

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
HASTALIK AKTİVİTESİNİN
UYKU BOZUKLUKLARINA ETKİSİ**

Dr. Ali KARATAŞ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat TURGAY**

ANKARA 2015

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Ali Karataş	Sınav tarihi: 16 /03 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Ankilozan Spondilitli Hastalarda Hastalık Aktivitesinin Uyku Bozukluklarına Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof.Dr.Murat TURGAY
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Romatoloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Aşkın ATEŞ
Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat Turgay'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan ve değerli bilgilerinden faydalanmamı sağlayan birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine ve kıymetli uzmanlarıma teşekkür ederim.

Tez hazırlığım başta olmak üzere her konuda bilgi ve tecrübesine başvurduğum uzmanım Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin'e, birlikte dört sene boyunca asistanlık hayatımı paylaştığım değerli kardeşlerim olan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili eşim Hacer'e ve annesinin karnında bana minik tekmeleri ile destek olan biricik kızıma, beni bugünlere kadar büyütüp yetiştiren, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip anne ve babama, canım kardeşime ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Ali KARATAŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. UYKU BOZUKLUKLARI	2
2.2.1. İnsomniaların Epidemiyolojisi	4
2.2.2. Uyku ve Uyanıklık ile İlişkili İmmun Faktörlerin Romatolojik Hastalılardaki Etkisi	5
2.2.3. Uyku/Uyanıklık İlişkili Sistemik Bozuklukların Romatolojik Hastalılara Etkisi	5
2.2.4. Romatolojik Hastalardaki Psikososyal Stresin Uyku, Halsizlik ve Ağrı Üzerine Etkisi	6
2.3. SPONDİLOARTROPATİLER	7
2.3.1. Ankilozan Spondilit	8
2.3.1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji	8
2.3.1.2. Etyoloji ve Patogenez	11
2.3.1.3. Klinik	15
2.3.1.4. Laboratuvar Bulguları	19
2.3.1.5. Görüntüleme	20
2.3.1.6. Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri	22
2.3.1.7. Değerlendirme ve Gözlem	23
2.3.1.8. Tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. VERİLERİN TOPLANMASI	33
3.2. ANALİZ YÖNTEMİ	34
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38

4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	43
ÖZET.....	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48
EKLER.....	68
EK-1. Etik Kurul onayı	68

TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo1.	Uyku kalitesini etkileyen faktörler	4
Tablo 2.	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması ICSD-3	6
Tablo 3.	Spondiloartropati Alt Tipleri Arasındaki İlişki.....	7
Tablo 4.	İnflamatuvar bel ağrısı için “Assesment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) kriterleri	16
Tablo 5.	AS için Modifiye New York (1984) Sınıflandırma Kriterleri	22
Tablo 6.	Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflandırma kriterleri.....	23
Tablo 7.	ASAS Klinik Kayıt Tutma İçin Çekirdek Tanım Kümesi (Core Set).....	25
Tablo 8.	ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri.....	28
Tablo 9.	Hasta Grubunun Özellikleri	39
Tablo 10.	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında PUKİ Komponentlerini Kıyaslanması (ortalama±SD).....	39
Tablo 11.	İyi uyuyan ve kötü uyuyanların hasta özelliklerine göre Mann- Whitney U testi kıyaslanması	40
Tablo 12.	İyi uyuyan ve kötü uyuyanların hasta özelliklerine göre Ki-kare testi İle Kıyaslanması.....	40
Tablo 13.	Hastaların Aldıkları Tedavilere Göre Ortalama PUKİ Skorları	41
Tablo 14.	Tedavilerin Anti-TNF ve Klasik DMARD ve/veya NSAİİ Olarak Gruplandığında Ortalama PUKİ Skorları	41
Tablo 15.	PUKİ Skorlarının Hasta Klinik Özelliklerine Göre Spearman Korelasyon Analizleri (spearman rho).....	42

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan spondilit
SpA	: Spondiloartropati
SİE	: Sakroiliak eklem
ASÇG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESSG	: The European Spondyloarthropathy Study Group
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society (Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu)
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C reaktif protein
ANA	: Anti nükleer antijen
RF	: Romatoid faktör
MHC	: Major Histocompatibility Complex
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RA	: Romatoid artrit
TNF-alfa	: Tumor necrozing factor alfa
TGF	: Transforming growth factor
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
NSAİİ	: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
SLZ	: Sülfasalazin
MTX	: Metotrexate
PUKİ (PSQI)	: Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği
VAS	: Vizüel Ağrı Skalası
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
SG	: Sağlıklı Gönüllü
UB	: Uyku Bozukluğu
SCN	: Suprakiazmatik çekirdek

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Araştırmalar gösteriyor ki; romatolojik hastalıklara ağrı, halsizlik,depresyon ve uyku bozuklukları eşlik ediyor. Uyku bozukluklukları bu popülasyon içine sık görülmekte ve de özel uyku bozuklukları hastalığa spesifik olarak görülmektedir. Romatolojik hastalıklarla uğ- raşan bir klinisyen, uyku fizyolojisi,döngüsü ve bozuklukları hakkında temel uyku bilgisine sahip olmalıdır. Uyku bozukluklarının tedavisi hastada fonksiyonel durumu, ağrı ciddiyetini ve yaşam kalitesini düzeltebileceği gibi, benzer şekilde romatolojik hastalığın uygun tedavisi hastanın yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasitesini, uyku durumunu ve de ağrı ciddiyetini düzeltecektir.

Ankilozan spondilit tanısı alanlarda uyku bozukları sıklıkla sırt ağrısı,kronik hastalığa eşlik eden depresyon ve ankisiyete sebebiyle sık görülen semptomlardır. Bizim çalışmamızdaki amacımız ankilozan spondilitli hastalarda,hastalık aktivite skoru olan (BASDAİ)nin ve fonksiyonel skorunun (BASFI) uyku kalitesi üzerine korelasyonunu değerlendirmektir. Uyku kalitesi birçok ölçekle değerlendirilebilir. Hastanın kendi uyku kalitesini değerlendirdiği testler hem daha ekonomik hem daha çok uyum sağlanabilen testlerdir. Bu testler arasında pittsburg uyku kalitesi ölçeği, insomnia severity index (ISI), Pittsburg sleep diary (PSD), medical outcomes study (MOS) vardır. Bizim çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek amacı ile son bir aylık uyku kalitesinin subjektif bir göstergesi olarak kullanılan ‘pittsburg uyku kalitesi indeksi’ (PUKİ) ile kullanılmıştır. Uyku kalitesinin bozuk olması veya olmaması kullanılan tedavilerin terapötik etkinliğinin dolaylı bir göstergesi olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU BOZUKLUKLARI

Uykunun tanımı ve neden uykuya ihtiyaç duyduğumuz antik çağlardan beri insanoğlunun ilgisini cezbetmiştir. Yaklaşık 2000 yıl önce Lucretius, uykuyu uyanıklığın olmadığı durum olarak kabul etmiştir. 1830 tarihinde Macnish uykuyu otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilen dolaşım, solunum ve diğer işlevler normal çalışır halde kalırken, istemli işlevlerin olmadığı durumda duyuşal gücün geçici olarak iptal olması olarak tanımlamıştır. Aslında uyku, beyine gelen uyarıların pasif olarak kesilmesinin ve seçilmiş kimi beyin alanlarındaki belirli nöronların aktivasyonunun bir arada ortak sonucudur (1). 1929 yılında elektroensefalografi (EEG) nin keşfi ve sonraki yıllarda uyku fizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar uyku tıbbının altın çağını başlatmıştır.

Uyku üç basit fizyolojik süreç içerir; uyanıklık hali, hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) uyku hali, hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) uyku hali. Uyku sırasında REM ve NREM uykuları yaklaşık 90-100 dakikalık döngüler içinde birbirlerini takip ederler. NREM uykusu yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin ortalama %75-80 ini içerir. Geriye kalan süre ise REM uykusuna aittir. Bir yetişkin için günlük uyku gereksinimi kültürel ve çevresel koşullara bakılmaksızın ortalama 7.5-8 saattir. Uyku ihtiyacı, farklı kişilik özellikler ve diğer psikolojik faktörlerden ziyade kalıtsal olarak belirlenir (2). Uyanıklık, REM ve NREM uykunun nöroanatomik bileşenleri beyin farklı yerlerinde konumlanmıştır. Uykuyu yöneten ve yönlendiren ayrı merkezler yoktur fakat uyku- uyanıklık dönemleri ayrı merkezlerden değil birbirlerine bağlı ve iletişim halinde olan merkezler tarafından oluşturulur.

18. yüzyılda yaşamış olan Fransız astronom de Marian, bir güneş çiçeği bitkisinin karanlıkta tutulduğunda bile günbatımında kapanıp gündoğumunda açıldığını yazdığında ilk defa bilim dünyasının dikkatini sirkadyen ritmin varlığına çekmiş oldu. Bu gözlem net olarak içerdeki bir saatin kontrol ettiği 24 saatlik bir ritmi gösteriyordu. Sirkadyen ritim terimi latinceki circa kökünden gelmektedir, bir gün anlamındaki dies ile ilgili, hakkında anlamındadır. İnsan sirkadyen ritmi

genellikle 24 değil 25 saat civarında bir döngüye sahiptir. Sirkadyen ritmin varlığının çevresel uyaranlardan bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup, insan vücudunun bir iç biyolojik saate sahip olduğu bilinmektedir. Optik kiyazmanın üzerindeki hipotalamusun çift Suprakiazmatik çekirdek (SCN) bölgeleri sirkadyen ritmi kontrol eden bir biyolojik saat gibi çalışır. SCN deki ana sirkadyen saat hipotalamusun diğer bölümleri, superior servikal ganglionlar ve melatonin salgılayan pineal bezdeki birçok sinaptik yola sinyal gönderen retinohipotalamik yoldan fotik bilgiler alır. SCN melatonin reseptörleri içerir ve pineal bezden SCN ye uzanan bir geri besleme halkası vardır. Melatonin büyük oranda gece salınır ve karanlıkaydınlık döngüsünün sürdürülebilmesi için sirkadyen ritmin önemli bir belirleyicisidir (3).

Uyku sirkadyen ve homeostatik faktörlerin ikisi ile birlikte belirlenir. Homeostazis uyku ve uyanıklık arasındaki dengeyle ilgilidir. Uzun bir uyanıklık döneminden sonra yoğun bir uyku isteği olur. Uyku yoksunluğu total,parsiyel ve seçici olmak üzere ayrı bölümlerde incelenir. Uyku yoksunluğunun, uykululuk ve performans, uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonda azalmaya neden olduğu fakat kalıcı bellek veya diğer SSS değişikliklerine neden olmadığı kanıtlanmıştır. UB sonucunda aşırı gündüz uykululuğu görülür. AGU iş ve okulda performans ve üretkenliği, yüksek serebral işlevlerin performansını, yaşam ve sosyal ilişkilerin kalitesini, mortalite, morbiditeyi olumsuz olarak etkiler. AGU, genel tıbbi bozukluklara (karaciğer,böbrek,kalp yetersizlikleri vs.), ilaçlara (anti-psikotikler, anti-histaminikler, beta blokerler vs...), nörolojik nedenlere (beyin tümörleri,Alzheimer, Parkinson vs..), birincil uyku bozukluklarına (santral uyku- apne sendromu, obstrüktif uyku- apne sendromu, idyopatik hipersomni vs..) bağlı olabilir (4). UB tanısında kullanılan tanı yöntemlerinin başlıcaları çeşitli anket formları (Pittsburg uyku kalite değerlendirme indeksi, Rechtschaffen ve Kales uyku skorlama tekniği vs..), uyku günlükleri, polisomnografi, aktigrafi, Elektroensefalografi, multiple uyku latansı testi, uyanıklığı sürdürme testi, radyolojik yöntemler (Bilgisayarlı tomografi, Magnetik Rezonans vs..) olarak sıralanabilir (5).

Tablo1. Uyku kalitesini etkileyen faktörler (2)

1- Yaşlılık
2- Egzersiz
3- Çevresel faktörler (gürültü, sıcak vb.)
4- İlaçlar, alkol ve sigara
5- Psikolojik ve psikiyatrik problemler
6- Hastalıklar

2.2. ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI

Romatolojik hastalıklara sahip bireyleri halsizlik, ağrı ve uyku bozuklukları sıklıkla etkilemektedir. Hekimler tarafından romatolojik hastalıkları olan bireylerde hastalıkla ilişkili veya ilişkisiz uyku bozuklukları saptanabilir. Romatolojik hastalığın doğru tanı ve tedavisi hastalığın kendisinde kaynaklanan ağrı, halsizlik ve uyku bozukluklarının kontrolünü sağlayacağı tartışılmaz bir gerçektir. Yapılan hayvan ve insan deneyleri ağrı kontrolünün daha iyi uyku kalitesi sağlayacağı gibi, daha iyi uyku kalitesinin de daha az ağrı hissedilmesini sağlayacağı göstermiştir (6-9).

Tabloda 8 ana sınıf uyku bozuklukları listelenmiştir (10). Yaşlara göre değişkenlik gösteren farklı tipleri mevcuttur. Çocukluk çağında uyku bozuklukları uyku terörü ve altına kaçırma gibi uyku zamanı ayrılmayla ilgili parasomnialar olabilir. Erişkinlerde ise kronobiyolojik faktörlerle ilişkilidir ki bunlar sirkadyen ritmin bozulması ile ilişkilidir ve de uykuya dalma güçlüğü, sabah yataktan kalkamama, gündüz uykululuk hali gibi sorunlara yol açabilirler. Hekimler özellikler yaşlılarda insomnia, uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozukluklarına dikkat etmelidirler (11, 12)

2.2.1. İnsomniaların Epidemiyolojisi

İnsomnialar uykuya dalma, uykunun ortasında uyanmalar, sabah uyluluk hali ve de kalitesiz uykuyu içeren en sık görülen uyku bozuklukları gurubudur. Toplumda insidansı değişkenlik göstermekle beraber %19-38 arasında değişmektedir.

Ankara’da yapılan bir çalışmada insidansı %23.7 saptanmıştır (13).ABD’de erişkinlerin üçte birinde geçici insomnialar saptanmıştır (14).

2.2.2. Uyku ve Uyanıklık ile İlişkili İmmun Faktörlerin Romatolojik Hastalılardaki Etkisi

Sitokinler ve immün fonksiyonlar direkt olarak santral sinir sistemine etki eder ve beynin homeostatik uyku/uyanıklık düzenlenmesi ve davranışına etki eder (15, 16). Örnek olarak TNF- α ve interleokin 1 β uyku/uyanıklık aktivitesini ve beraberinde vucutta birçok biyolojik aktiviteyi düzenler (16). Bilindiği üzere proinflatuar sitokin aktivitesi klinik olarak halsizlik, ağrı ve de depresyon semptomlarına yol açabilir (17, 18).

Romatoid artritli bireylerde yapılan çalışmalarda antiromatizmal tedavinin hastanın enerjisi,uykusu ve de ağrısı üzerine faydası olduğunu göstermektedir. Adalimumab ile yapılan bir çalışmada hastaların hissettikleri yorgunluklarında belirgin yanıt sağlanmıştır (19). İlk infliksimab infüzyonlarını alan romatoid artritli hastalarda henüz hastalık aktivitesine bir etki olmadan, hemen uyku bozukluklarına ve gündüz uyanıklılık haline olumlu etki olmuştur (20).

2.2.3. Uyku/Uyanıklık İlişkili Sistemik Bozuklukların Romatolojik Hastalılara Etkisi

Romatolojik hastalarda gelişen diğer medikal problemler de uyku/uyanıklık fonksiyonunu ve davranışını etkileyebilir. Ağrı, uyuma güçlüğü ve halsizlik sonucunda hareketin kısıtlanması ve azalmış fiziksel aktivite ile sedanter bir yaşama sahip olan romatolojik hastalar obez hale gelebilir. Bu da hastalarda ilerleyen dönemler osteoartrite yola açarak kalça ve diz ağrılarını artırabilir. Romatolojik hastalarda obezite ile birlikte obstruktif uyku apne sendromunun olması ciddi bir sağlık problemi haline gelebilir.OSAS kardiyak (nokturnal aritmiler, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği,miyokard enfarktüsü ve inme gibi), metabolik (leptin direnci, insulin direnci, obezite gibi) sorunlara yol açabilir (21).

2.2.4. Romatolojik Hastalardaki Psikososyal Stresin Uyku, Halsizlik ve Ağrı Üzerine Etkisi

Kalitesiz uykunun romatolojik hastaların duygudurumu, ağrıları ve de stresleri üzerine kümülatif etkisi vardır. Uyumsuz kişiliğe sahip olmanın romatolojik hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır. Kişinin hastalık ve stres ile başa çıkabilme yeteneği adaptasyon eksikliği olan bu kişilerde bozulmuştur. Bunun da bu kişilerde artmış uyku bozuklarının bir parçası olabileceği düşünülmektedir (22-24).

Ankilozan spondilitte uyku bozuklukları uygulanan uyku testine göre değişkenlik göstermekle birlikte %15.4 -%80 arasında değişir. Ankilozan spondilitte görülen uyku bozuklukları yeterli dinlenme sağlamayan uyku, sabah tutukluğu, güçlkle uyanma,obstruktif uyku apne sendromu gibi çeşitlilikler gösterebilir (25-27). Hastalardaki ankiloz, göğüs ekspansiyonun kısıtlı olması ve de kilo alımı obstruktif uyku apne sendromuna yol açabilir (28, 29). Hastalarda aksiyel ağrı ve de tu gecenin ikinci yarısında ortaya çıkan tutukluk inflamatuvar sırt ağrısı uyku bozukluklarının önemli bir sebebidir (30). Hultgren ve arkadaşlarının yaptığı 43 erkek ve 27 kadın ankilozan spndilitli hastayı içeren uyku anketinin, daha önceki 3558 genel poupulasyonda yapılanla kıyaslanması neticesinde; AS'li kadınlarda %80.8, erkeklerde %50.0, referans gurupta ise kadınlarda %28.8 ve erkeklerde %21.8 olarak saptanmıştır (25). Kanada'da spondiloartopati hastalarda Pittsbug uyku kalitesi indeksi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise uyku bozukluğu %69 olarak saptanmış olup bu durum azalmış uyku süresi, uykuya dalmada güçlük, kötü uyku kalitesi ile ilgili saptanmıştır (31).

Tablo 2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması ICSD-3

1- İnsomnialar
2- Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları
3- Santral Orjinli Hipersomnialar (Bir Sirkadiyen Ritim Uyku Bozukluğu, Uykuyla İlişkili Solunum Bozukluğu ya da Uykuyu Bozan Diğer Nedenlerden Kaynaklanmayan)
4- Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları
5- Parasomnialar
6- Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları
7- İzole Semptomlar, Görünüşe Göre Normal Varyantlar ve Çözüme Ulaşmamış Noktalar
8- Diğer Uyku Bozuklukları

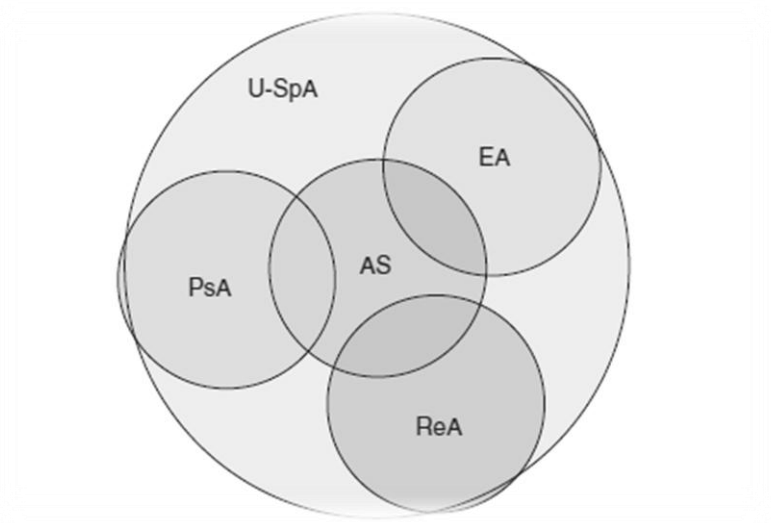
2.3. SPONDİLOARTROPATİLER

Spondilartropatiler (SpA) ortak genetik,epidemiolojik, klinik ve radyolojik belirtilere sahip; öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan ve de eklem dışı organ tutuluşuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur.

SpA Ortak Klinik Özellikler;

- RF (-)
- Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyeliskeletin tutuluşu
- Öncelikle alt ekstremit eklemlerini tutanasimetrik oligoartrit
- Ligaman ve tendonların kemiğe yapışmayerlerinin (entezis) inflamasyonu (entezit veya entezopati)
- Genellikle genç yaşta başlangıç
- Aile bireylerinde SpA grubu hastalık veya özellik bulunması
- Yineleyen ön üveit atakları
- Deri, mukoza, göz, ürogenital sistem ve bağırsak gibi eklem dışı sistemlerin tutuluşları
- Aortit bulunması
- HLA B27 (+)

Tablo 3.Spondiloartropati Alt Tipleri Arasındaki İlişki



2.3.1. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit, esas olarak aksiyel iskeletin tutulumuyla karakterize olan ancak periferik eklem tutulumu da gösterebilen SpA grubu hastalıkların prototipidir. HLA-B27 antijeni ile ilişkili, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, progresif ve sistemik iltihabi bir hastalıktır. Spondiloartritler içinde yer alan hastalıklar; AS, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, reaktif artrit ve undiferansiye spondiloartrittir (32). AS’de sakroileit en erken saptanan bulgu olmakla birlikte periferik eklem tutulumu ve ekstra-artiküler bulgular da gözlenebilmektedir. (33)

AS’de ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel yetersizlik en önemli yakınmalarıdır. “Ankylosing Spondylitis” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “ankylos” (eğilmiş) ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden türemiştir. AS tanısı için diğer seronegatif SpA’ların ekarte edilmesi gereklidir (32).

2.3.1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Romatologlar yakın bir geçmişe kadar daha çoğunlukla lupus ve romatoid artrit ile daha çok ilgilendiler. Halbuki tüm SpA’ların toplumdaki prevalansı % 0,2-1.0 arasında değişmektedir (34).

Türkiye’de AS sıklığı %0,49 olarak saptanmıştır (35). Buna rağmen belki de tedavi imkanlarının geçmişte kısıtlı olması ankilozan spondilite olan ilgiyi azaltmıştır.

Ankilozan spondilitin tarih öncesi dönemden beri hayvanlarda ve insanlarda görülen bir hastalık olduğu bilinmektedir. AS ilk kez 1691’de İrlandalı bir hekim olan Bernard Connor tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankiloze bir iskelette tanımlanmıştır. 1850’de Brodie ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hasta tanımlamıştır. Bunu 1893’te Von Bechterev’in, 1897’de Struempell’in, 1898’de Marie’nin olguları izlemiştir. Bu nedenledir ki AS’nin Fransız literatüründe Marie-Struempell hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Omurga radyografisi tekniklerinin geliştirilmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroileit, kısa bir süre sonra da Robert ve

Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır. 1931’de Buckley 60 hastalık serisi ile AS hastalığını derlemiştir (36) 1960 ve 1970’lerde 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 AS kriterleri, 1966’da New York kriterleri ve 1984’de modifiye New York kriterleri yayınlanmıştır (37). 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile AS arasındaki ilişkiyi göstermişler ve böylece hastalığın familial özellikli olduğuna dair düşünce güçlenmiştir (38).

AS en sık hayatın 2. ve 3. on yıllarında ortaya çıkmakla birlikte çocuk ve yaşlı yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir yaş aralığı özelliği gösterir. (39) Erkekler hastalıktan yaklaşık 2-3’e 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir. Fransızlarda yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken İzmir’de yapılan çalışmada oran E/K=1.2 bulunmuştur (40, 41). Erkek hastaların tüm AS’li hastalara oranı, coğrafi yerleşime bağlı olarak % 65-84 arasında değişmektedir (42). Cinsiyete göre klinik değişkenlik gözlenmiştir (43). Örneğin erkeklerde spinal ve pelvik tutulum ön plandadır; azalan oranda göğüs duvarı, kalça, omuz ve ayak eklemlerinde tutulum gözlenir. Kadınlarda ise spinal tutulum daha hafif iken dirsek, el ve ayak bilekleri, kalça ve pelvik tutulum ön plandadır. Erkeklerde genel hastalık seyrinin daha ciddi olduğu bilinmektedir.

AS prevalansı en iyi beyaz ırkta çalışılmıştır. Modifiye New York kriterlerine göre AS prevalansı her 100,000 kişilik pupulasyon için Hollanda’da 68 iken, ABD’de 197 ye kadar çıkmaktadır. (34, 44) Prevelansı Fransa’da 100,000 de 150, Norveç’te 210, Finlandiya’da 150 olarak saptanmıştır.18,19,20. orta avrupada Berlin’de yapılan bir çalışmada prevalans %0.86 saptanmıştır (45).

Türkiye’deki AS sıklığı ile ilgili ilk araştırma,20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans % 0.14 olarak saptanmıştır (46). Seçilmiş özel bir grup olduğundan prevalans gerçek değerinin altındadır. İzmir’in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA % 1.09 iken AS prevalansı % 0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği izlenmiştir (SpA için % 1.05 ve AS için% 0.49) (41). AS dünyanın tüm

bölgelerinde görülür. Ancak prevalansında ırk ile ilişkili değişiklikler vardır. Beyaz ırkta AS %90 oranında HLA-B27 ile ilişkili iken Japonlarda ve Afroamerikanlarda %1'in altındadır.

Ankilozan Spondilit HLA-B27 histokompatibilite antigeni ile çarpıcı bir korelasyon gösterir. Kuzey Amerika'da HLA-B27 prevalansı % 7'dir. HLA-B27 AS'li hastaların % 90'ında pozitif bulunmaktadır. HLA-B27 birlikteliği ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon gözlenmemiştir. HLA-B27 pozitif kişilerin % 1-2'sinde AS bulunabilir. AS hastalarının birinci derece akrabalarında HLA-B27 prevalansı % 10-20 olarak bulunmuştur. Bu bulgular göstermektedir ki; hastalığın patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin her ikisi de rol oynamaktadır. AS inflamatuvar barsak hastalıkları Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı ile güçlü bir birliktelik gösterir. AS ve inflamatuvar barsak hastalıklarının her ikisi de bulunan hastaların % 50-75'inde HLA-B27 pozitifdir. Amerika, Avrupa ve Çin'deki AS hastalarında HLA-B27 yaklaşık % 95 oranında bulunur. Sağlıklı bireylerde ise HLA-B27 prevalansı Amerika'da % 3-8 arasında, Avrupa'da % 9 ve Çin'de % 8 olarak bulunmuştur (47).

Hastaların %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomlar gelişir ve %5'den daha az hastada semptomlar 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar. 17 AS ve diğer SpA'ların insidans ve prevalansı ile HLA-B27 prevalansı arasında güçlü bir ilişki ve doğrusal olmayan bir korelasyon vardır. HLA-B27 pozitif olanlarda AS riski 5-6 kat artar. Bu prevalans değerleri değişik toplumlarda farklıdır. Birinci derece yakınlarında AS olanlarda risk 5.6-16 kat kadar artar. AS'li kardeşi olan kişide HLA-B27 pozitif ise AS gelişme riski %10-20 oranında iken, HLA-B27 negatif ise bu risk %5'tir. Kronik bel ağrısı olanlarda AS prevalansı %4,6 dır. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda AS insidansı 7-10/100.000'dir. Prevalansı ise genel popülasyonda %0-1,4'tür. Değişik etnik popülasyonlarda hastalığın görülme sıklığı farklılıklar gösterir. Beyaz Amerika yerlilerinde en yüksek prevalans görülür, Afrikalı Amerikalılarda ve Asyalılarda prevalans daha düşüktür. Sağlıklı beyaz popülasyonda HLA-B27 pozitifliği %8, Afrikalı Amerikalılarda %4'tür. Semptomların erken yaşta ortaya çıkması kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir. SpA'lı genç hastalarda klinik semptomlar farklı olabilmektedir. Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla yapısal değişiklik görülür.

2.3.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

SpA grubu hastalıkların patogenezini ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastalığı başlatan veya devam ettiren faktörler araştırılmaya devam edilmektedir.¹⁶ Ankilozan spondilit patogenezini multifaktoriyeldir ve birbiri içine geçmiş birçok yoldan oluşmaktadır. Etiyopatogenez iki grup altında toplanabilir. Birinci grup inflamasyona aracılık eden yollar ki mevcut tedaviler bunları hedeflemektedir. İkinci grup ise ankilozan spondilite yol açan genetik faktörlerdir.

a) Genetik: Ankilozan spondilit monozygotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde % 13 oranda birlikte görülebilmektedir (48).

AS etiopatogenezine genetik etkilerin katkısı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmüniteden kaynaklandığı düşünülen diğer hastalıklarda olduğundan daha fazladır. Hastalığın patogenezinde sorumlu tutulan genler HLA-B27, ERAP1 (endoplazmik retikulum amino peptidaz 1), IL-23 R (interlökin23 reseptörü), IL-1R2 (interlökin reseptör 1, tip2), ANTXR2 (antraks toksin reseptörü, diğer adıyla kapiller morfogenez protein 2, CMG2) dir. İlk üçü için atfedilen risk %90, %26,%9 dur. IL-1R2 ve ANTXR2 için % 5 in altındadır (49, 50).

Birinci derece akrabasında AS olan HLA-B27 pozitif bireylerde hastalığın gelişme riski, akrabalarında AS olmayan HLA-B27 pozitif kişilere göre 6 ile 16 kat artmaktadır. Genetik risk sadece hastalığın ortaya çıkışını etkilemez aynı zamanda hastalık başlangıç yaşını, hastalığın klinik şiddetini ve radyografik tutulumun derecesini belirler. Bu bulgular hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha etkili olduğunu göstermektedir.

HLA-B27, HLA (insan lökosit antijeni)sınıf 1 antijenin HLA-B loküsündeki bir alleldir.

HLA-B27 tek bir allel değildir. Kendisi nükleotid dizi homolojisi yoluyla birbirleriyle ilişkili en yaygın alt tip olan B2705'den türeyen, en az 45 farklı allel vardır. HLA-B27 ile AS arasındaki ilişki bulunduğundan sonra AS epidemiyolojisi ile ilgili araştırmaların sayısında belirgin bir artış olmuştur. AS'li hastalarda B27 allellerinin dünya genelinde dağılımı çok farklılık gösterir. Beyaz AS'li hastalardaki HLA-B27 sıklığı %88-96 arasında değişirken kontrollerde bu oran yalnızca %4-

8'dir.27, en sık görülen alt tipleri ise HLA-B*2705, HLA-B*2704 tir. En az ilişkili olan ise HLA-B*2709'dur (51-53).

Türkiye'de yapılan 38 HLA-B27 pozitif AS hastası ile 47 HLA-B27 pozitif sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada kontrol ve hasta grubunda HLA-B2705'in baskın HLA alt tipi olduğu görülmüştür. HLA-B27 alt tip dağılımında, Türk popülasyonu ile diğer popülasyonlar karşılaştırıldığında Avrupalı beyaz ırk grubu ile benzer sıklıklar bulunmuştur. Ancak çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmesi nedeniyle bu sonuçların dikkatli yorumlanması önerilmiştir (35). Çalışmalar, HLA-B27 sıklığının düşük bulunduğu toplumlarda bile bu antijen ile hastalık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

SpA'larda, özellikle AS'de güçlü genetik etkinin üçte biri HLA-B27 ile açıklanırken, "Major Histocompatibility Complex" (MHC)'inin içindeki ve dışındaki genlerle ilişkili kısım büyük oranda tanımlanmamıştır. HLA-B27'nin yanında HLA-B60 ve HLA-DR1 gibi diğer MHC genlerinin de AS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir fakat bunlar daha az önemlidir. MHC'de yerleşmiş tümör nekroz faktör- α (TNF- α) geni de diğer bir aday genidir. Ancak, bu hastalığın oluşumunda TNF- α polimorfizminin major rolü tespit edilememiştir (54). Açık olan gen belirteçleri, psöriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi SpA'lere predispoze olabilen hastalıklarla ilgili genleri, antijen sunumu ya da sitokin cevabı gibi immün yanıt ile ilgili olan genleri çevreleyen belirteçleri içerir. Örneğin, akut anterior üveitin varlığı kromozom 9'da lokalize bir gen bölgesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (55). Ankilozan spondilit için "transforming growth factor β " (TGF- β) ve IL-6 polimorfizmi gibi diğer aday gen analiz sonuçları negatiftir (56, 57). Böylece HLA-B27 dışındaki genler için belirli bir dağılımdan söz edilebilir. Genetik araştırmaların bir çoğu hastalığın oluşumu üzerine etki ile ilgilidir. Ancak hastalığın şiddeti üzerine etkileri değerlendiren çalışmalar da vardır. Hamersma ve arkadaşlarının 173 aile üzerinde yaptıkları, genetik faktörler ve hastalık aktivitesini değerlendiren bir çalışmada hastalığın şiddeti üzerine çevresel etkilerden daha çok güçlü genetik etkiyi gösteren sonuçlar elde etmişlerdir.

HLA-B27'nin hastalığa yatkınlık oluşturmaya ilişkili fonksiyonları 4 farklı teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır;

1-Artritojenik peptit hipotezi: HLA-B27 taşıyan sitotoksik B hücrelerinin yanıtını arttıran bakteriyel veya self bir artritojenik peptitle bağlanması hastalığa yol açabilir (58, 59)

2-HLA-B27 serbest ağır zincir homodimer formasyonu: HLA-B27 ağır zincirleri homodimer yapıdadır birinci domain'indeki 67-sistein residüsü ile disülfid bağıyla bağlanmıştır. Endoplasmik retikulumda bu homodimer yapısında bozulma olabilir. Bu bozuk yapıdaki proteinin birikimi, hücre içinde proinflamatuvar strese yol açabilir ve ankilozan spondilit gelişebilir. Alternatif olarak yanlış katlanmış HLA B27 antijeni, bu yapısı bozuk homodimerle hücre yüzeyine göç edebilir ve diğer inflamatuvar hücre reseptörlerine sunulabilir. Ancak bu hipotezle ilgili bilgiler yeterli değildir. (60-62)

3-İntraselüler invazyon/öldürme farklılıkları:Bir diğer olasılık; hücre içi invazyon ve öldürme fonksiyonundaki değişimdir: HLA-B27 + hücreleri,salmonella spp.yi, kontrollere göre daha az etkili olarak öldürür, IL-10 yapımını değiştirir ve daha az TNF- α .sentezine neden olur. Ancak AS henüz bir tetikleyici mikrobiyal ajan kesin olarak gösterilememiştir.

4-Hatalı katlanmış HLA-B27 hipotezi:HLA-B27'nin kendisi CD4+ hücreler tarafından otoantijen olarak tanınabilir.Hatalı katlanmış HLA B27 'nin stres oluşturacağı düşünülmektedir. Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP-1) hücre yüzeyine gönderilecek peptidlerin boyunun uzunluğunu belirleyen bir enzimdir. ERAP-1, IL-23 reseptörü ve IL-1 gen lokusundaki polimorfizmler, yanlış katlanmış HLA B27 molekülüyle beraber aşırı miktarda IL-23 yapımına bu da TH17 hücrelerinin aktivasyonuna ve sonuç olarak inflamasyona neden olacağı bildirilmektedir (63-66).

b) İnflamasyon: Ankilozan spondilite yol açtığı düşünülen HLA-B27 geni taşıyan ratlar steril (mikropsuz) ortamda yaşarken artrit geliştirmez iken doğal koşullarına alındıklarında artrit geliştirebilmektedirler. Bu bize özellikle gastrointestinal sistemden alınan bakterilerin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

AS'de primer rolü olan kabul edilmiş bir otoantijen- spesifik T ve/veya B hücre reaktivasyonu yoktur. Diğer otoimmün hastalıklardaki gibi PTPN22 veya

sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA-4) gibi faktörler bulunmamaktadır. Kıkırdak dokunun yoğun olduğu bölgelerde hastalık tutulumunun yoğun olması, kıkırdak antijenlerinin otoimmün yanıtta primer hedef olduğunu göstermektedir. Hayvan modelleri ile de bu desteklenmiştir.

B (anti CD-20 gibi) ve T (CTLA-4 gibi) hücreleri hedefleyen tedavilerin çok az ve hatta hiçbir etkisinin olmaması, T ve B hücrelerin primer rolü ile ilişkili fikir vermektedir.

Birinci önemli sitokin TNF dir. TNF aşırı ekspresyon modelinde farelerde ciddi kolit ve de destrüktif poliartrit gelişimine yol açmıştır. Aynı zamanda TNF reseptör 1'in stromal hücrelerde ekspresyonun, TNF' nin ankilozan spondilit oluşturabilmesi için mutlak olması gerektiği gösterilmiştir (67). Anti TNF tedavinin son yıllarda hastalıkta getirdiği yararlar ile patogeneze ne kadar önemli olduğunu kanıtlamış olsa da TNF biyolojisi halen tam anlaşılabilmiş değildir.

İkinci önemli sitokin IL-1 dir. Genetik çalışmalar IL-1 α geninin AS gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir. IL-1 α , IL-1 β nin aksine intraselüler bir sitokindir (68). AS'de IL-1 α 'nın potansiyel rolü bütünüyle keşfedilmemiştir. Bununla birlikte IL-1'in birçok otoinflamatuvar hastalıkta rol aldığı unutulmamalıdır.

Üçüncü önemli sitokin yolağı ise IL-23/IL-17 dir. Katlanma bozukluğu olan IL-23'ün ve belki de IL-17 nin AS patogenezinde önemli rolleri vardır. Bunlara ışık tutacak çalışmalar halen yürütülmektedir (69).

AS'li hastalarda kas dokunun kemiklere yapıştığı bölgeler, sakroiliyak eklemler, vertebral gövdelerin intervertebral diske komşu bölgeleri, periferik eklem sıvısı, sindirim sistemi ve göz inflamasyonun en sık görüldüğü bölgelerdir. Ama bu bölgelerdeki iltihabi reaksiyonun histopatolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Erken sakroileitte kemik iliğinde oluşan değişiklikler ile birlikte sinovit görülür. Hastalığın progresyonu ile pannus oluşur ve granülasyon dokusu gelişir. Hasarlanmış kemik tamir edilir ve endokondral kemikleşme sonucu kemikte ankiloz gelişir.

Campylobacter, Klamidya, Salmonella, Shigella gibi ciddi gastrointestinal (GİS) ve genitoüriner enfeksiyonlara sebep olan patojenler HLA-B27 ile ilişkili reaktif artrite sebep olurlar. Bu organizmaların DNA formları polimeraz zincir reaksiyonu ile sinovyal hücrelerde ve sinovyal sıvıda gösterilmiştir. Salmonella,

Yersinia ve Shigella lipopolisakkaridleri reaktif artritli hastaların eklemlerinde tespit edilmiştir. Eklemlerde bakteriyel ürünlerin bulunması bağırsak enfeksiyonu ile eklem inflamasyonu bağlantısını ortaya koyar. Bu güçlü ilişki reaktif artritte gösterilmesine karşın AS'de barsak patojenlerinin etkisi net değildir (70). Bununla birlikte reaktif artritli hastaların HLA-B 27 pozitif olanlarının %10-20'sinin, 10-20 sene sonra AS'nin tam klinikgörüntüsünü geliştirdikleri görülmüştür (71, 72).

2.3.1.3. Klinik

a) Artiküler Bulgular:

İnflamatuvar Bel Ağrısı: Bel ağrısı toplumda neredeyse %80 oranında görülür. İnflamatuvar bel ağrısı hastaların %75'inde ilk bulgudur. AS'deki bel ağrısı klinik olarak mekanik tipteki bel ağrısından bir takım farklılıklar gösterir. İnflamatuvar bel ağrısı, sinsi başlangıç göstermesi, başlangıcının 45 yaşın altında olması, en az 3 ay sürmesi, sabah tutukluğunun eşlik etmesi, egzersiz ve non-steriod anti inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar ile düzelmesi gibi özellikler taşır. (Tablo 3) Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandıran ağrı ve yer değiştiren gluteal ağrı inflamatuvar bel ağrısının özelliklerine dahil edilmektedir. Bu ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede künt nitelikte hissedilir, tam olarak lokalize edilmesi güçtür. Hastalığın erken evrelerinde ağrı şiddetli olabilir. Ağrı sakroiliyak eklemlerde lokalizedir. Fakat bazen iliyak kristaya veya büyük trokanter bölgesine veya uyluk arkasına doğru yansıyabilir. Gluteal ağrının yayılması siyatik sinirin kök basısını düşündürebilir. Öksürme, hapşıрма veya belin ani dönüşlerine neden olan diğer manevralar ağrıyı arttırabilir. Semptomlar aralıklı aktifleşme ve iyileşme dönemleri ile hafif seyredebilir. Ya da başlangıçta çoğu zaman aralıklı veya tek taraflı iken, birkaç ay içinde iki taraflı kalıcı ve kalıcı hale gelir, alt lomber bölgede tutukluk ve ağrı olur.

Sabah tutukluğu 3 saate kadar sürebilir. Hem ağrı hem de tutukluk, sıcak bir banyo, bir egzersiz programı ya da fiziksel aktiviteyle azalma eğilimindedir (30).

Ankiloz gelişirse inflamatuvar ağrı azalır ancak ciddi fonksiyonel yetersizlik ortaya çıkar. Ağrının aniden başlaması, semptomların aktivite ile kötüleşmesi ve radiküler tipteki ağrı daha çok mekanik ve dejeneratif sebepleri düşündürür ancak aynı kişide hem inflamatuvar hem de mekanik sebepler bulunabilir (70).

2006 ve 2009’da inflammatuar bel ağrısı kriterleri oluşturularak inflammatuar ve mekanik bel ağrısının ayırt edilmesi amaçlanmıştır.

Tablo 4. İnflammatuar bel ağrısı için “Assesment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) kriterleri (73)

- Egzersiz ile düzelme
- Gece ağrısı
- Sinsi başlangıç
- 45 yaşında veya daha önce hastalık başlangıcı
- Dinlenme ile düzelme olmaması
5 kriterden 4 kriterin bulunması gerekiyor.

Anterior Göğüs Duvarında Ağrı: Hastaların %15’inde göğüs ağrısı olur. Sternoklaviküler, manubriosternal veya kostasternal entezit, kostovertebral ve kostatransverse eklemlerde entezit ile birlikte özellikle öksürme ve hapşurma sonucu göğüs ağrısı oluşur, hatta bu ağrı bazen plörotik karakterde olur. Göğüs ekspansiyonunda azalmaya sebep olur.

AS’nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma saptanabilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, radyografik olarak sakroileit olmasa bile göğüs ağrısı bulunabilir (74).

b) Hassasiyet:

Bazı hastalarda özellikler bazı spesifik noktalarda hassasiyet olur. Bu lezyonlar entezite sekonder görülür. Sıklıkla bu hassasiyet taşıyan bölgeler kostosternal birleşke, spinöz proçes, iskiadik tuberosita, tibial tuberkül ve topuklardır. Bu bölgelerde kemiksi çıkıntılar radyografik olarak görülebilir.

c) Aksial Eklemin Etkilenmesi:

Spontan atlantoaksiyel subluksasyon hastaların %2’sinde görülür. Spondilitli hastalardaki temel problem hastalığın ankiloz ile sonuçlanmasıdır. Ligamanlarda, kostovertebral ve sternokostal eklemlerde kemikleşme neticesinde ankiloz gelişmektedir.

Anormal postürün ilk işareti lomber lordozda azalmadır., daha sonra torasik kifo ve hastalık ilerledikçe boyun hareketlerinde kısıtlılık gelişir. Spinal hareketler tüm düzlemlerde kısıtlanır.

Hareket kısıtlılığı ankilozun derecesiyle ilişkili olmayabilir, sekonder kas spazmları sonucu olabilir. Bu anormalliklerin erken tespit edilmesi önemlidir, fizyoterapi ve diğer yardımcı tedaviler başlanmalıdır. Göğüs duvarı hareketleri kısıtlanan hastalarda vital kapasite azalmış ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmış olarak bulunur. Hatta ciddi vakalarda solunum yetmezliği görülebilir. Torasik ve lomber omurgada ankiloz, kalça tutulumu yoksa ciddi fiziksel kısıtlamaya sebep olmaz. Kalça tutulumunda ise eğilmek asıl problemdir. Servikal ankiloz ise ciddi problemlere sebep olabilir, örnek verecek olursak araba kullanırken hasta yanındaki arabayı görmeki için başını çeviremez.

d) Osteoporoz:

Osteopeni Ankilozan spondilitin erken evrelerinde bile görülür (75).. Spondiloartropatilerde inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumu görülmesine karşın uzun süreli spondiloartropatilerde vertebrada osteoporoz görülür ve bu da artmış kırık riski ile ilişkilidir. Rijit ve ankiloze vertebrada minimal travma ile bile kırık oluşabilir. Spondiloartropatili bir hastada ani başlangıçlı bel ve boyun ağrısında özellikle de travma öyküsü, varsa kırık mutlaka düşünülmelidir. Artmış duvar oksiput mesafesinin verteral kırıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ankilozan spondilit artmış semptomatik spinal fraktürle ilişkilidir (76). Direkt radyografinin sensitivitesi düşüktür, tanı için bilgisayarlı tomografi ve özellikle de manyetik rezonans görüntüleme gereklidir. Kemik mineral dansite ölçümleri sindesmofitler sebebiyle yalancı yüksek değerlerde saptanabilir. Henüz antiosteoporotik tedavinin spinal kırıkları azaltmada etkili olup olmadığı kesin değildir. Torasik vertebralardaki osteoporotik kırıklar kifoza sebep olur ve oksiput-duvar mesafesi artar. AS'li hastaların %21'inde anterior atlantoaksiyel subluksasyon ve %2'sinde vertikal atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir ve spinal kord kompresyonuna zemin oluşturabilir.

e) Ekstra Aksiyel Tutulum:

Kalça ve omuz en çok tutulan aksiyel iskelet dışı tutulum gösteren eklemlerdir. Omuz tutulumu ve de özellikle kalça tutulumu ciddi hareket kısıtlılığı yapabilir. Kalça ve omuz hastaların % 15 inde başlangıçta tutulur. Omuz ve kalça eklemleri hastalığın herhangi bir evresinde %35'e kadar tutulabilir. Hastalık çocukluk yaşında başladığı takdirde (juvenil AS) kalça eklem tutulumu daha sık olmaktadır. Bu çocuklarda HLA-B27 çoğunlukla pozitifdir ama antinükleer antikorlar negatiftir. Bazen diz tutulumu geçici bir efüzyonla birlikte görülmektedir. Hastaların %10'unda temporomandibular eklem tutulumu da sıktır. Alt ekstremiteleri etkileyen tipik olarak asimetrik, oligoartiküler periferik artrit görülür.

f) Ekstra-artiküler Bulgular:

Üveit (İritis veya iridosiklitis): AS'nin en sık görülen ekstra-artiküler tutulumu akut anterior üveittir veya iridosiklittir. Hastaların %25-30'unda görülür. Artiküler tutulumun derecesi ile anterior üveitin şiddeti arasında ilişkili saptanmamıştır. Ataklar tipik olarak tek taraflı ve de ani başlangıçlıdır. Akut anterior üveitin tespit edilmesi ve tedavisi önemlidir, görme kaybı geriye dönüşsüz olabilir. Tipik olarak hastalarda tek taraflı gözde ağrı, kızarıklık, fotofobi ve lakrimasyonda artış olur. Bu bulguları olan hasta göz doktoru tarafından değerlendirilmelidir, çünkü özel tedaviler gerekebilir (ciddi vakalarda retroorbital kortikosteroid enjeksiyonu gibi). Tedavi erken başlandığı takdirde ile üveit atakları 4-8 hafta arasında sekelsiz düzelir. Eğer tedavide gecikilirse posterior sineşiler ve de glokom oluşabilir. HLA-B27 pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha sık üveit görülür (77).

Kardiyak Tutulum: Kardiyak tutulum nadirdir fakat ciddi olabilir. Kardiyak tutulum asendan aortit, aort yetmezliği, iletim problemleri, kardiyomegali, perikardit şeklinde olabilir. Aort yetmezliği 15 yıllık hastalarda %3.5, 30 yılın üzerindeki hastalarda %10 oranında görülebilir (78). Kardiyak ileti bozuklukları 15 yıllık hastalarda %2.7, 30 yılın üzerindeki hastalarda % 8.5 olarak görülür (78). Ankilozan spondilitli hastalarda yapılan bir hollandalı çalışmasında kalp krizi riski normal popülasyonda %1.2 iken, AS grubunda %4.4 saptanmıştır (79).

Akciğer Tutulumu: İlerlemiş hastalıkta kostavertebral ve kostasternal füzyon, kısıtlanmış göğüs/ ekspansiyonu sonucu restriktif akciğer hastalığı ortaya

çıkar. Direk grafi normal olan hastalarda yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi çekilerek interstisyel akciğer hastalığının varlığı ortaya konabilir. Bu görüntüleme tekniği ile erken hastalıkta bile hiçbir semptom yok iken yüksek prevalans saptanabilir. Fakat bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir. Ciddi hastalıkta apikal fibroz görülebilir (80).

Böbrek Tutulumu: AS'li hastalarda IgA nefropatisi rapor edilmiştir. Bu hastalarda artmış Ig-A %93 oranında görülür (81). Mikroskopik hematüri ve de proteinüri görülebilir. Ciddi uzun süreli hastalıkta nadir bir komplikasyon olan sekonder amiloidoz görülebilir (82).

2.3.1.4. Laboratuvar Bulguları

AS'de tanıyı sağlayan spesifik bir belirteç yoktur. Hastaların %75'inde C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir. Fakat hastalık aktivitesini tam olarak yansıtmayabilir. Ne sedimentasyon hızı ne de CRP hastalık aktivitesini göstermede birbirine üstün değildir (83). Hastalarda hafif normokrom normositer bir anemi %15 oranında görülür. Artmış serum alkalin fosfotaz seviyeleri görülebilir fakat hastalık aktivitesini yansıtan bir belirteç değildir.

Artmış CRP ve ESH periferik artriti olan hastalarda, sadece aksiyel hastalığı olanlara göre daha fazla görülür. Karaciğerde aktive monosit ve makrofajlar tarafından apolipoprotein olarak sentezlenen bir akut faz reaktanı olan SAA'nın da hastalık aktivitesinin değerli bir belirteci olabileceği bildirilmiştir (84).

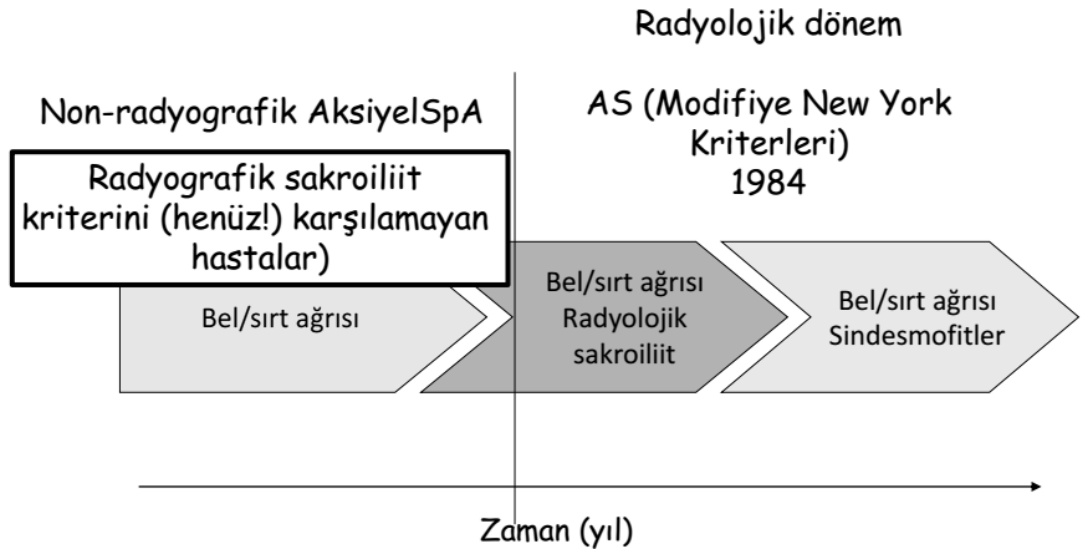
AS'li hastaların %92'sinde HLA-B27 pozitifdir. AS ve diğer SpA'ler HLA-B27 yokluğunda da oluşabileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir.

HLA-B27 sağlıklı insanlarda %8 oranında pozitif bulunabilir. HLA-B27'nin klinik değerlendirmede yeri olmamasına karşın görüntülemenin negatif olduğu hastalarda hastalığı sınıflandırmak için faydalı olabilir. Aksiyel SpA'yı sınıflandırma kriterleri olan yeni ASAS kriterlerine göre 45 yaşın altında üç aylık bel ağrısı öyküsü olan hastada HLA-B27 pozitif ve SpA için diğer iki önemli bulgu varsa SpA olarak

sınıflandırılabilir. Negatif görüntülemesi olan ve HLA-B27'si negatif hastada SpA tanısı olası değildir.

2.3.1.5. Görüntüleme

Aksiyel Spondiloartrit



a) Direkt Radyografi:

Direkt radyografi vertebralar, sakroiliyak eklem ve periferik eklemlerdeki çeşitli yapısal hasarlar ile ilgili bilgi verir. Fakat erken non-radyografik hastalık hakkında bilgi vermez. Direkt radyografide görülen değişiklikler uzun süreli hastalık sonucu ortaya çıkan hasarlardır ve aktif inflamasyonu göstermez. AS'nin temel bulgularından biri radyografik sakroiliitin gösterilmesidir. Direkt grafide sakroiliitin tespit edilmesi için yıllar gerekir. Direkt grafide görülen değişiklikler subkondral kemiğin kortikal kenarında silikleşme, erozyonlar ve sklerozdur. Erozyon ilerlerse eklem aralığı genişler, daha sonra fibröz doku oluşur ve eklemden ankiloz gelişir. Hastalık sırasında genellikle sakroiliyak eklem simetrik olarak etkilenir.

Radyografik sakroiliit New York evreleme sistemine göre sınıflandırılabilir. Buna göre evre 1 şüpheli tutulumu, evre 2 minimal sakroileitis olduğunu, evre 3 orta derecede sakroileitis olduğunu, evre 4 total ankilozu gösterir. Bu evreleme sistemi sık kullanılmasına rağmen sakroileiti tanımlamada yetersizdir. Sakroiliit sakroiliyak

eklemlerdeki inflamatuvar durumu ifade etmek için kullanılan bir terim olmasına rağmen, X-ray değerlendirmesi ile sadece destrüktif hasar gösterilebilir. Spinal X-ray, vertebra gövdelerinin süperior ve inferiorundaki erozyonlara sekonder oluşan kareleşmeyi gösterebilir. Vertebral entezit sonucu vertebral gövdelerin üstünde ve altında skleroz gelişir ve parlak köşeler olarak görünürler (Romanus lezyonları). Annulus fibrozus ossifikasyonu sindesmofit oluşumuna sebep olur, sonunda bambu kamışı görünümü oluşur. AS'de simetrik sakroileit ve sürekli spondilit görülür, enteropatik artritteki tutulum da AS'ye benzerdir ancak reaktif artrit ve psöriatik artritte asimetrik sakroileit, atlama alanlı spondilit olur (32, 85).

b) Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Direkt radyografide lezyonlar tanımlanamadan önce manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) inflamatuvar lezyonlar tespit edilir. Preradyografik ankiloizan spondilitte, MR sakroileitlerin %50'sini yakalayabilmektedir (86). Aksiyel SpA için oluşturulan ASAS kriterlerinde MR'da sakroileit olması major kriterlerden biridir. Erken SpA'dan şüphelenilen hastada standart radyografi normal veya şüpheli ise sakroileitin veya entezitin gösterilmesi için MR çok iyi bir yöntemdir, üstelik hasta radyasyon da almamış olur. Sakroiliyak BT ile hastalık erken evrede değil, yapısal hasar oluşmuş ise tespit edilebilir. ASAS/OMERACT MR çalışma grubu aktif sakroileiti tanımlamıştır. Bu tanımlamaya göre MR'da tipik anotomik bölgelerde (subkondral veya periartiküler kemik iliği) STIR (short tau inversion recovery)'da kemik iliği ödemi veya T1'de gadolinyum sonrası osteit gösterilmelidir. Soliter kemik iliği ödemi varsa arka arkaya iki kesitte gösterilmelidir. Kemik iliği ödemi veya osteit olmadan sinovit, entezit, kapsülit bulunması tanı için yeterli değildir. Yeni yapılan bir çalışmada mekanik bel ağrısı olan kişilerde de kemik iliği ödemi gösterilmiştir ama orta derecede veya şiddetli ise bu durum daha çok inflamatuvar sebepleri düşündürür. MR skorları, CRP ile ilişkili fakat semptomlarla ilişkisizdir (87).

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

c) Diğer Görüntüleme Yöntemleri:

Yapılan çalışmalarda akut sakroileit için kemik sintigrafisinin sensitivitesi %50-55 ve spesifitesi %80'den az bulunmuştur. USG tekniği ve bulgularının anlamlılığı ile ilgili bir standardizasyon yoktur. Sakroiliyak BT'nin kullanımı sınırlıdır, hasar ortaya çıktıktan sonra görülür hale gelir.

2.3.1.6. Ankilozan Spondilit Tanı Kriterleri

Modifiye New York kriterlerinin sensitivitesi hastalık süresi uzadıkça artar. Hastalık süresi 2 yıl ise sensitivitesi düşüktür. Hastalık süresi 10 yılı geçerse sensitivitesi %60.2 olur.

Bu kriterler hafif, undiferansiye veya erken hastalığı tespit etmek için yetersizdir. Çünkü radyolojik olarak sakroileit mutlaklır. Erken hastalıkta bel hareketlerinde kısıtlılık ve de göğüs ekspansiyonunun azalması erken hastalıkta yoktur. Erken hastalıkta çoğunlukla konvensiyonel direk grafi normal saptanır. Bu sebeple ASAS yeni tanı kriterlerini aksial spondiloartropatileri 45 yaşın altında 3 aydan uzun süren bel ağrısının olması üzerine kurmuştur. Erken evrelerde MRG ile tanı konarak AS için tanı şemsiyesi genişlemiştir. ASAS kriterlerinin aksial spondiloartropatileri yakalamadaki duyarlılığı %83, spesifitesi %84 tür. ASAS kriterleri yapılan çalışmada %30'u modifiye New York kriterlerini tam tutturmuştur. Yani tanı kriteri olarak modifiye New York kullanıldığı taktirde hastaların üçte ikisi nonradyografik aksiyel spondiloartropati tanısı alacaktır (88).

Tablo 5. AS için Modifiye New York (1984) Sınıflandırma Kriterleri

Klinik Kriterler:
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve sekse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik Kriterler:
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Tablo 6. Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflandırma kriterleri

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda	
Görüntülemelerde Sakroiliit* + ≥ 1 SpA bulgusu* *SpA bulguları	HLA B27 + ≥ 2 SpA bulgusu* *Görüntülemelerde Sakroiliit
• İnflamatuvar bel ağrısı	MRG’de aktif (akut) inflamasyon
• Artrit	
• Entezit	Direkt grafide sakroiliit
• Üveit	
• Daktilit	
• Psöriyazis	
• Crohn/ Kolit	
• NSAİİ iyi yanıt	
• SpA için aile öyküsü	
• HLA-B27 pozitifliği	
• Artmış CRP	

2.3.1.7. Değerlendirme ve Gözlem

AS’de 3 farklı kategoride ölçüm yapılması önerilmektedir:

1. Semptomlar ve hastalık aktivitesi (hastalığın hasta üzerinde o andaki etkileri)
2. Yapısal hasar (hastalığın hasta üzerindeki geri dönüşümü olmayan etkileri)
3. Hastalık aktivitesi ve/veya hasar sonucu fiziksel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (89).

Hastalık izleminde birçok yöntem kullanılmakta ancak hangilerinin daha güvenilir olduğu halen tartışmalıdır. ASAS alışma grubunun klinikte hasta izleminde kullanılmasını onerdiği parametreler tablo 7’de özetlenmiştir. Fonksiyonel indeks olarak BASFI veya DFI seçilmelidir. Ağrı için vizüel analog skala ile geçen hafta içerisindeki bel ağrısı ve geçen hafta içindeki gece ağrısı değerlendirilmelidir. Spinal mobilite için gđđs ekspansiyonu, modifiye Schober ve oksiput-duvar mesafesi ölçülmelidir. Geçen hafta içindeki sabah tutukluğu süresi belirlenmeli, periferik eklem tutulumu için şiş eklem sayısı (44 eklem üzerinden) bakılmalı, hastanın global değerlendirmesinde de vizüel analog skala kullanılmalıdır. Akut faz reaktanlarından ESH, radyolojik olarak ön-arka ve yan lomber, yan servikal, ön-arka pelvis grafisi incelenmelidir (89).

Özellikle ankilozan spondilit olmak üzere spondilartritlerde sonuç ölçekleri son 10 yılda hızla büyüyen bir alan olmuştur. Bu sonuç ölçeklerini hasta bildirimlerinin sonuçları, klinik değerlendirmeler, fiziksel ölçekler ve hastalık durumu gösteren bileşik skorlama sistemleri olarak sayabiliriz. Bu durum daha çok anti TNF tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla ortaya çıkmıştır. Uluslararası Spondilartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) ilk olarak 1995 yılında bir grup klinisyen ve yöntem bilimci tarafından erken tanı, sınıflandırma, ölçeklerin geliştirilmesi ve valide edilmesi ile tedavi modalitelerinin değerlendirilmesi amacıyla kurulmuştu. 1995 yılında ASAS tarafından üç farklı durum için 3 çekirdek set tanımlanmıştır. Birinci set hastalık kontrol edici antiromatizmal tedavi için, ikinci set semptom kontrol eden anti-romatizmal tedavi ve fizik tedavi için ve son olarak klinik kayıtlarında kullanılmak içindir. Bu ekirdek setler 1998 yılında IV. OMERACT toplantısında da kabul edilmiştir (90).

Klinik pratikte uygun ölçek ve araçlarla sonuçları ölçmek klinisyene yardımcı olmaktadır. Aşağıdaki temel alanlarının ölçümü klinik uygulamada önerilir; spinal ağrı ve spinal sertlik, hastanın genel değerlendirmesi, fiziksel fonksiyon, inflamasyon, spinal mobilite, entezit, periferik eklemler, akut faz yanıtları ve yorgunluk. Bu kriterler, hastanın değerlendirilmesi için alanlar, önerilen cihaz kanıtları ve görüşlere dayalı olarak seçilmiştir. Hastalığı kontrol altına alan romatizmal tedavisinde ASAS ekirdek seti için klinik kayıt setine omurganın radyolojik ölçümü eklenmiştir (91).

Tablo 7. ASAS Klinik Kayıt Tutma İçin Çekirdek Tanım Kümesi (Core Set)

Alan	Ölçek
Fonksiyon	BASFI
Spinal mobilite	Göğüs ekspansiyonu Modiye Schober Oksiput-duvar mesafesi Servikal rotasyon Lateral spinal fleksiyon veya BASMI
Ağrı	NRS/VAS (son hafta/omurga/ AS bağlı geceleri) NRS/VAS (son hafta/omurga/ AS bağlı)
Periferik eklem/entezis	Şiş eklem sayısı (44 eklem)
Omurga X-Ray	Lateral lomber ve servikal vertebra
Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk sorusu
Tutukluk	NRS/VAS (sabah tutukluğunun süresi/omurga/son hafta)
Hasta global değerlendirme	NRS/VAS (Son haftadaki global hastalık aktivitesi)
Akut faz yanıtı	CRP (C-reaktif protein), ESH

AS'nin izlem ve tedavisi sırasında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastalığın aktivitesini belirlemede klinik bulgular ya da CRP ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri yeterli değildir. Gözlemciler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak ve standart bir değerlendirme sağlayabilmek için BASDAI geliştirilmiştir. BASDAI hastalara kolaylıkla uygulanabilen, hastanın son bir haftalık genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini ölçmeye yönelik 6 sorudan oluşan bir değerlendirme aracıdır. Yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilir ve duyarlı bir ölçümdür (92, 93).

'Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index' (Bath AS Fonksiyonel indeksi-BASFI) de, çorap giyme, öne eğilme, rafa uzanma, iskemleden kalkma, yerden ayağa kalkma, ayakta desteksiz durma, merdiven çıkma, omuz hareketleri, egzersiz ve ev işleri gibi fonksiyonların son bir hafta dikkate alınarak değerlendirildiği fonksiyonel bir indekstir (94).

ASAS çalışma grubu tarafından kısmi remisyonu tanımlamak için ölçütler tanımlanmıştır. Bunlar;

ASAS 20 Yanıt Kriterleri , ASAS 40 Yanıt Kriterleri , ASAS 5/6 İyileşme Kriterleri , ASAS Parsiyel Remisyon Kriterleri ‘dir

2.3.1.8. Tedavi

Kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olan AS’nin henüz kesin bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanmakta olan tedavilerin amacı eklem ağrısının ve katılığının giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutar ve ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

AS tedavisi çeşitli faktörlere göre belirlenmelidir:

1. Hastalığın mevcut belirtileri (aksiyel, periferik, entezal, ekstra-artiküler semptomlar ve belirtiler)
2. Mevcut semptomların seviyesi, klinik bulguları ve prognoz göstergeleri;
 - a) Hastalık aktivitesi/inflamasyon
 - b) Ağrı
 - c) Fonksiyon, disabilite, engellilik
 - d) Yapısal hasar, kalça tutulumu, omurga deformiteleri
3. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, birlikte bulunan hastalık, birlikte kullanılan ilaçlar)
4. Hastanın istekleri ve beklentileri (95)

a) Nonfarmakolojik Tedavi:

Fiziksel tedavi ve egzersiz programları halen tedavi planının temel parçalarından birisi olmaya devam etmektedir. Egzersiz programı postural eğitimi içerecek şekilde düzenlenmelidir. Spinal ekstansiyon ve derin solunum egzersizleri, spinal mobilite, dik postür ve göğüs ekspansiyonunu artırmaya yönelik yapılmalıdır. Sert yatak ve ince yastıkta yatmak torasik kifoz gelişimini azaltmaya

yönelik önerilmelidir. Su tedavisi ve yüzme, mobilite ve kondisyon için en iyi aktivitelerdendir.

b) Farmakolojik Tedavi:

Geleneksel terapötik rejimler hastalığın belirti ve bulgularını kontrol altına almakta genellikle yetersiz kalmış ve hastalığın progresyonunu durdurmakta başarısız olmuştur. Bununla birlikte TNF- α gibi merkezi inflamatuvar sitokinleri bloke eden biyolojik ajanların gelişi ile AS tedavisine bakış değişmiştir.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ): Genel olarak NSAİİ AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. Hastalık semptomlarını iyileştirirler. İndometazin diğer NSAİİ'lardan daha etkili olabilir, fakat bu tam olarak kanıtlanmamıştır. Hastalık progresyonunu etkilemezler. Sadece DMARD'lar hastalık progresyonunu azaltabilir (96). NSAİİ tam antiinflamatuvar dozda verilmelidir. Devamlı tedavi sonucunda AS'de radyolojik progresyonda azalma saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda çelişkili görüşler mevcuttur.

Kortikosteroidler (KS): Hastalık sürecini etkilememekle birlikte sistemik KS'ler kısa süreli semptom kontrolünde kullanılabilirler. Lokal steroid enjeksiyonu sakroiliit, periferik entezit ve artritte kullanılabilir. Sistemik steroidler RA'dakinden daha az işe yarar. (97, 98)

Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD):

1. Sentetik DMARD'lar

Sülfasalazin (SSZ): AS'nin tedavisinde kullanılan DMARD'lara yönelik üç derleme, bir uzlaşma raporu ve iki sistematik derleme yayınlanmış ve bunların tedavi etkinlikleri incelenmiştir. Tüm bu yayınlarda AS üzerinde en çok çalışılan DMARD olan SSZ'in sınırlı bir tedavi etkinliği olduğu vurgulanmıştır. SSZ tedavisinin AS'deki etkinliği ayrıca iki metaanalizde değerlendirilmiştir. Metaanalizi yayınlayan araştırmacılar erken dönemde ve başlangıç ESH yüksek olan periferik artritli hastalarda SSZ tedavisinin etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (99). 2006 yılında

yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artriti olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (95, 100).

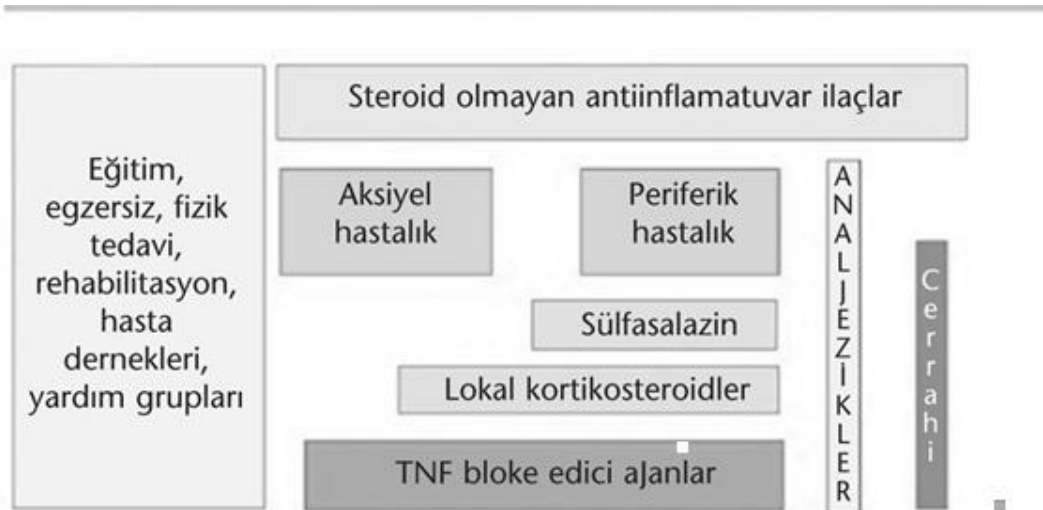
Metotreksat (MTX): Ankilozan spondilitte MTX kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda aksiyel iskelete etkisinin olmadığı; periferik eklem hastalığında ise etkisi konusunda yeterli delil olmadığı gösterilmiştir (101).

Leflunomid (LFN): AS'de LFN aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artriti olan hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir (102).

Pamidronat: Sadece hastalık esnasında görülen osteoporozda değil, AS'de hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkinliğinin olduğu ifade edilmektedir. Hastalık aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme izlenmiştir. Ayrıca hastaların eklem bulgularındaki düzelmeler MR ile de gösterilmiştir (103). Fakat randomize klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

Talidomid: Çin'de AS'li küçük bir grupta uygulanmış olup fayda sağlanmıştır. Yan etkilerinden dolayı yakın takip gerektirmektedir (sedasyon, nöropati ve teratojenik etki). Ekonomik problemler nedeniyle TNF blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmektedir (104).

Tablo 8. ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri



Anti-TNF Tedavi: Ankilozan spondilitte anti-TNF ilaçların kullanılmasından önce tedavi seçenekleri çok sınırlıydı. Etkili bir tedavide esas olarak hasta eğitimi, fizik tedavi ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar temel alınıyordu. Anti-TNF ilaçların kullanıma girmesi ankilozan spondilit tedavisi için tam anlamıyla bir dönüm noktası olmuştur. Bu ilaçların ankilozan spondilitteki etkileri önce açık, daha sonra plasebo ve aktif kontrollü randomize çalışmalarla ve uzun süreli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir (105-108). Anti-TNF- α tedavisinin immünmodülatuvar mekanizmalarının daha iyi kavranması infliksimab ile tedavi edilen spondiloartropatili hastalardan alınan sinoviyal biyopsi analiziyle olmuştur. On ikinci haftada biyopsilerde sinoviyal tabakanın kalınlığında azalma, endotel hücrelerinden salınan vasküler adezyon molekülü 1'de azalma tespit edilmiştir (109). Bu ilaçlar sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış olan akut faz yanıtını normale döndürmekte ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de görülen inflamasyon sinyallerini baskılamaktadır. Anti-TNF ilaçlar sakroiliyak eklemdaki inflamasyonu engellemekte çok etkili olmalarına rağmen, iki yıllık çalışmalarda radyolojik olarak sindesmofitlerin büyümesini tam olarak durduramadıkları gösterilmiştir. Ancak eroziv hasar gelişmeden, erken başlanan tedavi ile sindesmofit ve ankilozun gelişiminin önlenmesi mümkün olabilir (110, 111). İş göremezlik, morbidite ve mortalitenin çok iyi bir prediktörü olan "Health Assessment Questionnaire (HAQ)" skorunda minimal klinik önemi olan düşme için anti-TNF tedavi verilmesi gereken hasta sayısı [the number needed to treat (NTT)] iki olarak raporlanmıştır; bu iyi ve yeterli bir sonuç olarak değerlendirilebilir (112). Çalışmalarda iyi klinik yarar için NNT'nin 1 ve 2 arasında olduğu saptanmıştır (113). Etkileri hızlı başlamakta (ortalama iki hafta) ve hastaların önemli bir kısmında iyi klinik yanıt ve hatta remisyon sağlamaktadır. Uzun süreli kullanıldıklarında klinik etkileri değişmeden devam etmektedir. Fakat ilaç kesildikten sonra etkileri sonlanmakta ve hastalık belirtileri 6-18 haftada yeniden ortaya çıkmaktadır. Ancak ilacın yeniden başlanmasıyla tekrar etki elde edilir (114). Stone ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada infliksimab uygulanan ankilozan spondilitli hastalarda en iyi klinik yanıtın hastalık süresi kısa olan ve başlangıç klinik parametreleri daha iyi olan hastalarda elde edildiği bildirilmiştir (115). İngiliz biyolojik tedavi verilerinde tedavi

başlangıcında akut faz reaktanları daha yüksek olan hastaların anti-TNF tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir (116). Güçlü etkilerine rağmen anti-TNF ajanların, yüksek maliyeti ve uzun dönem güvenlik verilerinin yetersizliğinden dolayı, doğru hasta seçimi yapılması çok önemlidir. Hangi hastaların anti-TNF tedavi alması gerektiği, dozu ve yan etki ve etkilerinin nasıl izlenmesi gerektiği kılavuzlarla belirlenmiştir. ASAS (2010) kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler şunlardır (117, 118):

- a. Dört haftadan uzun süren, "Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)" skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.
- b. Hastalar en az iki steroid olmayan antiinflatuvar ilacı en az dört hafta boyunca kullanmış olmalıdır.
- c. Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalıdır.
- d. Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta sülfasalazin almış olmalıdır.
- e. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.
- f. Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir. Ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan dört anti-TNF blokeri mevcuttur. Tüm anti-TNF ajanlarının BASDAI %50 düzelme kriteri ve ASAS 40 düzelme kriterleri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (107, 119-121).

1. Adalimumab: Rekombinant insan monoklonal anti-TNF antikoru. İki haftada bir subkütan olarak uygulanmaktadır.

2. Etanercept: Rekombinant çözünür, IgG'nin Fc parçasına bağlı iki adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteindir. 25 mg haftada iki kez veya 50 mg haftada bir kez subkütan olarak uygulanan iki formu vardır.

3. İnfliksimumab: Monoklonal şimerik bir antikordur. Şimerik terimi ilacın hem insan hem de murin komponentlerini içerdiğini ifade eder ve molekülün antijen bağlayıcı parçasının VK ve VH domainleri murin ve sabit Fc domaini insana aittir. Plazmadaki TNF- α 'ya bağlanırken aynı zamanda hücre yüzeyi üzerindeki TNF- α 'ya

da bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 7-12 gündür. Ankilozan spondilitte 5 mg/kg dozda 0., 2., 6. haftalarda ve sonrasında her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar halinde uygulanır. İnfliksımabın kesilmesinden sonra %64 hastada ortalama 13.4 hafta sonra relaps gelişmektedir (122).

4. Golimumab: Golimumab TNF- α aktivitesini nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikordur. Ayda bir subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. Anti-TNF tedavi öncesi hastalar, tedaviye uygunlukları açısından değerlendirilmelidir. Bazı durumlar bu tedavi için kontrendikasyon oluşturur (123).

Ankilozan Spondilitte Anti-TNF- α Tedavi Kontrendikasyonları;

- Gebelik ve laktasyon,
- Aktif infeksiyon,
- Yüksek infeksiyon riski taşıyan hastalar,
- Kronik bacak ülseri,
- Geçirilmiş tüberküloz,
- Nativ eklemde son 12 ayda geçirilmiş septik artrit,
- Prostetik eklemde son 12 ayda geçirilmiş septik artrit, protez yerinde bırakılmışsa süre belirsizdir,
- Persistan veya tekrarlayıcı pulmoner infeksiyon,
- Kalıcı üriner kateter varlığı,
- Lupus ve multipl skleroz öyküsü,
- Aşağıdaki durumlar hariç malign ve premalign durumlar:
 - Bazal hücreli karsinom,
 - On yıldan uzun bir süre önce tanı konulup tedavi edilmiş malign olgular.

Anti-TNF- α Tedavinin Yan Etkileri: Bu ilaçları kullanan hastalar yan etkiler açısından dikkatli incelenmelidir. Tedavinin aşağıdaki yan etkileri bildirilmiştir (124):

- İnfeksiyonlar,
- Malignansiler (lenfoma),
- Hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni),
- Demiyelinizan hastalıklar ve nöropati,
- Konjestif kalp hastalığında alevlenme,
- Otoantikor ve otoimmün yanıt gelişimi,
- Hipersensitivite reaksiyonları. Bu yan etkiler ilaçların bulundukları grubun ortak özellikleridir. Saougou ve arkadaşları tarafından ankilozan spondilitli hastalarda infliksimab tedavisinin altı yıllık izleminde en sık gözlenen yan etkinin üst solunum yolu infeksiyonu olduğu bildirilmiştir (125). Tüberküloz ve leşmanyaz gibi ülkemizde endemik olarak da gözlenebilen granümatöz hastalıklar açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak; ankilozan spondilit tedavisinde anti-TNF ilaçların kullanılması bir dönüm noktası olmuştur.

Tedavi planlanırken 2010 yılında yayınlanan ASAS/EULAR tedavi önerileri göz önünde bulundurulmalıdır. Konvansiyonel tedaviye rağmen sürekli aktif hastalığı olanlarda anti-TNF tedavi düşünülmelidir. Bu ilaçlar sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış olan akut faz yanıtını normale döndürmekte ve MRG'de görülen inflamasyon sinyallerini de baskılamaktadır. Anti-TNF- α ajanlarla tedavi edilen hastalar, başta tüberküloz olmak üzere, viral, bakteriyel, fungal ve protozoal infeksiyonlara karşı yatkınlık oluşturmaktadır. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) 2014 yılı Uzlaş Toplantısı Raporu dikkate alınarak hastaların tedavi öncesi hem aktif hem de inaktif tüberküloz açısından değerlendirmeleri yapılmalı ve tedavi öncesi gereken önlemler alınmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim dallarında tetkik ve takip edilen rutin kontrolleri için hastaneye başvuran ankilozan spondilitli hastalarda, hastalık aktivitesini değerlendirmek için yapılan anket olan BASDAİ skorlaması ve fonksiyonel skorlama olan BASFİ nin uyku bozuklukları anketi olan Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği ile korelasyonu araştırıldı.

Halihazırda tedavi almakta olan ASAS ve New York Kriterlerine göre tanı almış 143 ankilozan spondilitli hastada öncelikli olarak hastaların hastalık aktivite skorları (BASDAİ), ve fonksiyonel skorları (BASFİ) hesaplandı,, sigara içip içmedikleri, medeni durumları, kafein kullanım öyküleri sorgulandı ve sonra hasta onamı alındıktan sonra pitsburg uyku ölçeğinin (PSQI-PUKİ) Türkçeleştirilmiş versiyonu hastalara yöneltildi. Öngörümüz hastalık aktivite skoru yüksek olan hastalarda uyku bozukluklarının daha çok olacağı yönündeydi. Böylelikle verilen tedavilerin etkinliğini göstermede dolaylı bir belirteç ortaya konması hedeflendi. Kontrol grubu olarak ise yaş ve cinsiyet özellikleri birebir eşleştirilmiş başka kronik bir hastalığı olmayan 143 sağlıklı erişkinde onamı alındıktan sonra pitsburg uyku kalitesi ölçeği yöneltildi. Böylelikle sağlıklı popülasyon ile ankilozan spondilitli hastaların arasında yaş ve cinsiyet etkisi de dışlanmış olacak ve de uyku kalitesi açısından fark ortaya konmuş olacaktı. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, HLA-B27 durumları, sedimentasyon ve crp gibi belirteçler edinildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:18-65 yaş arası bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış Ankilozan Spondilit 1984 Modifiye Newyork Tanı kriterine ve/veya 2009 ASAS tanı kriterlerine sahip Olan Hastalar ve Sağlıklı gönüllüler

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri: Çocuklar,aktif başka bir sistemik hastalığı olan bireyler (Malignite (kanser), akut ya da kronik enfeksiyon, hipertansiyon, diabetes mellitus, kc sirozu, hepatit vb).

3.2. ANALİZ YÖNTEMİ

Hastaların hastalık aktiviteleri değerlendirilmesi amacı ile BASDAİ ve fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek üzere BASFİ anketleri uygulanmıştır.

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKİ) Buysse ve arkadaşları (126) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. PUKİ, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Ölçek subjektif uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren 7 alt ölçekten oluşur. Alt ölçeklerinin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam PUKİ puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret etmekte ve yukarıda belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu göstermektedir.

PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (Ağargün ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış versiyonu)

1. Geçen ay geceleri ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?.....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?.....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir).....
5. Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?
 - 5a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
 1. Geçen ay içinde hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5b. Gece yarısı veya sabah erken uyandınız.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5f. Aşırı derecede üşüdünüz.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5h. Kötü rüyalar gördünüz.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

5i. Ağrı duydunuz.

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

Diğer neden (ler). Lütfen belirtiniz.....

5j. Geçen ay bu neden (ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

1. Geçen ay içinde hiç

2. Haftada birden az

3. Haftada bir veya iki kez

4. Haftada üç veya daha fazla

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

1. Çok iyi

2. Oldukça iyi
 3. Oldukça kötü
 4. Çok kötü
7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?
1. Geçen ay içinde hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
1. Geçen ay boyunca hiç
 2. Haftada birden az
 3. Haftada bir veya iki kez
 4. Haftada üç veya daha fazla
9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
1. Hiç problem oluşturmadı
 2. Yalnızca çok az problem oluşturdu
 3. Bir dereceye kadar kadar problem oluşturdu
 4. Çok büyük bir problem oluşturdu

Hastanın anketin uygulandığı andaki sedimantasyon, crp değerleri ve de daha önce bakılmış olan HLA-B27 durumları, hastalık yılları hastanın dosyasından edinilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney u testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Ankilozan spondilit hastalığında uyku bozukluğu varlığına etki eden parametrelerden bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli logistik regresyon analizi yapılarak risk katsayıları belirtilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 9. Hasta Grubunun Özellikleri

Değişken	Değerler (ortalama±SD)
Yaş	40,19±10,067
Cinsiyet (erkek,%)	61,5
Hastalık süresi	5,83±5,4 (min 1, max 30)
HLA-B27 (pozitif,%)	68,5
Anti-tnf tedavi alma (%)	64,3
ESR (mm/saat)	17,36±16 (min 1,max 84)
Crp (mg/dl)	10,83±13,9 (min0,7, max 103)
Medeni durum (evli,%)	79,7
Sigara kullanımı (pozitif,%) 49,0	49,0
Kafein kullanımı (pozitif,%)	21,7
BASDAİ	3,01±2,07
BASFİ	2,09±1,76

143 kişilik hasta grubunun 88'i erkek, 55'i kadındı, benzer şekilde kontrol grubunun da 88'i erkek, 55'i kadın idi.Hasta grubunda median yaş 40 (en küçük 22, en büyük 69), kontrol grubunda median yaş 39 (en küçük 22,en büyük 69) idi. Yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmamasına karşın subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu, gündüz fonksiyonları, toplam PUKİ skoru açısından kontrol grubu daha iyi bulunmuş iken, hasta grubu uyku süresi açısından daha iyi bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında PUKİ Komponentlerini Kıyaslanması (ortalama±SD)

	hastalar (n=143)	kontrol (n=143)	p değeri
Yaş (yıl).06	40.29±10.18	40.19±10.06	0.936
Cinsiyet (erkek,%)	61,5	61,5	1
Subjektif uyku kalitesi (1)	1.23±0.68	0.94±0.61	0.000*
Uyku latansı (2)	1.17±1.09	0.80±1.03	0.003*
Uyku süresi (3)	0.71±0.86	0.94±0.71	0.001*
Uyku etkinliği (4)	0.14±0.36	0.10±0.38	0.196
Uyku bozukluğu (5)	1.01±0.51	0.56±0.52	0.000*
İlaç kullanımı (6)	0.03±0.07	0.06±0.11	0.637
Gündüz fonksiyonları (7)	0.85±0.94	0.69±0.92	0.089
Toplam skor	5.15±3.178	4.04±2.55	0.005*

Hasta grup ile kontrol grubunu uyku bozukluğu yani toplam skorun 5'in üzerinde olması açısından kıyasladığımızda kontrol grubunda uyku bozukluğu olma ihtimali %19.6 iken, hasta grubunda %36.4 saptanmıştır. Pearson ki-kare testi analizine göre $p=0.002$ olup bu fark anlamlıdır. Tahmini rölâtif risk 2.34 (CI %95; 1.34-4.09) olarak saptanmıştır.

Tablo 11. İyi uyuyan ve kötü uyuyanların hasta özelliklerine göre Mann-Whitney U testi kıyaslanması

Değişken	PUKİ $\leq$ 5	PUKİ $>$ 5	P
Yaş	39.27 $\pm$ 10.64	42 $\pm$ 9.15	0.068
Hastalık yılı	5.98 $\pm$ 4.68	5.58 $\pm$ 6.5	0.135
ESR (mm/saat)	15.54 $\pm$ 13.84	20.54 $\pm$ 18.91	0.195
CRP (mg/dl)	9.54 $\pm$ 14.44	13.10 $\pm$ 12.74	0.026*
BASDAİ	1.87 $\pm$ 1.06	5.01 $\pm$ 1.88	0.000*
BASFİ	1.32 $\pm$ 1.16	3.44 $\pm$ 1.85	0.000*

Hasta özellikleri Mann-Whitney U testi ile kıyaslandığında BASDAİ, BASFİ ve CRP ile PUKİ skorunun 5'in üzerinde olup olmaması yani uyku bozukluğu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 12. İyi uyuyan ve kötü uyuyanların hasta özelliklerine göre Ki-kare testi ile Kıyaslanması

Değişken	PUKİ $\leq$ 5	PUKİ $>$ 5	P
Cinsiyet (erkek,kadın) (%)	%76.1,%43.6	%23.9, %56.4	0.000*
HLA-B27 (-,+) (%)	%64.4,%63.3	%35.6,%36.7	0.892
Anti-TNFalma (-,+) (%)	%41.2,%76.1	%58.8,%23.9	0.000*
Evli olma (-,+) (%)	%82.8,%58.8	%17.2,%41.2	0.017*
Sigara (-,+) (%)	%61.6,%65.7	%38.4,%34.3	0.613
Kafein (-,+) (%)	%67.9,%48.4	%32.1,%51.6	0.046*

Hasta özellikleri ki-kare testi ile kıyaslandığında cinsiyetin kadın olması, anti-TNFtedavi almama ve evli olma ile PUKİ skorunun 5'in üzerinde olup olmaması yani uyku bozukluğu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 13. Hastaların Aldıkları Tedavilere Göre Ortalama PUKİ Skorları

TEDAVİ	N	Ortalama PUKİ skoru	Standard sapma
Klasik DMARD ve/veya NSAİİ	51	6,41	3,383
Adalimumab	23	4,13	3,020
İnfliksımab	40	4,23	2,636
Etanercept	20	5,40	3,393
Golimumab	9	4,11	1,616
Toplam	143	5,15	3,178

Tedavi grupları arasındaki farklılık ki-kare testine göre 0.007 olup anlamlıdır.

Tedavilerin birbirleri ile olan ikili kıyaslanmasında infliksımab-klasik Dmard ve/veya NSAİİ p= 0.019, adalimumab-klasik dmard p=0.027 olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Diğer ikili kıyaslamalar anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 14. Tedavilerin Anti-TNF ve Klasik DMARD ve/veya NSAİİ Olarak Gruplandığında Ortalama PUKİ Skorları

TEDAVİ	N	Ortalama PUKİ skoru	Standard sapma
Klasik DMARD ve/veya NSAİİ	51	6,41	3,383
ANTI-TNF	92	4,00	2,841

Tedavi guruplarını klasik dmard ve/veya NSAİİ ve antitnf (infliksımab, etanercept, golimumab, adalimumab) olarak belirlediğimizde anti tnf tedavi

subjektif uyku kalitesi ($p=0.004$), uyku latansı ($p=0.003$), uyku süresi ($p=0.04$), uyku bozukluğu ($p<0.001$) ve toplam PUKİ skor ($p=0.001$) açısından anlamlı olarak üstün saptanmıştır.

Tablo 15. PUKİ Skorlarının Hasta Klinik Özelliklerine Göre Spearman Korelasyon Analizleri (spearman rho)

Değişken	PUKİ Toplam Skor	Subjektif Uyku kalitesi (1)	Uyku latansı (2)	Uyku Süresi (3)	Uyku etkinliği (4)	Uyku bozukluğu (5)	İlaç Kullanımı (6)	Gündüz Fonksiyonları (7)
BASDAİ	0.689**	0.578**	0.496**	0.386**	0.313**	0.391**	0.201*	0.516**
BASFİ	0.646**	0.631**	0.429**	0.370**	0.342**	0.242**	0.125*	0.507**
ESR	0.124	0.035	0.067	0.102	0.067	0.183*	0.061	0.062
CRP	0.223**	0.193*	0.095	0.111	0.053	0.093	0.013	0.178*

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

Spearman korelasyon analizinde spearman rho <0.3 ise zayıf korelasyon, 0.3 ila 0.5 arasında ise orta düzeyde korelasyon, >0.5 ise kuvvetli korelasyon var demektir.

Spearman korelasyon analizi göstermektedir ki; uyku bozuklukları ve onun komponentleri ile BASDAİ ve BASFİ arasında kuvvetli bir korelasyon vardır.

Hiyerarşik çok değişkenli regresyon analizi: Çok değişkenli regresyon analizi model 1 ve model 2 için yapıldı.

Model 1’de bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, hastalık yılı, verilen tedavi, ESR, Crp olarak alındığında toplam PUKİ skorunun 5 üzerinde olması yani uyku bozukluğunun varlığı ile kadın cinsiyet olmanın rölatif riski 2.62 kat artırdığı (CI % 95; 1.17-5.861) ($p=0.018$), klasik dmard tedavi almanın rölatif riski 3.04 kat artırdığı (CI %95; 1.35-6.82) ($p=0.007$) saptanmıştır.

Model 2’de bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, hastalık yılı, alınan tedavi, Crp, ESR, BASDAİ ve BASFİ olarak alındığında uyku bozukluğu varlığı ile kadın cinsiyet olmanın rölatif riski 4.08 kat artırdığı (CI %95; 1.28-12.97) ($p=0.017$), BASDAİ skorunun yüksek olmasının rölatif riski 3.66 kat artırdığı (CI %95; 2.45-5.54) saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilitteki uyku bozukluğunun patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızdaki amacımız ankilozan spondilitli hastalarda, hastalık aktivite skoru olan (BASDAİ)nin ve fonksiyonel skorunun (BASFI) uyku kalitesi üzerine korelasyonunu değerlendirmektir. Uyku kalitesi birçok ölçekle değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek amacı ile son bir aylık uyku kalitesinin subjektif bir göstergesi olarak kullanılan ‘pittsburg uyku kalitesi indeksi’ (PUKİ) ile kullanılmıştır. Uyku kalitesinin bozuk olması veya olmaması kullanılan tedavilerin terapötik etkinliğinin dolaylı bir göstergesi olacaktır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda, AS’li hastalarda erkek/kadın oranı 2-3/1 bulunmuştur (127). Türkiye’de yapılan çalışmalardan Bodur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1381 AS’li hastanın % 75.2’si erkek, %24.8’i kadın hastadır, erkek/kadın oranı:3/1 saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda, AS’li hastaların %61.5’i erkek saptandı. Bu oran literatürdeki benzer çalışmalara göre düşük saptanmıştır.

Türkiye’de yapılan AS’de HLA-B27 sıklığını ortaya koyan TRASD-IP çalışmasında HLA-B27 pozitifliği %73.7, iken bizim hasta grubumuzda %68.5 saptandı (128).

Toplumda uyku bozukluğu artmış olmasına rağmen ankilozan spondilitteki kronik ağrı ve eklem hareketlerindeki kısıtlılık sebebiyle uyku bozuklukları artmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda uyku bozukluğu varlığı yani PUKİ skorunun beşin üzerine olması %36.4, kontrol grubunda %19.6 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda anlamlı olarak uyku bozukluğu sıklığı artmıştır. Hastalardaki uyku bozukluğu PUKİ kullanılarak yapılan Batmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %50, Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %35.4 saptanmış idi (118, 129). Daha önce yapılan genel popülasyondaki uyku bozukluğu %15-35, kontrol grubumuzdaki (%19.6) oranla benzer saptanmıştır (130-132).

Hasta kadınlarda uyku kalitesi daha bozuk saptanmış olması daha önceki genel popülasyonda kadınlarda azalmış uyku kalitesi ile uyumlu saptanmıştır (133).

Çalışmamızda gene evlilerde uyku kalitesi bozulmuş olarak saptanmıştır. Fakat alt grup analizi yapıldığında bekarlarda anti-tnf kullanma oranı tüm hasta grubuna benzer (sırasıyla 1.8;1.9) olmasına karşın erkekler içinde evli/bekar oranı 3.3 iken kadınlarda bu oran 5.2'dir. Bu sebeple kadınların çoğunun evli olması bu etkiyi ortaya çıkarmış gözükmektedir.

Hastalarda ve kontrollerde ilgi çekici olan bir diğer sonuç ise artmış uyku sorunlarına rağmen toplumumuzda hipnotiklerin kullanımı çok kısıtlı; hasta grubunda %4, kontrol grubunda %2. Bu belki de hastalarda bu tarz ilaçların bağımlılık yapabileceği ve tolerans gelişebileceğine dair yaygın kanı sebebiyle kullanımı kısıtlı olabilir.

Daha önceki çalışmalardakine benzer olarak (118, 129, 134, 135) uyku problemi görülme sıklığı net bir şekilde BASDAİ, BASFİ ile ilişkili saptanmıştır.

ESR Batmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak uyku bozukluğu ile ilişkili saptanmamıştır (118). Halbuki Karadağ ve ark. İle Li ve arkadaşlarının yaptıklarının çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmıştı (129, 135). Bu belki de ESR'nin geç düzelen bir akut faz reaktanı olmasından kaynaklanabilir.

Okun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uyku bozukluğu ile inflamatuvar belirteçler olan interlökin-6, tnf-alfa, CRP arasında pozitif bir ilişki saptanmıştı. Daha önce yapılan ankilozan spondilitteki uyku bozukluklarını araştıran çalışmalara benzer bir şekilde bizim çalışmamızda CRP ile uyku bozuklukları arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (118, 129).

Hastalarda hastalıkta düzelme sağlayan tedavilerin hastaların klinik durumuyla birlikte uyku durumunu da düzeltmesi beklenebilir. Bizim çalışmamızda da anti-tnf tedavinin klasik dmd ve/veya nsai kullanımına göre subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku bozukluğu ve toplam PUKİ skor açısından anlamlı olarak üstün saptanmıştır. Bu durum Karadağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (135) ile çelişiyor görünmekle beraber Rudwaleit ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (136) ile uyumlu saptanmıştır. Tnf-alfanın uykululuğa yol açtığı göz önünde bulundurulacak olursa bu sonuç şaşırtıcı olmayacaktır (137, 138).

Anti –TNF tedavi için alt grup analizi yapıldığında infliximab ve adalimumab tedavilerinin etanercept ve golimumab tedavilerine üstün gibi

gözükmektedir. Etanerceptin monoklonal antikor yapıda değil de TNF- α 2 reseptörüne yarışmalı bağlanan bir füzyon proteini olması ve de diğer Anti-TNF tedavilere göre daha az TNF ekprese eden hücrelerde lizis yapması bu durumu belki de açıklayabilir. Golimumab alan hasta sayısının görece azlığı istatiksi anlamlılığı etkilemiş olabilir. Bu sebeple benzer ve daha büyük sayılarda hastalar içeren bir çalışmada bu durumun kıyaslanması uygun olacaktır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler göstermiştir ki; hastalık aktivitesi ve onu yansıtan diğer parametreler ile uyku bozuklukları arasında doğrudan bir ilişki vardır. Anti-tnf tedaviler hastaların diğer semptomları ile birlikte uyku problemlerini de düzeltmektedir. Uyku bozuklukları, ankilozan spondilitte daha dikkatle değerlendirilmelidir. Daha iyi hastalık kontrolünün hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen uyku bozukluklarını azaltacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN UYKU BOZUKLUKLARINA ETKİSİ

Giriş: Ankilozan spondilit tanısı alanlardaki uyku bozukları sırt ağrısı,kronik hastalığa eşlik eden depresyon ve anksiyete sebebiyle sık görülen semptomlardandır. Bizim çalışmamızdaki amacımız ankilozan spondilitli hastalarda,hastalık aktivite skoru olan (BASDAİ) nin ve fonksiyonel skorunun (BASFI) uyku kalitesi üzerine korelasyonunu değerlendirmektir. Uyku kalitesi birçok ölçekle değerlendirilebilir. Hastanın kendi uyku kalitesini değerlendirdiği testler hem daha ekonomik hem daha çok uyum sağlanabilen testlerdir. Bizim çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek amacı ile son bir aylık uyku kalitesinin subjektif bir göstergesi olarak kullanılan ‘pittsburg uyku kalitesi indeksi’ (PUKİ) ile kullanılmıştır. Uyku kalitesinin bozuk olması veya olmaması kullanılan tedavilerin terapötik etkinliğinin dolaylı bir göstergesi olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği’ne başvuran 143 AS ve 143 sağlıklı gönüllüye Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) yöneltmiştir. Hastalar ile ilgili BASDAİ, BASFI, ESR,CRP ve HLA-B27 bilgileri dosyalarından edinilmiştir.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmamasına karşın subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu, gündüz fonksiyonları, toplam PUKİ skoru açısından kontrol grubu daha iyi bulunmuştur. Hasta özellikleri kıyaslandığında BASDAİ,BASFI,CRP cinsiyetin kadın olması, anti-TNFtedavi almama ve evli olma ile PUKİ skorunun 5’in üzerinde olup olmaması yani uyku bozukluğu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Spearman korelasyon analizi ile BASDAİ,BASFI, CRP artışı ile uyku bozukluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler göstermiştir ki; hastalık aktivitesi ve onu yansıtan diğer parametreler ile uyku bozuklukları arasında doğrudan bir ilişki vardır. Anti-TNF tedaviler hastaların diğer semptomları ile birlikte uyku problemlerini de düzeltmektedir.

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit, Uyku bozuklukları,PUKİ, Hastalık Aktivitesi, Anti-TNF

SUMMARY

THE EFFECT OF DISEASE ACTIVITY TO SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDILITIS

Objectives: Sleep disturbances in patients with ankylosing spondylitis are common symptoms due to concomitant back pain, depression and anxiety. Our aim in our study in patients with ankylosing spondylitis, to evaluate disease activity score (BASDAI) and the functional score (BASFI) correlated to sleep quality. Sleep quality was assessed on many scales. Self report sleep quality tests are both economical and easy to apply. Our study used 'Pittsburg Sleep Quality Index' (PSQI) that shows subjective sleep quality of last month for monitoring the quality of sleep. It will be an indirect indicator of therapeutic effectiveness according to sleep disturbances exist or not.

Materials and Methods: Ankara University Faculty of Medicine, Rheumatology admitted to the AS 143 and 143 healthy volunteers was applied Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). BASDAI, BASFI, ESR, CRP and HLA-B27 has been extracted patients' files.

Results: The control group in terms of subjective sleep quality, sleep latency, sleep disturbance, daytime function total PSQI score was better although there is no differences in terms of age and gender. The patient characteristics compared BASDAI, BASFI, CRP, female sex, DMARD and/or NSAID therapy, being married is statistically associated more than 5 of PSQI scores that means sleep disturbances presence. Spearman correlation analysis demonstrates BASDAI, BASFI, CRP increase were positively correlated with sleep disturbances.

Conclusion: The data showed that we have obtained; disease activity and other parameters that reflect disease activity, have a direct relationship with sleep disturbances. Anti-TNF treatment also improves other symptoms of patients with sleep problems.

Keywords: Ankylosing spondylitis, sleep disorders, PSQI, disease activity, anti-TNF

KAYNAKLAR

1. Lee-Chiong TL. Sleep: A Comprehensive Handbook: Wiley; 2005.
2. Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K. Therapy in Sleep Medicine: Elsevier Health Sciences; 2011.
3. Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. Handbook of clinical neurology. 2011;99:963-77. PubMed PMID: 21056238. Epub 2010/11/09. eng.
4. Dinges DF. An overview of sleepiness and accidents. Journal of sleep research. 1995 Dec;4 (S2):4-14. PubMed PMID: 10607205. Epub 1995/12/01. Eng.
5. Chokroverty S, Allen RP, Walters AS, Montagna P. Sleep and Movement Disorders -An overview of sleep sayfa 22-62: Oxford University Press, USA; 2013.
6. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2008 Jul;75 (4):397-402. PubMed PMID: 18456536. Epub 2008/05/06. eng.
7. Silva A, Andersen ML, Tufik S. Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis. Pain. 2008 Dec;140 (3):446-55. PubMed PMID: 18950940. Epub 2008/10/28. eng.
8. Wei H, Ma A, Wang YX, Pertovaara A. Role of spinal 5-HT receptors in cutaneous hypersensitivity induced by REM sleep deprivation. Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society. 2008 Jun;57 (6):469-75. PubMed PMID: 18602835. Epub 2008/07/08. eng.
9. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. Current opinion in rheumatology. 2010 Jan;22 (1):59-63. PubMed PMID: 19935069. Epub 2009/11/26. eng.

10. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146 (5):1387-94. PubMed PMID: 25367475. Epub 2014/11/05. eng.
11. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005 Feb 8;111 (5):614-21. PubMed PMID: 15699282. Epub 2005/02/09. eng.
12. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *Journal of psychosomatic research*. 2004 May;56 (5):543-8. PubMed PMID: 15172211. Epub 2004/06/03. eng.
13. Aslan S, Gulcat Z, Selda Albayrak F, Maral I, Yetkin S, Sutçigil L, et al. Prevalence of insomnia symptoms: results from an urban district in Ankara, Turkey 1. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2006;10 (1):52-8. PubMed PMID: 24926769. Epub 2006/01/01. eng.
14. of D, 1993. HaHS. National Commission on Sleep Disorders Research. *Wake up America a national sleep alert Program 470-M*. Washington (DC).
15. Moldofsky H, Luk W-P, Dickstein J. Sleep, health and immunocompetence. *Neuroimmune Biology*. 2001;1:255-68.
16. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Current pharmaceutical design*. 2008;14 (32):3408-16. PubMed PMID: 19075717. Pubmed Central PMCID: PMC2692603. Epub 2008/12/17. eng.
17. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2009 May;12 (4):561-78. PubMed

PMID: 19224657. Pubmed Central PMCID: PMC2771334. Epub 2009/02/20. eng.

18. Schafers M, Sommer C, Geis C, Hagenacker T, Vandenabeele P, Sorkin LS. Selective stimulation of either tumor necrosis factor receptor differentially induces pain behavior in vivo and ectopic activity in sensory neurons in vitro. *Neuroscience*. 2008 Nov 19;157 (2):414-23. PubMed PMID: 18838115. Epub 2008/10/08. eng.
19. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007 Nov-Dec;25 (6):838-46. PubMed PMID: 18173917. Epub 2008/01/05. eng.
20. Zamarron C, Maceiras F, Mera A, Gomez-Reino JJ. Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004 Jan;63 (1):88-90. PubMed PMID: 14672898. Pubmed Central PMCID: PMC1754718. Epub 2003/12/16. eng.
21. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *The Journal of rheumatology*. 2006 Dec;33 (12):2453-7. PubMed PMID: 17143980. Epub 2006/12/05. eng.
22. Cobb S. Contained hostility in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1959;2 (5):419-25.
23. Moos RH. PERSONALITY FACTORS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW. *Journal of chronic diseases*. 1964 Jan;17:41-55. PubMed PMID: 14107169. Epub 1964/01/01. eng.

24. Leigh TJ. Sleep in rheumatic patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1990;19 (1):5-9. PubMed PMID: 2408140. Epub 1990/01/01. eng.
25. Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2000;29 (6):365-9. PubMed PMID: 11132205. Epub 2000/12/29. eng.
26. Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep medicine reviews*. 2008 Jun;12 (3):211-28. PubMed PMID: 18486034. Epub 2008/05/20. eng.
27. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *The Journal of rheumatology*. 1996 Mar;23 (3):487-90. PubMed PMID: 8832988. Epub 1996/03/01. eng.
28. Ortancil O, Sarikaya S, Sapmaz P, Basaran A, Ozdolap S. The effect (s) of a six-week home-based exercise program on the respiratory muscle and functional status in ankylosing spondylitis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2009 Mar;15 (2):68-70. PubMed PMID: 19265348. Epub 2009/03/07. eng.
29. Solak O, Fidan F, Dundar U, Turel A, Aycicek A, Kavuncu V, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2009 Apr;48 (4):433-5. PubMed PMID: 19223282. Epub 2009/02/19. eng.
30. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Feb;54 (2):569-78. PubMed PMID: 16447233. Epub 2006/02/01. eng.

31. Da Costa D, Zumner M, Fitzcharles MA. Determinants of sleep problems in patients with spondyloarthropathy. *Musculoskeletal care*. 2009 Sep;7 (3):143-61. PubMed PMID: 19422064. Epub 2009/05/08. eng.
32. Firestein GS, Kelley WN, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology*-part 75 sayfa 1202-1220. Elsevier - Health Sciences Division; 2012.
33. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61 (suppl 3):iii8-iii18.
34. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis and rheumatism*. 1998 Jan;41 (1):58-67. PubMed PMID: 9433870. Epub 1998/01/20. eng.
35. Birinci A, Bilgici A, Kuru O, Durupinar B. HLA-B27 polymorphism in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2006 Feb;26 (4):285-7. PubMed PMID: 16032389. Epub 2005/07/21. eng.
36. S. Ö. Tanı ve Sınıflama Kriterleri. *Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler* 1. baskı ed2008. p. 24-6.
37. 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 and rheumatism*. 1984 Apr;27 (4):361-8. PubMed PMID: 6231933. Epub 1984/04/01. eng.
38. Brewerton D. The inherited antigen (HL-A 27) and arthritis. *Reports on rheumatic diseases*. 1974 Feb (55):UNKNOWN. PubMed PMID: 4453663. Epub 1974/02/01. eng.
39. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *The Journal of rheumatology*. 2001 Mar;28 (3):560-5. PubMed PMID: 11296959. Epub 2001/04/12. eng.

40. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. The Journal of rheumatology. 1999 Dec;26 (12):2622-7. PubMed PMID: 10606373. Epub 1999/12/22. eng.
41. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. The Journal of rheumatology. 2008 Feb;35 (2):305-9. PubMed PMID: 18085733. Epub 2007/12/19. eng.
42. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. The Journal of rheumatology. 2000 Mar;27 (3):613-22. PubMed PMID: 10743798. Epub 2000/04/01. eng.
43. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. The Journal of rheumatology. 1993 Dec;20 (12):2069-72. PubMed PMID: 7516975. Epub 1993/12/01. eng.
44. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology. The Journal of rheumatology. 1984 Dec;11 (6):788-93. PubMed PMID: 6520833. Epub 1984/12/01. eng.
45. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. Arthritis and rheumatism. 2005 Dec 15;53 (6):850-5. PubMed PMID: 16342091.
46. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. [Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years]. Zeitschrift fur Rheumatologie. 1977 Sep-Oct;36 (9-10):294-8. PubMed PMID: 303850. Epub 1977/09/01. Zur Epidemiologie rheumatischer Syndrome in der Turkei. III. Das Vorkommen der rheumatischen Sacro-Iliitis bei Mannern von 20-22 Jahren. ger.

47. Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F, Chou CT. Spondyloarthropathies in eastern Asia. *Current opinion in rheumatology*. 2001 Jul;13 (4):285-90. PubMed PMID: 11555729. Epub 2001/09/14. eng.
48. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Oct;40 (10):1823-8. PubMed PMID: 9336417. Epub 1997/10/23. eng.
49. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature genetics*. 2007 Nov;39 (11):1329-37. PubMed PMID: 17952073. Pubmed Central PMCID: PMC2680141. Epub 2007/10/24. eng.
50. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010 Feb;42 (2):123-7. PubMed PMID: 20062062. Pubmed Central PMCID: PMC3224997. Epub 2010/01/12. eng.
51. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990 Nov 30;63 (5):1099-112. PubMed PMID: 2257626. Epub 1990/11/30. eng.
52. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of experimental medicine*. 1994 Dec 1;180 (6):2359-64. PubMed PMID: 7964509. Pubmed Central PMCID: PMC2191772. Epub 1994/12/01. eng.
53. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, et al. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic

- rats. Arthritis and rheumatism. 2006 Apr;54 (4):1317-27. PubMed PMID: 16575857. Epub 2006/04/01. eng.
54. Rudwaleit M, Hohler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. Current opinion in rheumatology. 2001 Jul;13 (4):250-4. PubMed PMID: 11555724. Epub 2001/09/14. eng.
 55. Martin TM, Zhang G, Luo J, Jin L, Doyle TM, Rajska BM, et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. Arthritis and rheumatism. 2005 Jan;52 (1):269-74. PubMed PMID: 15641041. Epub 2005/01/11. eng.
 56. Collado-Escobar MD, Nieto A, Mataran L, Raya E, Martin J. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 2000 Jun;27 (6):1461-3. PubMed PMID: 10852271. Epub 2000/06/14. eng.
 57. van der Paardt M, Crusius JB, Garcia-Gonzalez MA, Dijkmans BA, Pena AS, van der Horst-Bruinsma IE. Susceptibility to ankylosing spondylitis: no evidence for the involvement of transforming growth factor beta 1 (TGFB1) gene polymorphisms. Annals of the rheumatic diseases. 2005 Apr;64 (4):616-9. PubMed PMID: 15769917. Pubmed Central PMCID: PMC1755451. Epub 2005/03/17. eng.
 58. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA-B*2705 peptidome. Arthritis and rheumatism. 2010 Feb;62 (2):420-9. PubMed PMID: 20112406. Epub 2010/01/30. eng.
 59. Lopez de Castro JA. The HLA-B27 peptidome: building on the cornerstone. Arthritis and rheumatism. 2010 Feb;62 (2):316-9. PubMed PMID: 20112362. Epub 2010/01/30. eng.
 60. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. Advances in experimental medicine

and biology. 2009;649:277-85. PubMed PMID: 19731637. Epub 2009/09/08. eng.

61. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *Journal of immunology*. 2004 Aug 1;173 (3):1699-710. PubMed PMID: 15265899. Epub 2004/07/22. eng.
62. Kollnberger S, Chan A, Sun MY, Chen LY, Wright C, di Gleria K, et al. Interaction of HLA-B27 homodimers with KIR3DL1 and KIR3DL2, unlike HLA-B27 heterotrimers, is independent of the sequence of bound peptide. *European journal of immunology*. 2007 May;37 (5):1313-22. PubMed PMID: 17407096. Epub 2007/04/05. eng.
63. Chapman DC, Williams DB. ER quality control in the biogenesis of MHC class I molecules. *Seminars in cell & developmental biology*. 2010 Jul;21 (5):512-9. PubMed PMID: 20044014. Epub 2010/01/02. eng.
64. Austin RC. The unfolded protein response in health and disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2009 Sep;11 (9):2279-87. PubMed PMID: 19485711. Epub 2009/06/03. eng.
65. Turner MJ, Delay ML, Bai S, Klenk E, Colbert RA. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: Implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease. *Arthritis and rheumatism*. 2007 Jan;56 (1):215-23. PubMed PMID: 17195225. Epub 2006/12/30. eng.
66. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion*. 2009 Jan-Mar;3 (1):15-26. PubMed PMID: 19363299. Pubmed Central PMCID: PMC2676739. Epub 2009/04/14. eng.
67. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in

- chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *The Journal of experimental medicine*. 2008 Feb 18;205 (2):331-7. PubMed PMID: 18250193. Pubmed Central PMCID: PMC2271010. Epub 2008/02/06. eng.
68. Monnet D, Kadi A, Izac B, Lebrun N, Letourneur F, Zinovieva E, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Jun;71 (6):885-90. PubMed PMID: 22312160. Epub 2012/02/09. eng.
 69. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Sep;60 (9):2633-43. PubMed PMID: 19714651. Pubmed Central PMCID: PMC2893331. Epub 2009/08/29. eng.
 70. Bijlsma JWW. *EULAR textbook on rheumatic diseases 1 st ed*. London: BMJ Group, 255-275 (2012). BMJ; 2012.
 71. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, Isomaki O, Pekkola-Heino K, et al. Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *The New England journal of medicine*. 1989 Jan 26;320 (4):216-21. PubMed PMID: 2643047. Epub 1989/01/26. eng.
 72. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, Lehtinen A, Kreula J, Taavitsainen M, et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997 Sep;56 (9):516-20. PubMed PMID: 9370874. Pubmed Central PMCID: PMC1752438. Epub 1997/11/26. eng.
 73. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Jun;68 (6):777-83. PubMed PMID: 19297344. Epub 2009/03/20. eng.

74. van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Gerber N, Cats A, Valkenburg HA, et al. Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15 (5):836-9. PubMed PMID: 3262753. Epub 1988/01/01. eng.
75. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J, et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *The American journal of medicine*. 1997 Sep;103 (3):233-41. PubMed PMID: 9316556. Epub 1997/10/08. eng.
76. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *The Journal of rheumatology*. 1994 Oct;21 (10):1877-82. PubMed PMID: 7837154. Epub 1994/10/01. eng.
77. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 1977 May;20 (4):909-12. PubMed PMID: 558764. Epub 1977/05/01. eng.
78. Graham DC, Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1958 Nov;9 (3):171-4. PubMed PMID: 13585004. Epub 1958/11/01. eng.
79. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, Van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Mar;69 (3):579-81. PubMed PMID: 19403516. Epub 2009/05/01. eng.
80. Yuksekkaya R, Almus F, Celikyay F, Celikel S, Inanir A, Almus E, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Polish journal of radiology / Polish Medical Society of Radiology*. 2014;79:156-63. PubMed PMID: 24971158. Pubmed Central PMCID: PMC4070990. Epub 2014/06/28. eng.

81. Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989 May;48 (5):435-7. PubMed PMID: 2730170. Pubmed Central PMCID: PMC1003778. Epub 1989/05/01. eng.
82. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *The Journal of rheumatology*. 1997 May;24 (5):912-5. PubMed PMID: 9150081. Epub 1997/05/01. eng.
83. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999 Apr;26 (4):980-4. PubMed PMID: 10229432. Epub 1999/05/06. eng.
84. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei medical journal*. 2007 Apr 30;48 (2):218-24. PubMed PMID: 17461519. Pubmed Central PMCID: PMC2628111. Epub 2007/04/28. eng.
85. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989 Aug;48 (8):628-31. PubMed PMID: 2782972. Pubmed Central PMCID: PMC1003836. Epub 1989/08/01. eng.
86. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Oct;62 (10):3048-58. PubMed PMID: 20496416. Epub 2010/05/25. eng.
87. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically

- evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Nov;58 (11):3413-8. PubMed PMID: 18975311. Epub 2008/11/01. eng.
88. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Mar;60 (3):717-27. PubMed PMID: 19248087. Epub 2009/02/28. eng.
 89. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2007 Aug;21 (4):699-712. PubMed PMID: 17678831. Epub 2007/08/07. eng.
 90. van der Heijde DM, van der Linden S. Measures of outcome in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1998 Nov;12 (4):683-93. PubMed PMID: 9928502. Epub 1999/02/03. eng.
 91. Sengupta R, Stone MA. The assessment of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2007 Sep;3 (9):496-503. PubMed PMID: 17762848. Epub 2007/09/01. eng.
 92. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatology international*. 2005 Oct;25 (8):612-8. PubMed PMID: 15248085. Epub 2004/07/13. eng.
 93. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clinical rheumatology*. 2005 Feb;24 (1):41-7. PubMed PMID: 15365877. Epub 2004/09/15. eng.
 94. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clinical rheumatology*. 2005 Apr;24 (2):123-8. PubMed PMID: 15340866. Epub 2004/09/02. eng.

95. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Apr;65 (4):442-52. PubMed PMID: 16126791. Pubmed Central PMCID: PMC1798102. Epub 2005/08/30. eng.
96. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2005 Jun;52 (6):1756-65. PubMed PMID: 15934081. Epub 2005/06/04. eng.
97. Van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, De Ryck YM, Dijkmans BA, Van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 (12):1761-4.
98. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Jan;64 (1):124-6. PubMed PMID: 15608310. Pubmed Central PMCID: PMC1755172. Epub 2004/12/21. eng.
99. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology*. 2006 Apr;33 (4):722-31. PubMed PMID: 16583475. Epub 2006/04/04. eng.
100. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Sep;65 (9):1147-53. PubMed PMID: 16606646. Pubmed Central PMCID: PMC1798286. Epub 2006/04/12. eng.

101. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007 Mar;66 (3):419-21. PubMed PMID: 16901959. Pubmed Central PMCID: PMC1856012. Epub 2006/08/12. eng.
102. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Dec;64 (12):1761-4. PubMed PMID: 15901634. Pubmed Central PMCID: PMC1755327. Epub 2005/05/20. eng.
103. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Mar;46 (3):766-73. PubMed PMID: 11920413. Epub 2002/03/29. eng.
104. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Jun 15;47 (3):249-54. PubMed PMID: 12115153. Epub 2002/07/13. eng.
105. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Feb;64 (2):229-34. PubMed PMID: 15388511. Pubmed Central PMCID: PMC1755337. Epub 2004/09/25. eng.
106. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT).

- Arthritis and rheumatism. 2005 Feb;52 (2):582-91. PubMed PMID: 15692973. Epub 2005/02/05. eng.
107. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2006 Jul;54 (7):2136-46. PubMed PMID: 16802350. Epub 2006/06/28. eng.
108. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2003 Jun;48 (6):1667-75. PubMed PMID: 12794835. Epub 2003/06/10. eng.
109. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. Arthritis and rheumatism. 2001 Jan;44 (1):186-95. PubMed PMID: 11212159. Epub 2001/02/24. eng.
110. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2008 Oct;58 (10):3063-70. PubMed PMID: 18821688. Epub 2008/09/30. eng.
111. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis and rheumatism. 2008 May;58 (5):1324-31. PubMed PMID: 18438853. Epub 2008/04/29. eng.
112. Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment

- questionnaire. *The Journal of rheumatology*. 2009 Jul;36 (7):1421-8. PubMed PMID: 19487267. Epub 2009/06/03. eng.
113. Goh L, Samanta A. A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2009 Aug;29 (10):1123-35. PubMed PMID: 19562344. Epub 2009/06/30. eng.
 114. Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2006 Jul;18 (4):347-53. PubMed PMID: 16763453. Epub 2006/06/10. eng.
 115. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2001 Jul;28 (7):1605-14. PubMed PMID: 11469469. Epub 2001/07/27. eng.
 116. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010 Mar;49 (3):563-70. PubMed PMID: 20032223. Pubmed Central PMCID: PMC2820265. Epub 2009/12/25. eng.
 117. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Jun;70 (6):905-8. PubMed PMID: 21540200. Epub 2011/05/05. eng.
 118. Batmaz I, Sariyildiz MA, Dilek B, Bez Y, Karakoc M, Cevik R. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatology international*. 2013 Apr;33 (4):1039-45. PubMed PMID: 22940709. Epub 2012/09/04. eng.

119. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359 (9313):1187-93. PubMed PMID: 11955536. Epub 2002/04/17. eng.
120. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2003 Nov;48 (11):3230-6. PubMed PMID: 14613288. Epub 2003/11/13. eng.
121. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Nov;58 (11):3402-12. PubMed PMID: 18975305. Epub 2008/11/01. eng.
122. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46 (8):645-60. PubMed PMID: 17655372. Epub 2007/07/28. eng.
123. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Mar;65 (3):316-20. PubMed PMID: 16096329. Pubmed Central PMCID: PMC1798064. Epub 2005/08/13. eng.
124. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis research*. 2002;4 (5):307-21. PubMed PMID: 12223105. Pubmed Central PMCID: PMC128942. Epub 2002/09/12. eng.
125. Saougou I, Markatseli TE, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: a 6-year long-term

- study. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2010 Jul;77 (4):325-9. PubMed PMID: 20452801. Epub 2010/05/11. eng.
126. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry research. 1989 May;28 (2):193-213. PubMed PMID: 2748771. Epub 1989/05/01. eng.
 127. Slobodin G, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M. Ankylosing spondylitis: field in progress. The Israel Medical Association journal: IMAJ. 2012 Dec;14 (12):763-7. PubMed PMID: 23393716. Epub 2013/02/12. eng.
 128. Bodur H, Ataman S, Bugdayci DS, Rezvani A, Nas K, Uzunca K, et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Rheumatology international. 2012 Jan;32 (1):169-76. PubMed PMID: 20711591. Epub 2010/08/17. eng.
 129. Li Y, Zhang S, Zhu J, Du X, Huang F. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. Arthritis research & therapy. 2012;14 (5):R215. PubMed PMID: 23058191. Pubmed Central PMCID: PMC3580527. Epub 2012/10/13. eng.
 130. Rajput V, Bromley SM. Chronic insomnia: a practical review. American family physician. 1999 Oct 1;60 (5):1431-8; discussion 41-2. PubMed PMID: 10524487. Epub 1999/10/19. eng.
 131. Eddy M, Walbroehl GS. Insomnia. American family physician. 1999 Apr 1;59 (7):1911-6, 8. PubMed PMID: 10208709. Epub 1999/04/20. eng.
 132. Insomnia: assessment and management in primary care. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Insomnia. American family physician. 1999 Jun;59 (11):3029-38. PubMed PMID: 10392587. Epub 1999/07/07. eng.

133. Ford DE, Cooper-Patrick L. Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. *Depression and anxiety*. 2001;14 (1):3-6. PubMed PMID: 11568977. Epub 2001/09/25. eng.
134. Gunaydin R, Goksel Karatepe A, Cesmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clinical rheumatology*. 2009 Sep;28 (9):1045-51. PubMed PMID: 19504231. Epub 2009/06/09. eng.
135. Karadag O, Nakas D, Kalyoncu U, Akdogan A, Kiraz S, Ertenli I. Effect of anti-TNF treatment on sleep problems in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2012 Jul;32 (7):1909-13. PubMed PMID: 21448640. Epub 2011/03/31. eng.
136. Rudwaleit M, Gooch K, Michel B, Herold M, Thorner A, Wong R, et al. Adalimumab improves sleep and sleep quality in patients with active ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2011 Jan;38 (1):79-86. PubMed PMID: 20952469. Epub 2010/10/19. eng.
137. Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, Van Beers P, Langrume C, Guillard M, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in healthy men. *Cytokine*. 2011 Nov;56 (2):318-24. PubMed PMID: 21737301. Epub 2011/07/09. eng.
138. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, et al. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Jan;107 (1):165-70. PubMed PMID: 11150007. Epub 2001/01/10. eng.

EKLER

EK-1. Etik Kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesinin uyku bozukluklarına etkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17-728-14 Tarih: 27 Ekim 2014 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Not: Katılımcıların kimlik bilgilerinin gizli kalması için anket çalışmalarında Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunun doldurulması gerekmemektedir.
-----------------	---

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Mehmet MELLİ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	izinli
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Rahatsız
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Derste
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Dr.
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	izinli
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.
Mühür SUTAY	İşletme	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Prof.Dr.

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellî

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

