesafede ölçülen fark 5 cm'nin altında ise anlamlı olarak kabul edilir (147).

Servikal rotasyon; hasta supin pozisyonda muayene masasına yatar, alın horizontal pozisyonda ve baş nötral pozisyonda tutulur. lm için goniometri kullanılır. Hasta omuzlarını düz pozisyonda tutup her iki tarafa yapabildiğince rotasyon yapar. lm açısının tam tespiti için hastanın molar diŐleri arasına abeslan sıkıŐtırılır. Abeslang baŐın sagittal planıyla paralel olmalıdır. Her iki taraf için ayrı ölçüm yapılır.

Lomber lateral fleksiyon; hasta sırtını düz bir duvara dayar ve çıplak ayaklarıyla dik bir pozisyonda durur. Kollar yana sarkıtılmıŐ, eller ekstansiyonda ve her iki uyluğa temas halindedir (hazır ol durumu). Bu dik pozisyonda elin orta parmağıyla yer arasındaki mesafe ölçülür, hasta gövdeyi ne eğmeden, dizleri ekstansiyonda ve karşı taraf topuğunu yerden kaldırmadan yana doğru eğilir. Orta parmak ve yer arasındaki mesafe tekrar ölçülür, her iki ölçüm arasındaki

fark hesaplanır (107). Bu ölçümler sağ ve sol lateral fleksiyonlar için ayrı ayrı yapıldı ve ortalamaları kaydedildi.

İntermalleoler mesafe; hasta ayakta dizler gergin veya supin pozisyonunda iken, her iki bacağına açabildiği kadar açması söylenir ve medial malleolar arası mesafenin bir mezura yardımı ile ölçümü yapılır. Kalça fonksiyonunun iyi bir göstergesidir (106).

Tablo 17. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

	Skor		
	0	1	2
Tragus-duvar mesafesi	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Servikal rotasyon	>70°	20-70°	<20°
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

0: Hafif derecede tutulum, 1: Orta derecede tutulum, 2: Şiddetli derecede hastalık tutulumu

6. Göğüs ekspansiyonu: Hastanın elleri başının önünde veya arkasında rahat pozisyonda dururken erkeklerde ön 4. interkostal seviyeden, kadınlarda ise meme altından ölçüm yapılır. Maksimum inspirasyon ve maksimum ekspirasyon arasındaki genişlik cm olarak değerlendirilir. İki en iyi denemenin ortalaması alınır (28).

7. Maastricht AS Entesit Skoru (MASSES): Bu ölçek ile 1 ve 7. kostokondral eklem, posterior ve anterior iliyak spinalar, iliyak krista, aşıl yapışma yeri çift taraflı olarak, ayrıca beşinci lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir (109). Hastalarda tüm entezis noktaları karşılıklı olarak palpe edildi.

8. MAF (Multidimensional Assesment of Fatigue Scale): Belza ve arkadaşları tarafından geliştirilen "Multidimensional Assesment of Fatigue Scale" (MAF) kullanılmaktadır (146). Burada yorgunluk şiddeti, sıklığı, günlük fonksiyonları ve psikolojik durumu etkilemesi açısından 5 boyutlu değerlendirme

yapılır. Her biri VAS ile 10 üzerinden puanlanmakta ve maksimum skor 50 olarak tespit edilmektedir (Tablo 2).

Tablo 18: MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue)

MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue)		Puan
<i>Geçen hafta ile ilişkili olarak ilk dört soruyu 1 ile 10 arasında puanlayınız.</i>		
1. Kendinizi ne sıklıkla yorgun hissediyorsunuz ? 0 _____ 10 Yorgunluğum yok çok sık		
2. Yaşadığınız yorgunluğun şiddeti nedir? 0 _____ 10 Yok ileri derecede		
3. Yorgunluk size ne derecede psikolojik sıkıntı veriyor 0 _____ 10 Sıkıntı vermiyor ileri derecede		
4. Günlük işlerinizi yaparken yorgunluktan dolayı ne kadar zorluk çekiyorsunuz? 0 _____ 10 Zorluk çekmiyorum ileri derecede		
5. Geçen hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi yorgun hissettiniz? 4. <i>hergün</i> 3. <i>haftanın büyük bir bölümünde</i> 2. <i>arasıra</i> 1. <i>bir gün boyunca</i> 0. <i>hiçbir gün</i>		
MAF skoru		
Açıklama: 5. soru 2.5 katsayısı ile çarpılacak		

8. BASDAI: Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır. İlk 4 soruya 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir (Tablo 3). $BASDAI > 4.1$ ise hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilir (3).

Tablo 19: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

BASDAI		
<i>Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.</i>		Puan
1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10 yok çok şiddetli		
2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10 yok çok şiddetli		
3. Boyun,sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10 yok çok şiddetli		
4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10 yok çok şiddetli		
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10 yok çok şiddetli		
6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0 _____ 2 saat yok çok şiddetli		
	<i>1-4 toplamı</i>	
	<i>(6. sorunun cevabı 5 ile çarpılacak) 5ve 6'nın ort.</i>	
	<i>Total(50) = (1-4 toplamı)+(5 ve 6'nın ort)</i>	
	BASDAI skoru= total / 5	

9. BASFI (Bath AS fonksiyonel indeksi): İşlevsel değerlendirme için bir ölçüm olan BASFI 1990'da geliştirilmiştir. VAS'a göre değerlendirilen 10 sorudan oluşur (Tablo 4). Bunların 8'i günlük yaşam aktiviteleriyle, 2'si günlük yaşamla başa çıkmayı değerlendirilen sorulardır. İndeks skoru 10 maddenin ortalaması

alınarak 0–10 arasında puanlandırılır. Yüksek skorlar daha ileri düzeydeki bozuklukları işaret eder (69,117-119).

Tablo 20: BASFI (Bath Ankylosing spondylitis Functional Index)

1. Bir kişi yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çorapları giyme 0 _____ 10 kolay _____ imkansız
<i>Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki aktiviteleri uygularken zorlanma derecenizi 0-10 arasında puanlayarak ifade ediniz</i>
2. Yardım almaksızın yerde duran kalemleri öne doğru eğilerek toplama 0 _____ 10 kolay _____ imkansız
3. Yardım almaksızın yüksek bir rafa uzanma 0 _____ 10 kolay _____ imkansız
4. Ellerle destek almadan ya da başka bir şekilde yardım almadan kolluksuz normal bir sandalyeden kalkma 0 _____ 10 yok _____ çok şiddetli
5. Yerde sırtüstü yatarken yardım almaksızın kalkma 0 _____ 10 yok _____ çok şiddetli
6. Rahatsızlık hissetmeden desteksiz 10 dk ayakta durma 0 _____ 2 saat yok _____ çok şiddetli
7. Her basamağa bir ayak gelecek şekilde yardımsız ve trabzanlara tutunmadan 12-15 basamak çıkma 0 _____ 10 kolay _____ imkansız
8. Gövde ile dönmeden omuzları üzerinden bakma 0 _____ 10 kolay _____ imkansız
9. Spor, egzersiz, bahçe işleri gibi fiziksel güç gerektiren işleri yapma 0 _____ 10 kolay _____ imkansız
10. Evde ve işteki günlük aktiviteleri yapma 0 _____ 10 kolay _____ imkansız

10. HAQ-S (Sağlık Değerlendirmeye Sorgulaması): Sağlık değerlendirme anketinden modifiye edilmiştir (6,117). Sağlık durumu ve işlev düzeyiyle ilgili 8 alt ölçekten oluşmuş ve 2 alt ölçekte işlev kabiliyetiyle ilgili AS'e özgü fazladan 5

soruyla genişletilmiştir (106). Sorular, Likert-formatlı (dereceli) ölçekler üzerinde yanıtlanmıştır. Tüm alt ölçeklerin ortalaması, 0 (en iyi) ile 3 (en kötü) arasında değişen nihai puanı verir (Tablo 5).

Tablo 21: HAQ-S (Health Assessment Questionnaire)

<i>Hastalığınız günlük yaşantınızı ne kadar etkiliyor?</i>		
0= hiç zorlanmıyorum		
1= biraz zorlanıyorum		
2= çok zorlanarak yapabiliyorum		
3= hiç yapamıyorum		
Not: Her soruda en yüksek puan alan şık değerlendirmeye alınacaktır		
		puan
1. Giyinme-kendine bakım	Tam giyinme (ayakkabı bağ. ve düğme ilikleme)	
	Başını sabunlama	
2. Doğrulma	Sandalyeden kalkıp doğrulma	
	Yatağa yatma ve kalkma	
3. Yemek yeme	Yemek yerken bıçak kullanma (et kesme gibi)	
	Dolu bir bardağı ağza götürme	
	Karton kutuyu açma	
4. Yürüme	Düz yolda yürüme	
	Beş basamaklı merdiven çıkma	
5. Hijyen	Yıkanma, kurulanma	
	Küvette banyo yapma	
	Tuvalet	
6. Uzanma	2 Kg kadar bir ağırlığı üst raftan uzanıp alabilme	
	Yerdeki bir giysiyi eğilip alabilme	
7. Kavrama	Arabanın kapısını açabilme	
	Kavanoz açabilme	
	Musluk açabilme	
8. Aktiviteler	Çarşı Pazar alışverişi	
	Arabaya binip inebilme	
	Ev işleri (elektrikli süpürge), bahçe işi	
9. Aktiviteler-II	Ağır paket ve poşetleri taşıyabiliyor musunuz?	
	Uzun süre oturabiliyor musunuz?	
	Masa başında iş görebiliyor musunuz?	
10. Araba kullanmak (ehliyetiniz veya arabanız yok ise bu soruyu geçiniz)	Dikiz aynasına bakabiliyor musunuz?	
	Geri geri kullanırken başınızı çevirebiliyor musunuz?	
HAQ skoru (total/cevaplanan soru sayısı)		

11. ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire): AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (122,123). ASQoL 18 evet/hayır sorusu içerir. Puan aralığı 0-18'dir, düşük puanlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir (Tablo 6).

Tablo 22: ASQoL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu)

<i>Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin <u>su anki</u> durumunuza en uygun olan tek seçeneği işaretleyiniz.</i>	Evet	Hayır
Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor		
Bazen içimden ağlamak geliyor		
Giyinmede zorluk çekiyorum		
Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum		
Hastalığımın dolayı uyumak imkansız		
Ailem ve arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.		
Her zaman yorgunum		
Bir işi yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum		
Dayanılmaz ağrım var		
Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor		
Evdeki işleri yapmam imkansız		
Kolayca yoruluyorum		
Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum		
Her zaman ağrım var		
Hastalığımın dolayı çok şey kaçırdığımı hissediyorum		
Saçımı yıkamakta zorlanıyorum		
Hastalığım moralimi bozuyor		
Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum		
Toplam		

12. Laboratuvar değerlendirme: Hastaların ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), C-reaktif protein ve HLA-B27 biyokimyasal belirteçlerine bakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma olarak, non-parametrik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım Shapiro Wilks normallik testi ile saptandı ($p>0.05$). Normal dağılım gösteren verilerde paired t test, normal dağılım göstermeyen verilerde Wilcoxon testi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında ise en küçük önemli fark yöntemi (LSD) kullanıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Demografik Veriler

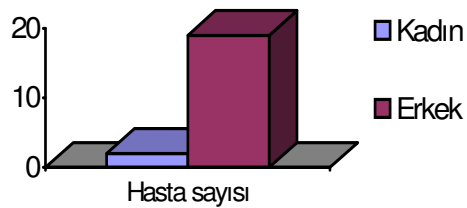
Çalışmaya alınan hastaların yaş, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre dağılımı Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23: Olguların yaş, boy, kilo ve VKİ'lerine göre dağılımı

	Ortalama±SD (Min-Maks)
Yaş	35.95±9.70 (22-48)
Boy	171.76±10.27 (145-190)
Kilo	68.80±14.57 (44-90)
VKİ	23.13±3.30 (17.63-29.06)

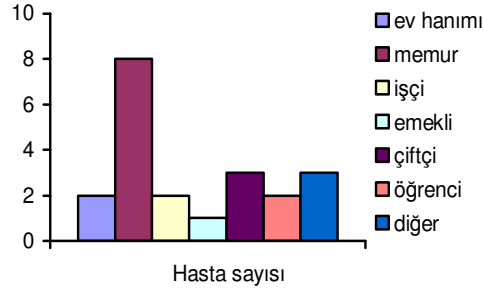
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya alınan 21 hastanın 2 (%9.5)'si kadın 19 (%90.5)'u erkek idi (şekil 8).



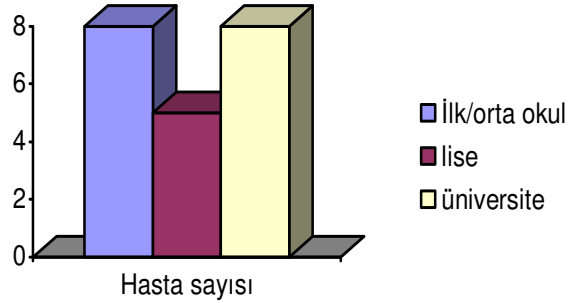
Şekil 8: Hastaların cinsiyet dağılımları

Hastaların mesleklerine göre dağılımları incelendiğinde 8'i memur, 2'si ev hanımı, 2'si işçi, 3'ü çiftçi, 2'si öğrenci, 1 hasta emekli ve 3 hasta ise diğer meslek gruplarından idi (şekil 9).



Şekil 9: Hastaların meslek dağılımları

Öğrenim durumları incelendiğinde tüm hastalarımız okur-yazar idi. 8 (%38.1) hasta ilk/orta okul mezunu, 5 (%23.8) hasta lise mezunu ve 8 (%38.1) hasta ise üniversite mezunu idi (şekil 10).

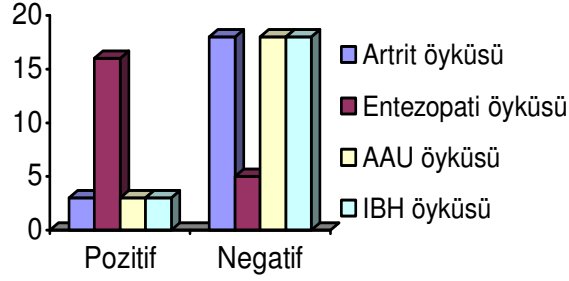


Şekil 10: Hastaların öğrenim durumları

Eklem dışı tutulum olarak 21 hastanın 16 (%76.2)'sında entezopati, 3 (%14.3) hastada periferik artrit, 3 (%14.3) hastada akut anterior üveit (AAU) ve yine 3 (%14.3) hastada inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) öyküsü mevcut idi (Tablo 24). Grafikselsel olarak şekil 11'de gösterilmektedir.

Tablo 24: Hastaların eklem dışı tutulum öyküleri

	Pozitif (%)	Negatif (%)
Periferik artrit	3 (14.3)	18 (85.7)
Entezopati	16 (76.2)	5 (23.8)
Akut anterior üveit	3 (14.3)	18 (85.7)
İnce barsak hastalığı	3 (14.3)	18 (85.7)



Şekil 11: Hastaların eklem dışı tutulum öyküleri

AAU: Akut anterior Üveit **IBH:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı

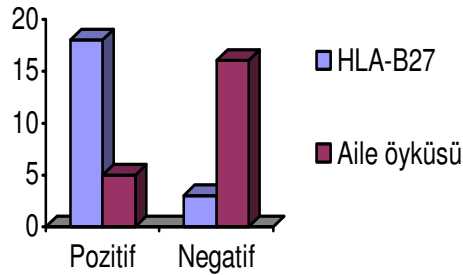
Çalışmaya katılan 21 hastanın 18 (%85.7)'inde HLA-B27 pozitifliği ve 5 (%23.8) hastada ise aile öyküsü pozitifliği var idi (Tablo 25).

Tablo 25: Hastaların HLA-B27 ve aile öyküsüne göre dağılımı

	Pozitif (%)	Negatif (%)
HLA-B27	18 (85.7)	3 (14.3)
Aile öyküsü	5 (23.8)	16 (76.2)

Hastaların HLA B27 ve aile öyküsüne göre dağılımları şekil 12'de gösterilmektedir.

Hastalık başlangıç süresi ortalama 11.71 ± 7.43 (3-30) yıl, tanı süresi ise ortalama 5.90 ± 5.12 (1-18) yıl olarak hesaplandı.



Şekil 12: Hastaların HLA-B27 ve aile öyküsüne göre dağılımları

Olguların hiçbirinde geçirilmiş veya aktif tüberküloz öyküsü yok iken, 2 hastanın ailesinde tüberküloz öyküsü mevcuttu. Yapılan PPD testlerine göre 21

hastanın 17'si 5 mm ve üzerinde değerlendirildi ve profilaksi uygulandı, 4 hastada 4 mm ve altında değerlendirildi ve profilaksiye gerek duyulmadı.

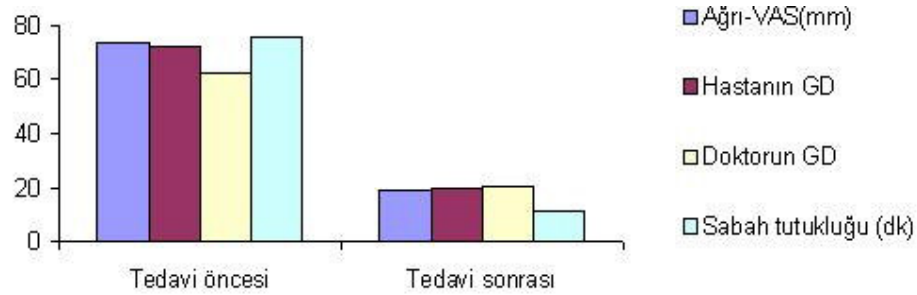
Tablo 26: Tedavi öncesi ve sonrası ağrı, sabah tutukluğu ve hasta global değerlendirme skorlarının karşılaştırması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ağrı-VAS (mm)	73.80±18.56 (50-100)	19.04±15.78 (0-50)	0.0001
Hastanın GD	72.38±14.80 (50-100)	20.00±15.16 (0-60)	0.0001
Doktorun GD	62.38±14.80 (30-80)	20.47±9.73 (0-40)	0.0001
Sabah tutukluğu (dk)	75.71±51.94 (20-180)	11.42±7.60 (0-30)	0.0001

GD: Global değerlendirme

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ağrı-VAS, sabah tutukluğu, hastanın ve doktorun global değerlendirme skorları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı iyileşme elde edildi ($p<0.001$) (Tablo 26).

Hastaların ortalama sabah tutukluğu süresi 75.7 dk'dan 11.4 dk'ya düşerek belirgin bir iyileşme sağlandı (Şekil 13).



Şekil 13: Tedavi öncesi ve sonrası ağrı, GD ve sabah tutukluğunun karşılaştırılması

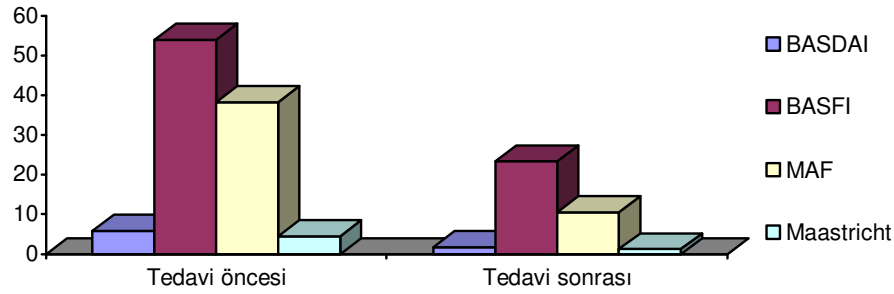
Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BASDAI, BASFI, MAF ve Maastricht AS entezit skorları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 27).

Tablo 27: Tedavi öncesi ve sonrası BASDAI, BASFI, MAF ve Maastricht AS entezit skorlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
BASDAI	5.83±1.54 (4.1-8.3)	1.73±1.23 (0-4.4)	0.0001
BASFI	54.04±18.36 (18-76)	23.33±17.32 (4-60)	0.0001
MAF	38.23±10.00 (14.5-50)	10.50±10.05 (0-25)	0.0001
MASES	4.47±6.10 (0-11)	1.23±1.51 (0-5)	0.0001

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis Disease Activity Index, **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, **MAF:** Multidimensional Assessment of Fatigue, **MASES:** Maastricht AS entezit skoru.

Hastaların tedavi sonrası BASDAI, BASFI, MAF ve Maastricht AS entezit skorlarında belirgin iyileşme saptandı (Şekil 14).



Şekil 14: BASDAI, BASFI, MAF ve MASES değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

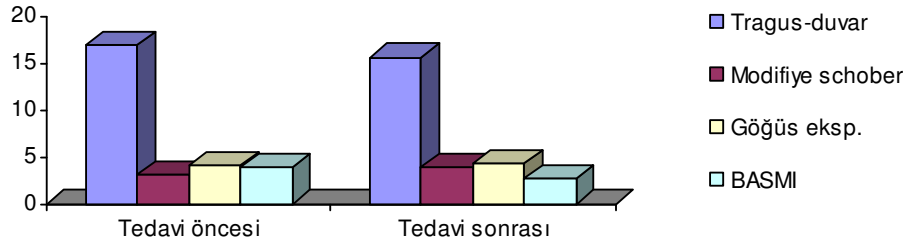
Tablo 28: Tedavi öncesi ve sonrası metroloji indekslerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Tragus-duvar mesafesi	16.85±6.87 (9-35)	15.61±6.95 (9-33)	0.002
Modifiye schober	3.04±1.85 (0.5-6)	3.95±1.74 (0.5-6)	0.0001
Göğüs ekspansiyonu	4.07±1.78 (1-7)	4.33±1.49 (1-7)	0.11
BASMI (Metroloji indeksi)	3.95±2.97 (0-9)	2.66±2.57 (0-8)	0.001

Tedavi öncesi ve sonrası metroloji indeksi olarak BASMI, tragus-duvar mesafesi ve modifiye schober değerlerinde istatistiksel olarak ileri derecede

anlamli ($p < 0.001$) iyileşme saptanırken, göğüs ekspansiyonu bakımından anlamli fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 28).

Hastaların BASMI değerleri tedavi öncesi ortalama 3.95 ± 2.9 iken, tedavi sonrası 2.66 ± 2.5 'ye geriledi. Göğüs ekspansiyonu tedavi öncesi ortalama 4.07 ± 1.7 iken, tedavi sonrası 4.33 ± 1.4 olarak kaydedildi (Şekil 15).



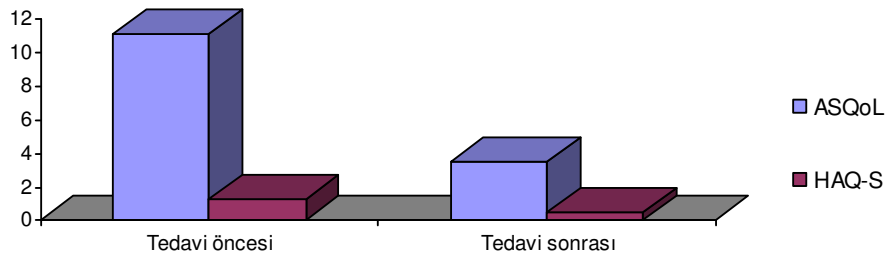
Şekil 15: Tedavi öncesi ve sonrası metroloji indekslerinin karşılaştırılması

Hastaların yaşam kalitesini değerlendiren ASQoL ve fonksiyonu değerlendiren HAQ-S'in tedavi öncesi ve sonrası skorlarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamli fark ($p < 0.001$) bulundu (Tablo 29 ve Şekil 16).

Tablo 29: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların ASQoL ve HAQ-S değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ASQoL	11.08 ± 6.10 (0.8-18)	3.50 ± 4.10 (0-15)	0.0001
HAQ-S	1.29 ± 0.56 (0.4-2.22)	0.52 ± 0.39 (0-1.30)	0.0001

ASQoL: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi değerlendirme
HAQ-S: Health Assessment Questionnaire Spondiloartropati



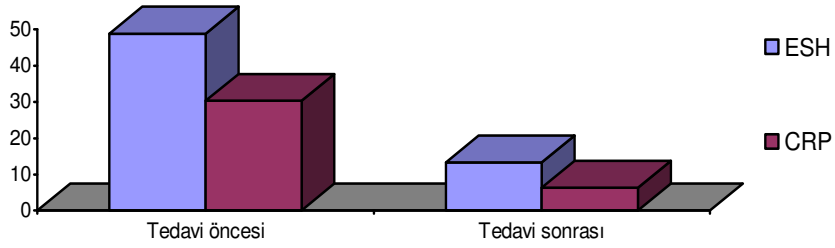
Şekil 16: ASQoL ve HAQ-S'nin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Tablo 30: Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin (ESH ve CRP) karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ESH	48.76±32.73 (3-120)	13.33±10.40 (2-44)	0.0001
CRP	30.22±37.61 (3.2-133)	6.32±4.78 (3-17.4)	0.0001

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein.

Etanercept tedavisi öncesi ve sonrası hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$) fark tesbit edildi (Tablo 30). Grafik olarak şekil 17’de gösterilmektedir.



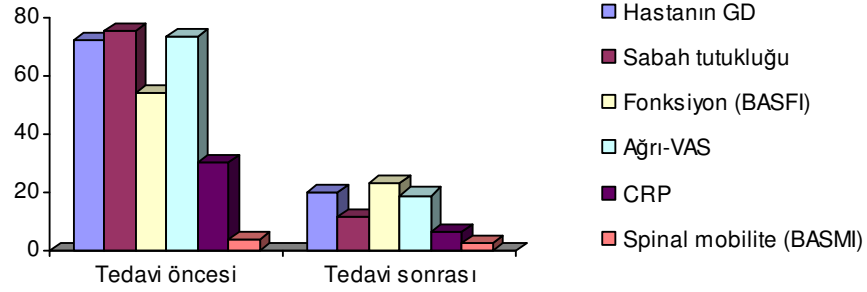
Şekil 17: Tedavi öncesi ve sonrası ESH ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

ASAS çalışma grubu tarafından oluşturulan tedaviye yanıt kriterleri ağrı, hastanın global değerlendirmesi, sabah tutukluğu, BASFI, CRP ve BASMI değerlerinden oluşmaktadır (Tablo 31).

Tablo 31: Tedavi öncesi ve sonrası ASAS tedaviye yanıt kriterlerini oluşturan parametrelerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hastanın GD	72.38±14.80 (50-100)	20.00±15.16 (0-60)	0.0001
Sabah tutukluğu	75.71±51.94 (20-180)	11.42±7.60 (0-30)	0.0001
Fonksiyon (BASFI)	54.04±18.36 (18-76)	23.33±17.32 (4-60)	0.0001
Ağrı-VAS	73.80±18.56 (50-100)	19.04±15.78 (0-50)	0.0001
CRP	30.22±37.61 (3.2-133)	6.32±4.78 (3-17.4)	0.0001
Spinal mobilite (BASMI)	3.95±2.97 (0-9)	2.66±2.57 (0-8)	0.001

Çalışmamızdaki hastaları ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 ve ASAS parsiyel remisyon kriterlerini kullanarak değerlendirdik. Çalışmadaki 21 hastadan (%100) ASAS 20 yanıtı elde edilirken, 19 (%90.5)'u ASAS 40 yanıtı, 17 (%81)'si ASAS 5/6 yanıtı ve 14 (%66.7) hasta ise ASAS parsiyel remisyon yanıtı elde etti (Şekil 18).



Şekil 18: Tedavi öncesi ve sonrası ASAS tedaviye yanıt kriterlerini oluşturan parametrelerin karşılaştırılması

21 hastanın tedavi sürecinde 6 (%28.6)'sında yan etki görüldü; 4 (%19) hastada enjeksiyon yerinde reaksiyon, 1 (%4.8) hastada cilt döküntüsü ve 1 (%4.8) hastamızda da bulantı-kusma meydana geldi. Ancak bu yan etkiler hiçbir hastamızda tedaviyi bırakacak boyutta değildi ve kısa sürede tamamen düzeldi.

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada kliniğimizde düzenli takiplerini yaptıran 21 AS'li hastada etanercept tedavisinin geriye dönük olarak 6 aylık dönemde etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı. Çalışma öncesi klasik tedavi (sulfasalazin ve NSAII) alan hastaların etanercept tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar değerlerinde belirgin bir iyileşme gösterdikleri saptandı. Hastalarımızda anti-TNF α tedavisi ile ortaya çıkan yan etkiler literatürlerde bildirilenden daha az oranda görüldü ve hiçbirinde tedaviyi bıraktıracak düzeyde ciddi bir yan etkiye rastlanmadı.

Çalışmaya alınan hastalarda etanercept tedavisi sonrası ağrı, sabah tutukluğu, hastanın ve doktorun global değerlendirmesinde belirgin bir iyileşme saptandı. Hastalık aktivite indeksi BASDAI, yorgunluğu değerlendiren MAF ve entezopati skoru MASES değerlerinde belirgin azalma sağlandı. Fonksiyonu değerlendiren BASFI ve HAQ-S indeksleri ve metrolji indeksi BASMI değerlerinde belirgin bir iyileşme saptanırken, göğüs ekspansiyonunda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış saptandı. Laboratuvar parametreleri olarak ESH ve CRP değerlerinde belirgin derece azalma kaydedildi. 21 hastamızın tamamında ASAS20 yanıtı, 19 (%90.5)'unda ASAS 40 yanıtı, 17 (%81)'sinde ASAS 5/6 yanıtı ve 14 (%66.7)'ünde ASAS parsiyel remisyon yanıtı elde edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, erkek hastaların çoğunlukta oldukları görülmektedir. AS karakteristik olarak erkek ve genç yaş grubu hastalarda daha sık rastlanmaktadır. AS kadınlarda erkeklere göre daha sinsi seyirli, yavaş ilerleyen, daha çok periferik eklem tutulumu şeklinde başlayan, omurga ankilozunun daha hafif seyrettiği bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı için son çalışmalarda 1/10-1/3 arasında oranlar verilmektedir (20,148). Çalışmamızda kadın/erkek oranı 2/19 olarak bulundu ve bu sonuç literatürlerle uyumluluk göstermektedir.

Toplumumuzdaki AS hastaları kronik, fonksiyonel kısıtlılıklara yol açan bu hastalığın prognozu ve tedavi seçenekleri hakkında yeterli bilgiye sahip değildirler. Kronik bel ağrılı hastalar, başlangıçta hafif olabilen ağrı ve tutukluğu önemsememekte, ancak hastalık şiddetlenip bu şikayetler ön plana çıktıktan sonra bir sağlık merkezine başvuru yapılabilmektedir. Ayrıca bu merkezlerdeki teşhis ve tedavideki gecikmeler fonksiyonel kısıtlılığın daha fazla ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Toplumumuzda bu sebeplere bağlı olarak tanıda gecikme olabileceğini düşünmekteyiz.

Bodur ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli RA ve AS çalışmasında, 216 AS'li hastada HLA B27 pozitifliği %91 bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşları 38.1 ± 10.6 yıl, hastalık süresi 11.5 ± 7.9 yıl ve tanı süresi 8.9 ± 6.4 yıl olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %29.4'ünde periferik artrit, %59.4'ünde entezopati, %12.6'sında göz tutulumu ve %3.3'ünde gastrointestinal sistem tutulumu olduğu rapor edilmiştir. (149). Çalışmamızda yer alan hastaların %23.4'ünde aile öyküsü mevcuttu ve %85.7'sinde HLA B27 pozitif olarak bulundu. Hastalarımızın yaş ortalaması 35.9 ± 9.7 yıl, hastalık başlangıç süresi 11.7 ± 7.4 yıl ve tanı süresi ise ortalama 5.9 ± 5.1 yıl idi ve literatürle uyumluluk göstermekteydi. Çalışmamızda hastaların %14.3'ünde periferik artrit, %76.2'sinde entezopati, %14.3'ünde göz tutulumu, %14,3'ünde gastrointestinal sistem tutulumu mevcut idi. Literatürle karşılaştığımızda göz tutulumu ve gastrointestinal sistem tutulumu benzerlik gösterirken, çalışmamızda entezopati sıklığı yüksek, periferik eklem tutulumu düşük bulunmuştur.

Enflamasyon bulguları olan ESH ve CRP, tanıda ve izlemde değeri olabilir ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değışiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır. İrdesel ve Kahraman Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulan 41 AS'li hasta ve 20 lomber disk hernili kontrol grubu hasta ile yaptıkları çalışmada hastalığın klinik ve laboratuvar aktivasyon parametreleriyle ilişkisini araştırmışlar, aktif AS hastalarında inaktif hastalığı olanlara göre IgA, ESH ve CRP değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (150). Kennedy ve arkadaşları AS'li hastalarda aktif periferik artrit tutulumu dışında ESH ve CRP ölçümlerinin normal sonuç vermekte olduğunu bildirmişlerdir (151). Calin ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü 12 haftalık çalışmada 45 hastaya etanercept ve 39 hastaya ise plasebo verilmiş. Etanercept grubundaki hastaların %60'ı ASAS 20, %48.9'u ASAS 50 ve %24.4'ü ASAS 70 yanıtı elde ettiğini bildirmişlerdir. Ağrı (%43.1), hasta global değerlendirmesi (%37), BASDAI (%43.6), BASFI (%35.4), CRP (%69.5) ve ESH (%79,6) değerlendirmesinde anlamlı iyileşmeler kaydetmişlerdir (152). Çalışmamızda etanercept tedavisi sonrası hastaların ESH ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma ($p<0,001$) tesbit ettik.

AS'de ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik en önemli hastalık yakınmalarıdır. Yorgunluk ve psikolojik bozukluklar da görülmekte, bunlar hastalık tablosunun daha da artmasına neden olmaktadır. AS'de hastalığın klinik aktivitesini ve fonksiyonel durumunu ölçebilmek için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu amaçla hastanın durumu ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için çeşitli parametreler kullanılabilir (105, 106). Çabukluğu, uygunluğu, güvenilirliği bakımından AS'li hastalarda hastalık durumunu ve progresyonunu ortaya koyma konusunda standart bir indeks olarak kabul edilmekte olan Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI), 7 dakika gibi kısa bir sürede uygulanabilen, verimli ve aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanılmaktadır (106). Jenkinson ve arkadaşları Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 193 hastadan oluşan çalışmalarında fizik tedavi ve egzersiz programı uygulamışlar. 3 haftalık peryotlar ile hastaların BASMI ölçümleri yapılmış ve %30 civarında bir

iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir (107). Brant ve arkadaşları tarafından randomize plasebo kontrollü çalışmalarında NSAİI tedaviye dirençli 30 hastadan 16'sına plasebo, 14'üne haftada iki kez etanercept 25 mg verilmiş, 6 haftanın sonunda etanercept ile tedavi edilen hastaların %57'sinde BASDAI50 yanıtı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde hastalarda ağrı, BASFI, BASMI, yaşam kalitesi ve CRP seviyelerinde anlamlı iyileşme sağlamışlardır (153). Çalışmamızda hastaların etanercept tedavisi sonrası 6. ayda BASMI değerlerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) iyileşme sağlandı ve literatürlerle uyumlu bulundu.

AS'de torakal omurga eklemlerinin tutulumu solunum fonksiyonlarını bozmakta, progressif olarak torakal kifozun artması ve toraks rijiditesi mevcut durumu daha da ağırlaştırmaktadır. Göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması kostakondral birleşim yerleri ve sternoklaviküler eklemlerin yanı sıra, kosta vertebral ve manibriosternal eklemlerin tutulumuna bağlıdır ve rekstritif tipte solunum bozukluğu ile sonuçlanır. Göğüs ekspansiyonu kısıtlılığı 1961'de Kellegren ve Jeffrey, 1966'da Bennett ve Wood tarafından iki ayrı kongrede tanı ölçütü olarak sunulmuştur (79). Vitanen ve arkadaşları, hastanede yoğun fizyoterapi görmüş olan, erişkin 505 AS'li hastanın sonuçlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Fizyoterapi sonrasında, torakolomber fleksibilite, göğüs ekspansiyonu ve vital kapasitede istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır (164). Feltelius ve arkadaşları 32 hastalık AS çalışmalarında göğüs ekspansiyonunu ortalama 2.8 ± 1.6 olarak bulmuşlardır (154). Bizim çalışmamızda göğüs ekspansiyonu etanercept tedavisi öncesi $4,07\pm 1,78$ iken tedavi sonrasında $4,33\pm 1,49$ olarak hafif bir artış gösterdi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

HAQ testi, RA gibi periferik eklem tutulumunun olduğu hastalardaki fonksiyonel kısıtlılığı gösterirken, spinal tutulumun olduğu spondiloartritler için HAQ-S modifiye edilmiştir (105). Lawren ve arkadaşları 44 AS'li hastayı fonksiyonel kısıtlılık, parmak zemin mesafesi, boyun rotasyonu, göğüs ekspansiyonu gibi fiziksel ölçümler ve HAQ-S fonksiyonel indeksi ile değerlendirmişler. Klinik takip sonucunda HAQ-S oldukça duyarlı bulunmuş, ancak tedavi yanıtını değerlendirmek için kriterlerin tekrar değerlendirilmesi

gerektiğini önermişlerdir (155). Çalışmamızda HAQ-S değerleride etanercept tedavisi sonrası istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) iyileşme olarak bulundu.

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel indeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel indeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (2). BASFI omurga tutulumunu çok iyi ortaya koyabilir ve uygulaması kısa ve kolaydır. Calin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 116 ayaktan tedavi gören ve 47 yatarak tedavi gören AS'li hasta üzerinde 3 haftalık yoğun fizyoterapinin ardından yapılan değerlendirmede, 3 haftanın üzerinde yapılan tedavilerde BASFI indeksinde anlamlı düşme olduğunu tespit etmişlerdir (2). Dougados ve arkadaşlarının 246 AS'li hastada yapılan 6 aylık randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmada 6 ay sonunda selocoksib, ketoprofen ve plaseboyla kıyaslamışlar. Primer sonlanma parametreleri olan ağrı (VAS) ve BASFI'de selocoksib ve ketoprofen ile belirgin azalma görülürken plaseboda bu etkinin görülmediğini bildirmişlerdir (95). Gorman ve arkadaşları tarafından randomize plasebo kontrollü çalışmalarında 20 hastaya haftada iki kez etanercept 25 mg ve 20 hastaya plasebo vermişler ve 4 ay sonraki değerlendirmede etanercept ile aksiyel ve periferik AS'de anlamlı kayda değer iyileşmeler saptanmış. Etanercept grubunda %80, plasebo grubunda %30 tedavi yanıtı elde etmişler. Bu çalışmanın bütün hastalara etanercept uygulanan 6 aylık uzatma döneminde, ilk dönemde etanercept uygulanan grupta yanıt devam etmiş, başlangıçta plasebo uygulanan grupta da etanercept tedavisinin başlatılmasından 1 ay sonra %80 yanıt düzeyine ulaşılmıştır. Sabah tutukluğunda, hastalık aktivitesi (BASDAI), fonksiyon (BASFI), yaşam kalitesi, entezit ve akut faz reaktanları (ESH, CRP) değerlerinde anlamlı düzelme bildirmişlerdir (156). Çalışmamızda ağrı (VAS), sabah tutukluğu, hastanın ve doktorun global değerlendirme skorları ve BASFI değerlerinde etanercept tedavisi sonrası istatistiksel olarak belirgin bir azalma tespit ettik ($p<0,001$).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır (3). Kısa

sürede tamamlanabilen bu indeksin değışime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (124). Braun ve arkadaşları tarafından çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada 356 hasta üç gruba ayrılmış. 1.gruba haftada bir kez etanercept 50 mg, 2. gruba haftada iki kez etanercept 25 mg ve 3. gruba ise plasebo verilmiş. Etanercept 50 mg alan grupta BASFI 'de %47.4, BASDAI'de %48.8 iyileşme kaydedilirken, etanercept 25 mg alan grupta sırasıyla BASDAI ve BASFI'de sırasıyla %40,8 ve %43'lük iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Etanercept 50 mg alan gruptaki hastaların %74.2'si ASAS 20, %58.1'i ASAS 40, %70.3'ü ASAS 5/6 yanıtı, etanercept 25 mg alan gruptaki hastaların ise %71.3'ü ASAS 20, %53.3'ü ASAS 40 ve %72'si ise ASAS 5/6 yanıtı elde ettiği bildirilmiştir (157). Maksymowych ve arkadaşlarının yaptığı 6 aylık randomize kontrollü çalışmada 84 AS'li hastada aylık dozlarla verilen IV 60 mg pamidronat 10 mg doz ile kıyaslanmıştır. Araştırmacılar pamidronatın verilmesinden sonra hafif bir kas-eklem ağrısı geliştiği için kontrol grubunda plasebo yerine 10 mg pamidronat vermeyi tercih ettiklerini belirtmişlerdir. 6 ay sonunda 60 mg dozda pamidronat verilen grupta diğer gruba göre Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI), BASFI, global indeks (BASGI), ve metroloji indeksi (BASMI) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit ederken, CRP ve sedimentasyonda anlamlı bir değışiklik olmamıştır (102). Braun ve arkadaşları tarafından yapılan çift-kör plasebo kontrollü 70 hastalık bir çalışmada 35 hastaya infliximab 5mg/kg İV infüzyon tedavisi ve 35 hastaya ise plasebo uygulanmış ve infliximab grubundaki 18 (%53) hastada BASDAI50 yanıtı elde edilirken, plasebo grubunda sadece 3 (%9) hasta BASDAI50 yanıtı elde ettiklerini bildirmişlerdir. İnfliximab grubundaki hastaların %20'sinde, plasebo grubundaki hastaların ise %3'ünde kısmi remisyon gözlemlenmiştir (163). Kontinen ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmalarında 229 AS'li hastaya etanercept ve infliximab tedavisinin etkinliğini araştırmışlar ve 2 yıl sonraki değerlendirmelerinde ağrı, sabah tutukluğu, BASDAI, sedim ve CRP değerlerinde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiş. Hastaların %79'unda ASAS20 yanıtı ve %42'sinde ASAS40 yanıtı elde ettiklerini bildirmişlerdir (158). Çalışmamızda hastaların BASDAI, MAF ve MASES değerlendirme sonuçları tedavi sonrası istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzelme olarak bulundu ($p<0,001$).

Özellikle AS'de tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda düzelmeyi tanımlamak için RA'dakine benzer biçimde ölçütler oluşturulmaya çalışılmış, Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group) semptomatik sonuç değerlendirilmesi için bazı yanıt kriterleri tanımlamışlardır. Davis ve arkadaşları çok merkezli randomize plasebo kontrollü 277 hastalık çalışmalarında 138 hastaya etanercept 25 mg ve 139 hastaya plasebo vermişler. 12 haftalık değerlendirme sonucunda ASAS-20 yanıtı etanercept grubunda %59 iken plasebo grubunda %28 olarak bulunmuş. 24 haftalık değerlendirmede ise ASAS-20 yanıt oranlarını sırasıyla %57 ve %22 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki 257 hasta uzun süreli açık etiketli tedaviye dahil edilmişler (159). 96 hafta sonunda etanercept grubundaki hastaların %74'ü ASAS-20 yanıtı elde ederken, önceki çalışmada plasebo almış hastalara etanercept tedavisine geçilmiş ve tedaviden 72 hafta sonra ASAS-20 yanıtı %78 olarak değerlendirilmiştir. Occiput-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu ve modifiye schober testlerinde düzelmeye kaydedilmiş. Hastanın global değerlendirmesi, sırt ağrısı, BASFI ve CRP düzeylerinde belirgin iyileşme bildirmişlerdir (160). Van der Heijde ve arkadaşları çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü 279 hastadan oluşan çalışmalarında (ASSERT) 201 hastaya infliximab, 78 hastaya ise plasebo uygulamışlar. 24 hafta sonundaki değerlendirmelerde BASDAI-50 yanıtı infliximab grubundaki hastaların %51'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %10.7'sinde elde edilmiş. BASFI infliximab grubunda %47.5 iyileşme gösterirken, plasebo grubunda %13.3 iyileşme göstermiş. İnfliximab grubunda hastaların %61.2'sinde ASAS-20 yanıtı, %49'unda ASAS 5/6 yanıtı ve %22.4'ünde ASAS parsiyel remisyon yanıtı oluştuğunu bildirmişlerdir (161). Van der Heijde ve arkadaşları çok merkezli çift-kör randomize plasebo kontrollü 315 hastadan oluşan çalışmalarında 24 hafta sonundaki değerlendirmelerinde adalimumab kullanan hastaların %42.3'ünde BASDAI50 yanıtı elde etmişler. Adalimumab tedavisi alan hastaların %66.7'sinde ASAS20, %39.4'ünde ASAS40, %44.7'sinde ASAS 5/6 ve %22.1'inde ASAS parsiyel remisyon yanıtı elde ettiklerini bildirmişlerdir (162). Biz de çalışmamızda ASAS Çalışma Grubu tarafından oluşturulan ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 ve ASAS parsiyel remisyon kriterlerini değerlendirdik ve oldukça anlamlı sonuçlar bulduk. Çalışmada 21 hastanın 21 (%100)'inde ASAS20 yanıtı, 19 (%90,5)'unda ASAS 40 yanıtı, 17

(%81)'sinde ASAS 5/6 yanıtı ve 14 (%66,7)'ünde ASAS parsiyel remisyon yanıtı elde ettik.

Literatürlerde bildirilen yan etkiler arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, malignensiler, demyelizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri erüpsiyonları yer almaktadır. Bu yan etkiler AS'li hastalarda günümüzde kullanılan tüm anti-TNF α ajanları için benzer ve RA'li hastalarda görülenler ile aynı bulunmuştur. Etanercept, infliximab ve adalimumab genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır ve yan etkileri açısından dikkatle izlenmelidirler (28). Davis ve arkadaşları çok merkezli randomize plasebo kontrollü 277 hastalık çalışmalarında 138 hastaya etanercept 25 mg ve 139 hastaya plasebo vermişler. 12 haftalık değerlendirme sonucunda ASAS20 yanıtı etanercept grubunda %59 iken plasebo grubunda %28 olarak bulmuşlar. 24 hafta sonunda etanercept grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu ve kaza sonucu yaralanma daha fazla tespit edilmiş. 53 (%21) hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 39 (%15) hastada baş ağrısı, 33 (%13) hastada enjeksiyon yerinde morarma, 32 (%12) hastada diare, 30 (%12) hastada karın ağrısı ve 28 (%11) hastada ise cilt kızarıklığı ve döküntü gibi yan etkiler bildirmişlerdir (159). Calin ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü 12 haftalık çalışmada 45 hastaya etanercept ve 39 hastaya ise plasebo verilmiş. Yan etkiler her iki grupta da aynı oranda görüldüğü, etanercept grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonu ve enjeksiyon yerinde kanama plasebo grubuna göre daha fazla oranda tespit edilmiş. Etanercept grubunda 15 (%33) hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 8 (%18) hastada enjeksiyon yerinde kanama, 6 (%13) hastada baş ağrısı, 3 (%7) hastada bulantı, 2 (%4) hastada diare, 2 (%4) hastada kaşıntı, 1 (%2) hastada karın ağrısı ve 1 (%2) hastada parestezi tespit etmişlerdir (152). Van der Heijde ve arkadaşları çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü 279 hastadan oluşan çalışmalarında (ASSERT) 201 hastaya infliximab, 78 hastaya ise plasebo uygulamışlar. 24 hafta sonundaki değerlendirmede infliximab grubunda 166 (%82.2) hastada, plasebo grubunda ise 54 (%72) hastada yan etki görüldüğü bildirilmiştir. İnfliximab grubunda 7, plasebo grubunda ise 2 hastada ciddi yan etki görülmüş. İnfliximab alan gruptaki hastaların %10.9'unda infüzyon reaksiyonu, %42.6'sında enfeksiyon, %13,9'unda ÜSYE,

%8.9'unda baş ağrısı, %5.4'ünde diare, %2,5'inde döküntü ve %3.5'inde bulantı bildirmişlerdir (161). Bizim çalışmamızda etanercept tedavisi alan 21 hastanın tedavi sürecinde 6 (%28,6) hastamızda yan etki görüldü. Literatürlerle kıyaslandığında çok az düzeydeydi ve ciddi yan etkiler tespit etmedik. 4 (%19) hastada enjeksiyon yerinde reaksiyon, 1 (%4,8) hastada döküntü ve 1 (%4,8) hastamızda ise bulantı-kusma meydana geldi. Ancak bu yan etkiler hiçbir hastamızda tedaviyi bırakacak boyutta değildi ve kısa sürede tamamen düzeldi.

Hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması, takip süresinin kısa tutulması ve çalışmanın çok merkezli olarak yapılmaması çalışmamızın başlıca eksiklikleri olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, AS'li hastalarda etanercept tedavisi çok etkili ve güvenilir gibi görünmektedir, ancak bu ilaçlar yan etkileri konusunda dikkatle izlenmelidir. Toplumda görülen AS'li hasta sayısı göz önünde bulundurulduğunda anti-TNF α tedavi seçeneğinin daha fazla hastada kullanılması gerektiğini düşündürmekte olup, daha geniş hasta sayısını içerecek, daha uzun izlemlili ve mümkünse çok merkezli yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. ÖZET

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS)'li hastalarda etanercept tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Modifiye New York kriterlerine göre kesin AS tanısı almış ve en az 3 ay süreyle sulfasalazin ve NSAII tedavisi uygulanmış olmasına rağmen hastalık aktivite indeksi BASDAI>4 puan saptanan 21 hastada, etanercept tedavisi uygulandıktan 6 ay sonra klinik ve laboratuvar parametreler değerlendirildi. Değerlendirmede klinik parametreler olarak BASDAI, BASFI, BASMI, HAQ-S, ASQoL, ASAS yanıt kriterleri (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS parsiyel remisyon) incelendi.

Bulgular: Tedavinin 6. ay değerlendirmesinde BASDAI, BASMI, BASFI, HAQ-S ve ASQoL sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzelme göstermiş, göğüs ekspansiyonunda anlamlı düzelme saptanmamıştır. Tedavinin 6. ayında 21 (%100) hastada ASAS20, 19 (%90.5) hastada ASAS40, 17 (%81) hastada ASAS 5/6 ve 14 (%66.7) hastada ASAS parsiyel remisyon yanıtları elde edildi.

Sonuç: Bulgularımız, etanercept tedavisinin AS'li hastalarda çok etkili olduğu ve güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Bu bulgular çalışmanın kısa dönem sonuçları olup, daha geniş hasta serilerine ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. SUMMARY

Objectives: The aim was to evaluate effectiveness and reliability of etanercept treatment in patients with Ankylosing Spondylitis.

Materials and methods: 21 patients, who were diagnosed according to Modified NewYork Criteria and had disease activity index of BASDAI score ≥ 4 points in spite of NSAID and sulfasalazine therapy at least for 3 months, were evaluated after 6 months of etanercept treatment based on the clinical and laboratory parameters. BASDAI, BASFI, BASMI, HAQ-S, ASQoL, ASAS response criterias (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS partial remission) were used as clinical parameters.

Results: After the six months of etanercept treatment, BASDAI, BASMI, BASFI, HAQ-S and ASQoL responses were improved statistically significant but chest expansion parameter not at all. At the 6th month, 21 (%100) patients ASAS20, 19 (%90.5) patients ASAS40, 17 (%81) patients ASAS 5/6 and 14 (%66.7) patients ASAS partial remission responses were demonstrated.

Conclusion: Our results demonstrated that etanercept treatment was reliable and effective on patients with Ankylosing Spondylitis. These results were gained after the short term of follow up, therefore the evaluation for extended patient groups and long term of follow up was necessary.

VIII. KAYNAKLAR

1. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA B27-positive and-negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998, 41: 58-67.
2. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994, 21: 2281-5.
3. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 1994, 21: 2286-91.
4. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Kopman WJ (ed.) *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. Williams&Wilkins, Pennsylvania, 1997, 1197-208.
5. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, (Ed) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitapevi, Ankara, 2000: 1577-91.
6. Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003: 1153-9.
7. Van der Linden S, Van der Heijde, Braun J. Ankylosing spondylitis. In: Arasıl T, (Ed). *Kelley Romatoloji*. Güneş Kitapevi, Ankara; 2006: 1125-41.
8. Çeliker R. Ankilozan spondilit: Klinik özellikleri. *Romatizma* 2000, 15: 15-21.
9. Akkoç N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and Related Spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D, eds. *Ankylosing spondylitis and Related Spondyloarthropathies*. St. Louis: Mosby; 2006: 117-31.

10. Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H, et al. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. *Br J rheumatol* 1998, 37: 1330.
11. Sarı İ. Ankilozan spondilitte vücut kompozisyonu ve erken ultrasonografik ateroskleroz ölçütlerinin değerlendirilmesi (Tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
12. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003: 1183-92.
13. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002, 61 Suppl 3: iii8-18.
14. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovitis studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14(4): 348-53.
15. Akkoç N, Khan MA. Etiopathogenic role of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2005, 8: 146-53.
16. Brophy S, Taylor G, Blake D, et al. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003, 30(9): 2054-8.
17. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potolicchio I, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000, 27(9): 2193-7.
18. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borro J, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001, 28(6): 1288-93.
19. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998, 41(3): 460-5.
20. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, et al. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991, 18(10): 1542-51.
21. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(9): 880-4.
22. Braun J, Ballou M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995, 38(4): 499-505.
23. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001, 60(1): 36-42.

24. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984, 27(4): 361-8.
25. Özdemir O. Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
26. Van der Linden S, van der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003: 1149-51.
27. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, 34(10): 1218-27.
28. Maksymowych WP. Tedavi. In: Özgöçmen S (ed). *Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler*. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008: 154-86.
29. Yu DT, Wisenhutter CW. Clinical manifestation of ankylosing spondylitis. *UpToDate* 2004, 12. 1.
30. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen JS, eds. *Rheumatology*. 3rd ed. St. Louis, Mosby; 2003; 2: 1161-1181.
31. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, et al. Seronegative spondyloarthropathies. In: Klippel JH, ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2001: 251-252.
32. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004, 51: 154-159.
33. Goodman CE, Lange RK, Waxman J, et al. Ankylosing spondylitis in women. *Arch Phys Med Rehabil* 1980, 61: 167-170.
34. Kidd B, Mullee M, Frank A, et al. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J rheumatol* 1988, 15: 1407-1409.
35. Marks SH, Barnett M, Calin A. Ankylosing spondylitis in women and men: a case-control study. *J Rheumatol* 1983, 10: 624-628.
36. Jimenez-Balderas F, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993, 20: 2069-2072.
37. Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 1991, 36: 223-232.
38. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54: 128-130.
39. Qaiyumi S, Hassan ZU, Toone E. Seronegative spondyloarthropathies in lone aortic insufficiency. *Arch Intern Med* 1985, 145: 822-4.

40. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic and histopathological study. *Lancet* 1987, 1: 995-8.
41. Bergfeldt L. HLA-B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997, 127: 621-9
42. Kinsella TD, MacDonald RF, Johnson LG. Ankylosing spondylitis: a late reevaluation of 92 cases. *Can Med Assoc* 1966, 95: 1-9
43. Sukenik S, Pras A, Buskila D, et al. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1987, 6: 588-92
44. Yıldırım A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000, 39: 875-9
45. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20: 11-5
46. Thomsen NH, Horslev-Peterson K, Beyer JM. Ambulatory 24-hour continuous electrocardiographic monitoring in 54 patients with ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1993, 71: 1337-40
47. Riberiro P, Morley KD, Shapiro LM, et al. Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiter's disease. *Eur Heart J* 1984, 5: 419-22
48. Gould BA, Turner J, Keeling DH, et al. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992, 51: 227-32
49. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1993, 71: 1337-40.
50. Yıldırım A, Aksoyek M, Calguneri M, et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002, 21: 129-34.
51. Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1980, 9: 145-7.
52. Hamilton KA. Pulmonary disease manifestations of ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1949, 31: 216-27.
53. Campell AH, MacDonald CB. Upper lobe fibrosis associated with ankylosing spondylitis. *Br J Dis Chest* 1965, 59: 90-101.
54. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977, 52: 641-9.
55. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989, 18: 277-81.
56. Lee-Chiong TL. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis and relapsing polychondritis. *Clin Chest Med* 1998, 19: 747-57.
57. Casserly LP, Fenlon HM, Breatnach E, et al. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis-correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1997, 36: 677-82.

58. Turetschek K, Ebner W, Fleischmann D, et al. Early pulmonary involvement in ankylosing spondylitis: assessment with thin-section CT. *Clin Radiol* 2000, 55: 632-6.
59. Senocak Ö, Manisalı M, Özaksoy D, et al. Lung parenchma changes in ankylosing spondylitis: demonstration with high resolution CT and correlation with disease duration. *Eur J Radiol* 2003, 45: 117-22.
60. Kiris A, Özgöçmen S, Kocakoç E, et al. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2003, 47: 71-6.
61. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, et al. Lung findings on thoracic highresolution computed in patients with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol* 2004, 23: 123-8.
62. Altın R, Özdolap S, Savranlar A, et al. Comparison of early and late pleuropulmonary findings of ankylosing spondylitis by high-resolution computed tomography and effects on patients' daily life. *Clin Rheumatol* 2005, 24: 22-8.
63. Ayhan-Ardıç FF, Oken Ö, Yorgancıoğlu ZR, et al. Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol* 2006, 25: 213-8.
64. Lai KN, Li PKT, Hawkins B, et al. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989, 48: 435-7.
65. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, et al. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997, 26: 19-23.
66. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997, 24: 912-5.
67. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 23-31.
68. Smale S, Natt RS, Orchard TR, et al. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 2728-36.
69. Göksel Karatepe A. Ankilozan spondilitte kullanılan BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index) ve DFI (Dougados functional index) 'nin Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirmesi (Tez). İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003.
70. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al (eds): *Rheumatology volume 2*, third edition. Mosby 2003, 1145-223.
71. Bellamy N. *Musculoskeletal Clinical Metrology*. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1993, S. 225-45.
72. Van der Linden S. Ankylosing spondylitis. In: Kelley N, Ruddy S, Haris E, Sledge C (Ed). *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; S. 969-82.
73. Lipsky PE. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: Etiology and pathogenesis. Klippel JH, Dieppe PA (Ed.) *Rheumatology*. Mosby, Barcelona 1998, S. 612-16.

74. Haslock I: Ankylosing spondylitis: Management. In Rheumatology. Eds: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. Mosby, Barcelona,1998; pp: 6-12.1-6.
75. Resnick D, Niwayama G: Ankylosing Spondylitis. In: Resnick D, Niwayama G (Ed). Diagnosis of Bone and Joint Disorders volume 2, second edition: W.B. Saunders Company, 1998, S. 1103-65.
76. Khan MA: Update on Spondyloarthropathies, Ann Intern Med 2002, 136: 896-907.
77. Kabasakal Y: Ankilozan Spondilit. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Eds). Klinik Romatoloji. İstanbul: 1999, 445-53.
78. Akyar-Şahin G. Seronegatif spondiloartropatilerde ileri radyolojik görüntüleme yöntemleri. Romatizma 2000, 1: 71-9.
79. Efe N. Ankilozan spondilit okulu (Tez). Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, 2003.
80. Göksoy T: Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. 2002; S. 622-36, Yüce Dağıtım, İstanbul.
81. Mau W, Zeidler H, Mau R: Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: Results of a 10-year follow-up. J Rheumatol 1988, 15: 1109-14.
82. Yagon R, Khan MA: Confusion of roentgenographic differential diagnosis of ankylosing spondylitis. Spine: State of Art Rev 1990, 6: 117-25.
83. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. J Rheumatol 1994, 21(10): 1883-7.
84. Falkenbach A, Franke A, van der Linden S. Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. J Rheumatol 2003, 30(10): 2186-92.
85. Altan L. Ankilozan spondilitte güncel tedavi seçenekleri. Türk Fiz Rehab Derg 2005, 51: 33-9.
86. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropaty. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1995, 38: 618-27.
87. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheum 1999, 42, 2325-9.
88. Nissila M, Lehtinen K, Lerisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1988, 31: 1111-6.
89. Benitez-Del Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, et al. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Eye 2000,14: 340-3.
90. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann Rheun Dis 2002: 61(Suppl III), 40-50.
91. Dougados M, Revel M, Khan MA. Spondyloarthropathy treatment: progress in medical therapy. Bailliers Clin Rheumatol 1998, 12: 717-36.

92. Coles LS, Fries JF, Kraines RG, et al. From experimental to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983, 74:820-8.
93. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 1247-55.
94. Hawkey C, Laine L, Simone T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000, 43: 370-7.
95. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 180-5.
96. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990, 17: 1482-6.
97. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, et al. A study to determine the active moiety in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996, 39: 1400-5.
98. Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000, 29: 160-2.
99. Altan L, Bingöl Ü, Karakoç Y, et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001, 255-9.
100. Durez P, Horsmand Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000, 39: 182-4.
101. Geher P, Gumor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001, 7: 105-7.
102. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 766-73.
103. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *J Bone Spine* 2001, 68: 557-63.
104. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002, 47: 249-54.
105. Küçükdeveci AA. Spondiloartropatilerde sınıflama ve hasta izlem parametreleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2001, 47: 113-7.
106. Karan A, Özcan E, Aydın R, ve ark. Ankilozan Spondilitli hastaları değerlendirmede kullanılan skalaların karşılaştırması. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 1999, 1: 18-22.

107. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994, 21(9): 1694-8.
108. Mander M, Simpson JM, McLellan A, et al. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987, 46(3): 197-202.
109. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(2): 127-32.
110. Braun J, Davis J, Dougados M et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65: 316-20.
111. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, et al. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* 1996, 35(4): 373-6.
112. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004, 50(8): 2622-32.
113. MacKay K, Mack C, Brophy S, et al. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998, 41(12): 2263-70.
114. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiopatogenez ve değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005, (Özel Ek B): 44-50.
115. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004, 63(9): 1046-55.
116. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003, 48(2): 523-33.
117. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005, 25(4): 280-4.
118. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, et al. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005, 24(1): 41-7.
119. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, et al. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005, 25(5): 368-72.
120. Calin A. The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995, 22(4): 740-4.
121. Ruof J, Stucki G: Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath

Ankylosing Spondylitis Functional Index. A Literature Review. J Rheumatol 1999, 26: 955-60.

122. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003, 62(1): 20-6.

123. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, et al. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. J Rheumatol 2003, 30(4): 764-73.

124. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology (Oxford) 1999, 38(9): 878-82.

125. Karan A, Özcan E, Aydın R, ve ark. Ankilozan Spondilitli hastaları değerlendirmede kullanılan skalaların karşılaştırması. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 1999, 1: 18-22.

126. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. N Engl J Med 1996, 334: 1717-25.

127. Tütüncü Z, Kavanaugh A. Antisitokin Tedaviler. In: Arasıl T (Ed). Kelley Romatoloji. Güneş Kitapevi, Ankara, 2006: 940-50.

128. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNFa, IL-1b and IFNg) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol 1994, 33: 927-31.

129. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. J Immunol 1993, 151: 1548-61.

130. Kaya T. TNF engelleyici ilaçlar ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımı. Hipokrat Lokomotor 2006, 37: 535-41.

131. Sieper J, Rudwaleit M. How early should ankylosing spondylitis be treated with tumour necrosis factor blockers? Ann Rheum Dis 2005, 64: 61-4.

132. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI50) to tumour necrosis factor blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004, 63: 665-70.

133. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005, 64: 229-34.

134. Burgos-Vargas R, Rojas-Serrano J. Prediction of response to tumour necrosis factor blockers in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2005, 32: 1637-40.

135. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis 2003, 3: 148-55.

136. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001, 344: 907-16.

137. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 18-23.
138. Brown SL, Grene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 3151-8.
139. Charles PJ, Smeenk RJ, de Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: Findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000, 43: 2383-90.
140. Mohan AK, Edwards ET, Cote TR, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers. *Lancet* 2002, 360: 646.
141. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: Rates, predictor and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004, 116: 305-11
142. Braun JB, Sieper J, Breban M, et al. Anti-tumor necrosis factor a therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 51-60.
143. Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006, 33: 24-31.
144. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, et al. Sex differences in osteoarthritis of the knee the role of obesity. *Am J Epidemiol* 1988, 127: 1019-30.
145. van Tubergen A, Debats I, Ryser L, et al. Use of A Numerical Scale as an Answer Modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis & Rheumatizm* 2002, 47: 242-8.
146. Belza B. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995, 22: 639-43.
147. Moll JMH, Wright V. Normal range spinal mobility. An objective clinical study. *Ann Rheum Dis* 1971, 30: 381-6.
148. Will R, Edmunds L, Elswood J, et al. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 12002 men. *J Rheumatol* 1990, 17: 1649-52.
149. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008, 27: 1119-25.
150. İrdesel J, Kahraman Z. Ankilozan spondilit'te serum immun globulin A düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 1999, 3: 27-31.
151. Kenedy IG, Jenkinson TR, et al. Ankylosing spondylitis: The correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol* 1995, 34: 767-70.
152. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann*

Rheum Dis 2004, 63: 1594-600.

153. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 1667-75.

154. Feltelius N, Hedenström H, Hillerdal G, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1986, 45: 736-40.

155. Lawren H, Daltroy, Martin G, et al. A modification of the health assessment questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990, 17: 976-50.

156. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002, 346: 1349-56.

157. Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology* 2007, 46: 999-1004.

158. Konttinen L, Tuompo R, Uusitalo T, et al. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol* 2007, 26: 1693-700.

159. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 3230-6.

160. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 1557-62.

161. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and Safety of Infliximab In Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005, 52: 582-91.

162. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006, 54: 2136-46.

163. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002, 359: 1187-93.

164. Vitanen JV, Suni J, Kautiainen H, et al. Effect on spinal mobility in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 38-41.