

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA, CİDDİ SPİNAL  
TUTULUM İLE İLİŞKİLİ KLİNİK, DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLER VE HLA ALLELLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Çisem OKUR MADEN

UZMANLIK TEZİ  
ANKARA 2023

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA, CİDDİ SPİNAL  
TUTULUM İLE İLİŞKİLİ KLİNİK, DEMOGRAFİK  
ÖZELLİKLER VE HLA ALLELLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Çisem OKUR MADEN**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Levent KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA 2023**

## TEŞEKKÜR

Tezimin tüm süreçlerinde sonsuz desteğiyle yanımda olan sevgili eőim Sarpcan Maden'e ve tüm aileme;

Her zaman desteklerini hissettiğim, her sorumu cevaplayan, kapısını tereddütsüz çalabildiğim, akademik olarak örnek aldığım sayın tez danışmanım Doç. Dr. Levent Kılıç'a ve bu süreçte fikirleriyle hepimize yol gösteren Prof. Dr. Umut Kalyoncu'ya;

Tezin pek çok aşamasında yardımını ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Füsün Özmen'e ve laboratuvar çalışmalarında yardımları için Melek Günindi Korkut, Gül Özge Güteryüz'e ve tüm laboratuvar ekibine;

Sonsuz destekleri için Uzm. Dr. Gizem Ayan, Uzm. Dr. Ertuğrul Çağrı Bölek ve Uzm. Dr. Buğu Bulat başta olmak üzere Romatoloji Bilim Dalındaki tüm uzmanlarım ve emekleri geçen kıymetli bölüm hemőirelerimize,

İç Hastalıkları ve Romatoloji eğitimimde katkı sağlayan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Çisem OKUR MADEN  
ANKARA; 2023

## ÖZET

**Okur Maden, Çisem, Ankilozan Spondilit Hastalarında, Ciddi Spinal Tutulum ile İlişkili Klinik, Demografik Özellikler ve HLA Allellerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2023.** Bu çalışmada amaçlarımız; Türk toplumunda ankilozan spondilit (AS) hastalarında HLA allellerinin sıklıklarının karşılaştırılması, AS hastalarında hastalık şiddetiyle ve ciddi spinal tutulumla ilişkili olabilecek allellerin saptanmasıdır. Çalışmaya Aralık 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş semptom süresi 10 yılın üzerinde olan toplam 100 AS hastası dahil edildi. Hastaların son 2 yıl içinde çekilen servikal, lumbar ve sakroiliak/pelvis vertebral grafileri incelendi. HLA tiplendirmesinde sekans spesifik oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu (SSO-PCR) düşük çözünürlük yöntemi kullanıldı. Kontrol grubunu oluşturmak üzere Onkoloji Hastanesi Doku Tipleme laboratuvarına 2010-2015 yılları arasında donör olarak başvurmuş sağlıklı 100 kişinin HLA tiplendirme test sonuçları kullanıldı. Veriler uygun istatistik yöntemlerle değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 62'si erkek, 38'i kadındı. HLA-B\*27 yapılan epidemiyoloji çalışmalarına benzer şekilde AS hastalarında %72, sağlıklı kontrollerde ise %8 pozitif saptandı. HLA-A\*02, HLA-A\*02 homozigot, HLA-B\*27, HLA-C\*02 AS hastalarında sıklıkları artan allellerdi (her biri için p düzeltilmiş:<0,001). HLA-B\*35 (p düzeltilmiş:0,006) ve HLA-C\*04 (p düzeltilmiş:0,003) ise sağlıklı kontrollerde sık görülen, hastalıktan koruyucu olan allellerdi. Tek değişkenli analizde HLA-A\*02 homozigot olanlarda sindezmozfit (p:0,040), HLA-B\*27 pozitif olanlarda bilateral evre 4 sakroiliit sıklığı artmıştı (p:0,033). HLA-DRB1\*04 negatif hastalarda bambu gelişme sıklığı artmıştı (p:0,019). Çok değişkenli karar ağacı modelinde sindezmozfit, kalça tutulumu, yüksek mSASSS skoru ile HLA-A\*02 homozigot olması, erkek cinsiyet arasında ilişki saptandı. HLA-B\*27 pozitif olanlarda erken tanı yaşı (p:0,001), uzun hastalık süresi (p:0,009), aile öyküsü (p:0,003), bilateral evre 4 sakroiliit (p:0,033) ve daha yüksek mSASSS skorları (sırasıyla p:0,044, p:0,042) olduğu görüldü. Sonuç olarak bu çalışmada hastalık gelişimi ve radyografik şiddet ile ilişkisi olan HLA allelleri saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, sindezmozfit, HLA allelleri

## ABSTRACT

**Okur Maden, Çisem, Determination of Clinical and Demographic Characteristics and HLA Alleles Associated with Severe Spinal Involvement in Ankylosing Spondylitis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2023.** Our aims in this study are; comparing the frequencies of HLA alleles in ankylosing spondylitis (AS) patients in Turkish society is to identify alleles that may be associated with disease severity and severe spinal involvement in AS patients. A total of 100 AS patients with symptom duration over 10 years who applied to our outpatient clinic between December 2022 and June 2023 were included in the study. Cervical, lumbar and sacroiliac/pelvis vertebral radiographs of the patients taken within the last 2 years were examined. Sequence specific oligonucleotide polymerase chain reaction (SSO-PCR) low resolution method was used for HLA typing. HLA typing test results of 100 healthy people who applied to the Oncology Hospital Tissue Typing laboratory as donors between 2010 and 2015 were used to form the control group. The data were evaluated using appropriate statistical methods. Of the 100 patients included in the study, 62 were men and 38 were women. Like epidemiology studies, HLA-B\*27 was found positive in 72% of AS patients and 8% in healthy controls. HLA-A\*02, HLA-A\*02 homozygous, HLA-B\*27, HLA-C\*02 were alleles with increased frequency in AS patients (p corrected for each: <0.001). HLA-B\*35 (p corrected: 0.006) and HLA-C\*04 (p corrected: 0.003) were the alleles that were common in healthy controls and were protective against the disease. In univariate analysis, the frequency of syndesmophytes was increased in those who were HLA-A\*02 homozygous (p:0.040), and the frequency of bilateral stage 4 sacroiliitis was increased in those who were HLA-B\*27 positive (p:0.033). The frequency of bamboo development was increased in HLA-DRB1\*04 negative patients (p:0.019). In the multivariate decision tree model, a relationship was found between syndesmophytes, hip involvement, high mSASSS score, being homozygous for HLA-A\*02, and male gender. Those with HLA-B\*27 positive had earlier age at diagnosis (p:0.001), longer disease duration (p:0.009), family history (p:0.003), bilateral stage 4 sacroiliitis (p:0.033) and higher mSASSS scores (respectively p:0.044, p:0.042). As a result, HLA alleles that were associated with disease development and radiographic severity were detected in this study.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, syndesmophytes, HLA alleles

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>III</b>
<b>ÖZET</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>IX</b>
<b>TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ</b>	<b>XIII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Aksiyel Spondiloartrit Tanımı</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Aksiyel Spondiloartrit Epidemiyolojisi</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Aksiyel Spondiloartrit Patogenezi</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Klinik Bulgular</b>	<b>6</b>
<b>2.4.1 İnflamatuvar Bel Ağrısı</b>	<b>6</b>
<b>2.4.2 Ankiloz</b>	<b>7</b>
<b>2.4.3 Entezit ve Periferik Artrit</b>	<b>7</b>
<b>2.4.4 Sindezmozit</b>	<b>8</b>
<b>2.4.5 Daktilit</b>	<b>9</b>
<b>2.4.6 Ekstraartiküler Tutulumlar</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Fizik Muayene Bulguları</b>	<b>11</b>
<b>2.6 Laboratuvar Bulguları</b>	<b>12</b>
<b>2.7 Görüntüleme Yöntemleri</b>	<b>12</b>
<b>2.7.1 Konvansiyonel Radyografi</b>	<b>12</b>
<b>2.7.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme</b>	<b>14</b>
<b>2.7.3 Bilgisayarlı Tomografi</b>	<b>15</b>
<b>2.7.4 Diğer Görüntüleme Yöntemleri</b>	<b>16</b>
<b>2.8 Sınıflama Kriterleri</b>	<b>16</b>
<b>2.9 Hastalık Aktivitesinin Takibi</b>	<b>18</b>

<b>2.10 Ankilozan Spondilitlerde Tedavi</b>	<b>20</b>
<b>2.10.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler</b>	<b>20</b>
<b>2.10.2 Farmakolojik Tedaviler</b>	<b>21</b>
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Araştırmanın Tipi, Yeri, Evreni ve Araştırma Grubu</b>	<b>25</b>
<b>3.1.1 Araştırmanın yeri</b>	<b>25</b>
<b>3.1.2 Araştırmanın evreni, örnekleme, araştırma grubu</b>	<b>25</b>
<b>3.1.3 Araştırmanın tipi</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları</b>	<b>25</b>
<b>3.3 Araştırmanın Etik Yönü</b>	<b>28</b>
<b>3.4 Verilerin Analizi</b>	<b>29</b>
<b>3.6 Araştırmanın Bütçesi</b>	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>30</b>
<b>4.1 Ankilozan Spondilit Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri</b>	<b>30</b>
<b>4.2 Sağlıklı Türk Popülasyonu ile Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA Allel Sıklıkları</b>	<b>32</b>
<b>4.3 Sık görülen HLA Allelleri ve Radyolojik ve Fonksiyonel Durumla İlişkisi</b>	<b>37</b>
<b>4.4 AS Hastalarında Sık Görülen HLA Allellerinin Fonksiyonel Durumla İlişkisi</b>	<b>39</b>
<b>4.5 Lojistik Regresyon ile Sindezmozit ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi</b>	<b>42</b>
<b>4.6 Sindezmozit ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi</b>	<b>43</b>
<b>4.7 Lojistik Regresyon ile Bambu Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi</b>	<b>48</b>
<b>4.8 Bambu Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi</b>	<b>48</b>

<b>4.9 Lojistik Regresyon ile Kalça Tutulumu ile İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi</b>	<b>51</b>
<b>4.10 Kalça Tutulumu ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi</b>	<b>51</b>
<b>4.11 Ciddi Spinal Tutulum ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi</b>	<b>54</b>
<b>4.12 Periferik Artrit ve Diğer Ekstraartiküler Bulguların HLA Allel Sıklıklarıyla Karşılaştırılması</b>	<b>57</b>
<b>4.13 HLA-B*27 Pozitif ve Negatif Hastalar Arasındaki Demografik, Klinik, Radyolojik ve Fonksiyonel Farklar</b>	<b>59</b>
<b>4.14 AS Hastalarında Cinsiyetin Klinik Özellikler ve Radyografik Şiddet ile İlişkisi</b>	<b>61</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>70</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>72</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>77</b>
<b>EK-1. Aydınlatılmış Onam ve Gönüllü Katılım Formu</b>	<b>78</b>
<b>EK-2. Araştırmanın Veri Toplama Formu</b>	<b>80</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACR</b>	<b>American College of Rheumatology</b>
<b>ADA</b>	<b>Anti-drug antikor</b>
<b>AksSpA</b>	<b>Aksiyel spondiloartrit</b>
<b>ANA</b>	<b>Anti-nükleer antikor</b>
<b>AP</b>	<b>Anteroposterior</b>
<b>APCs</b>	<b>Antijen sunucu hücreler</b>
<b>AS</b>	<b>Ankilozan spondilit</b>
<b>ASAS</b>	<b>Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti</b>
<b>ASAS</b>	<b>Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti</b>
<b>ASDAS</b>	<b>Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru</b>
<b>AUC</b>	<b>Eğri altında kalan alan</b>
<b>BASDAI</b>	<b>Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi</b>
<b>BASFI</b>	<b>Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi</b>
<b>BASMI</b>	<b>Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi</b>
<b>BASRI</b>	<b>Bath ankilozan spondilit radyoloji indeksi</b>
<b>CARMA</b>	<b>Romatolojide kardiyovasküler</b>
<b>CBC</b>	<b>Tam kan sayımı</b>
<b>CI</b>	<b>Güven aralığı</b>
<b>COMOSPA</b>	<b>Spondiloartritlerde Komorbiditelerin Değerlendirilmesi</b>
<b>COX</b>	<b>Siklooksijenaz</b>
<b>CRP</b>	<b>C-reaktif protein</b>
<b>DAI</b>	<b>Hastalık aktivite indeksi</b>
<b>DISH</b>	<b>Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozis</b>
<b>DİF</b>	<b>Distal interfalangeal</b>
<b>DMARDs</b>	<b>Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar</b>
<b>DNA</b>	<b>Deoksiribonükleik asit</b>
<b>EBV</b>	<b>Epstein-Barr virüsü</b>
<b>EpA</b>	<b>Enteropatik artrit</b>
<b>ER</b>	<b>Endoplazmik retikulum</b>
<b>ERAD</b>	<b>Endoplazmik retikulum ilişkili degradasyon</b>

<b>ERAP1</b>	<b>Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1</b>
<b>ERAP2</b>	<b>Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 2</b>
<b>ESH</b>	<b>Eritrosit sedimentasyon hızı</b>
<b>ESSG</b>	<b>Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu</b>
<b>EULAR</b>	<b>European League Against Rheumatism</b>
<b>FABER</b>	<b>Fleksiyon abdüksiyon eksternal rotasyon</b>
<b>FDR</b>	<b>False discovery rate</b>
<b>GESPIC</b>	<b>Alman Spondiloartrit Başlangıç Kohortu</b>
<b>GİS</b>	<b>Gastrointestinal sistem</b>
<b>GWAS</b>	<b>Genome-wide association çalışmaları</b>
<b>HAQ</b>	<b>Sağlık değerlendirme anketi</b>
<b>HLA</b>	<b>İnsan lökosit antijen</b>
<b>HRCT</b>	<b>Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi</b>
<b>ICD</b>	<b>International Classification of Diseases</b>
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	<b>İnterferon gama</b>
<b>IgA</b>	<b>İmmünglobulin A</b>
<b>IL</b>	<b>İnterlökin</b>
<b>IL17RA</b>	<b>İnterlökin 17 reseptör antikoru</b>
<b>İBH</b>	<b>İnflamatuar bağırsak hastalığı</b>
<b>JAK</b>	<b>Janus kinaz</b>
<b>KIRs</b>	<b>Öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörler</b>
<b>KOAH</b>	<b>Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</b>
<b>LD</b>	<b>Bağlantı dengesizliği</b>
<b>LEİ</b>	<b>Leeds entezit indeksi</b>
<b>MASES</b>	<b>Maastricht ankilozan spondilit entezis skoru</b>
<b>MHC</b>	<b>Major histokompatibilite kompleksi</b>
<b>MKP</b>	<b>Metakarpofalangeal</b>
<b>mNY</b>	<b>Modifiye New York</b>
<b>MRG</b>	<b>Manyetik rezonans görüntüleme</b>
<b>mSASSS</b>	<b>Modifiye Stoke ankilozan spondilit vertebra skoru</b>
<b>MTF</b>	<b>Metatarsofalangeal</b>

<b>NASC</b>	<b>The North American Spondylitis Consortium</b>
<b>NF-kB</b>	<b>Nükleer faktör kappa B</b>
<b>NHANES</b>	<b>Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi</b>
<b>NK</b>	<b>Natural killer</b>
<b>Nr-AksSpA</b>	<b>Radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit</b>
<b>NRS</b>	<b>Nümerik değerlendirme ölçeği</b>
<b>NSAİİ</b>	<b>Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç</b>
<b>OASİS</b>	<b>Ankilozan Spondilit Çalışmasında Sonuç</b>
<b>OR</b>	<b>Odd's oranı</b>
<b>PASRI</b>	<b>Psöriatik artrit spondilit radyoloji indeksi</b>
<b>PCR</b>	<b>Polimeraz zincir reaksiyonu</b>
<b>PET</b>	<b>Pozitron emisyon tomografi</b>
<b>PİF</b>	<b>Proksimal interfalangeal</b>
<b>PsA</b>	<b>Psöriatik artrit</b>
<b>PSOAS</b>	<b>Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis</b>
<b>R-AksSpA</b>	<b>Radyografik aksiyel spondiloartrit</b>
<b>RA</b>	<b>Romatoid artrit</b>
<b>ReA</b>	<b>Reaktif artrit</b>
<b>REGISPONDER</b>	<b>Registro Español de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología</b>
<b>RF</b>	<b>Romatoid faktör</b>
<b>Sİ</b>	<b>Sakroiliyak</b>
<b>SNP</b>	<b>Tek nükleotid polimorfizmi</b>
<b>SpA</b>	<b>Spondiloartrit</b>
<b>SSO</b>	<b>Sekans spesifik oligonükleotid</b>
<b>SSOP</b>	<b>Sekans spesifik oligonükleotid problemi</b>
<b>STIR</b>	<b>Short time inversion recovery</b>
<b>TNAP</b>	<b>Dokuya özgü olmayan alkalin fosfataz</b>
<b>TNF</b>	<b>Tümör nekrozis faktör</b>
<b>TNFi</b>	<b>Tümör nekrozis faktör inhibitörü</b>
<b>UPR</b>	<b>Katlanmamış protein yanıtı</b>

<b>VAS</b>	<b>Vizüel analog ölçek</b>
<b>VIPR</b>	<b>Vazoaktif bağırsak protein reseptörü</b>
<b>VKI</b>	<b>Vücut kitle indeksi</b>

## TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

<b>Tablo 2.1 Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 2.2 BASRI Radyolojik skoru</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 2.3 Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 2.4 Periferik Spondiloartritlerde ASAS sınıflama kriterleri</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 2.5 BASMI-3 puan yanıt skalası</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 4.1 Demografik ve Klinik Özellikler</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 4.2 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-A sıklıkları</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 4.3 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-B sıklıkları</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 4.4 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-C sıklıkları</b>	<b>36</b>
<b>Tablo 4.5 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-DRB1 sıklıkları</b>	<b>37</b>
<b>Tablo 4.6 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-DQB1 sıklıkları</b>	<b>37</b>
<b>Tablo 4.7 Sık görülen HLA allelleri ve radyolojik ve fonksiyonel durumla ilişkisi</b>	<b>40</b>
<b>Tablo 4.8 Sindezmoftile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi</b>	<b>42</b>
<b>Grafik 4.1 Karar ağacı modelinde sindezmoftit ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler -1</b>	<b>45</b>
<b>Grafik 4.2 Karar ağacı modelinde sindezmoftit ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler -2</b>	<b>46</b>

<b>Grafik 4.3 Karar ağacı modelinde sindezmozfit ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler -3</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 4.9 Bambu gelişimiyle ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi</b>	<b>48</b>
<b>Grafik 4.4 Karar ağacı modelinde bambu omurga gelişimi ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 4.10 Kalça tutulumuyla ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi klinik, genetik faktörler</b>	<b>51</b>
<b>Grafik 4.5 Karar ağacı modelinde kalça tutulumuyla ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler</b>	<b>53</b>
<b>Grafik 4.6 Karar ağacı modelinde ciddi spinal tutulum ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 4.11 Periferik artrit ve diğer ekstraartiküler bulguların HLA allel sıklıklarıyla karşılaştırılması</b>	<b>58</b>
<b>Tablo 4.12 HLA-B*27 pozitif ve negatif hastaların demografik, klinik, radyolojik, fonksiyonel ve genetik özelliklerinin karşılaştırılması</b>	<b>60</b>
<b>Tablo 4.13 Hastalığın radyografik şiddetinin cinsiyetle ilişkisi</b>	<b>62</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyel spondiloartrit (AksSpA) inflamatuvar bel ağrısına eşlik eden, sakroiliak ve/veya spinal eklemlerde inflamasyonla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalar çoğunlukla inflamatuvar karakterde bel ağrısıyla başvuru sonrası tanı alırlar. Aksiyel SpA kavramı radyografik olan ve olmayan formları içerir. Radyografik aksiyel SpA inflamatuvar bel ağrısına eşlik eden pelvis/sakroiliak grafide belirgin sakroiliit olan klasik ankilozan spondilit hastalarını kapsar. Radyografik olmayan aksiyel SpA ise pelvis/sakroiliak grafide sakroiliit belirgin olmayan ancak inflamatuvar bel ağrısına eşlik eden manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktif sakroiliit saptanan ya da HLA-B27 pozitifliği olan hastaları kapsar. Aksiyel SpA yeni kemik oluşumuna, sakroiliak eklem ve vertebralarda ankilozu neden olabilir (1). Spondiloartrit (SpA) prevalansı bir sistematik derleme çalışmasında dünya genelinde 2 -161/10000, ankilozan spondilit (AS) prevalansı ise 9-30/10000 bulunmuştur, hastalık sıklığı HLA-B\*27 (insan lökosit antijen B\*27) geniyle ilişkilidir (2). HLA-B27 pozitif olan kişilerde kliniğin daha ciddi, grafilerde vertebra ve sakroiliyak eklemlerde simetrik tutulumun daha sık olduğu ve birbirini takip eden vertebralarda arasında devamlı, düzgün kalsifikasyonun yani marjinal sindezmofitin daha sık olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(3). Yeni kemik oluşumu ve vertebranın füzyonu tipik olarak yavaştır, 40 yıllık hastalık süresinden sonra hastaların %42'sinde tam füzyon olduğu görülmüştür (4). Ciddi radyografik hasarla ilişkili erkek cinsiyet, sigara, düşük kemik mineral dansitesi, yüksek akut faz reaktanı gibi pek çok klinik faktör vardır (5). OASIS (Outcome in Ankylosis Spondylitis International Study- Uluslararası Ankilozan Spondilit Çalışmasında Sonuç) kohortunda 12 yıllık takipte %60 hastada en azından bir yeni sindezmofit geliştiği gösterilmiştir. Hastaların %25'inde hızlı radyografik progresyon görülmüştür. HLA-B\*27 pozitif erkeklerde ve zaten yüksek düzeyde hasarın olduğu hastalarda radyografik progresyon daha sık saptanmıştır (6).

AS hastalarının %80'den fazlası HLA-B\*27 pozitif olmasına rağmen HLA-B\*27 taşıyıcılarının küçük bir kısmında AS gelişir. Portekiz'de yapılan bir kohort çalışmasında HLA-A\*31 ve B\*08 sıklığının AS olan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca DRB1\*08 ile üveit arasında güçlü bir ilişki saptanmış. HLA-B\*07 ve HLA-B\*51 allelerinin de çoğu Akdeniz toplumlarında AS gelişme riskine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir(7).

Tayland, Çin gibi Asya toplumlarında yapılan çalışmalarda ise HLA- B\*27:04 en sık saptanan HLA- B\*27 alleli olduğu görülmüş (8, 9). Türkiye’de modifiye New York (mNY) kriterlerini karşılayan 163 hasta ile yapılan bir çalışmada HLA-B\*27 pozitifliğinin sindezmoft varlığı ile ilişkili olduğu görülmüş (10).

Bu çalışmada amaçlarımız; Türk toplumunda AS hastalarında HLA alellerinin sıklıklarının karşılaştırılması, AS hastalarında hastalık şiddeti açısından prediktör olabilecek HLA alellerinin saptanması ve tüm bu özelliklerin sindezmoft ile ilişkisinin gösterilmesi olarak sıralanabilir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aksiyel Spondiloartrit Tanımı

Spondiloartrit (SpA) terimi ortak genetik (HLA-B\*27), klinik (inflamatuvar bel ağrısı, entezit) ve radyolojik (sakroiliit) özelliklere sahip, fenotipik olarak farklı bir grup kronik, inflamatuvar romatizmal hastalık ailesini tanımlamak için kullanılır. Eklem dışı bulguların varlığına göre reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), enteropatik artrit (EpA), farklılaşmamış SpA, juvenil SpA'yı ve ankilozan spondilit (AS) gibi hastalık alt gruplarına sınıflandırılır. Aksiyel/periferik tutulumun ağırlığına göre aksiyel SpA ve periferik SpA olarak sınıflandırılır (11).

Aksiyel spondiloartrit Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (ASAS) tarafından belirlenen kriterlere göre radyografik ve radyografik olmayan olmak üzere iki alt gruba ayrılır (1).

Radyografik aksiyel SpA (R- AksSpA) modifiye New York (mNY) kriterlerine göre düz pelvis grafisinde belirgin radyografik değişikliklerin (bilateral en az evre 2 veya tek tarafta en az evre 3 sakroiliit) var olmasıdır ve genelde AS olarak adlandırılır. Radyografik olmayan AksSpA'da (Nr-AksSpA) düz pelvis grafisinde bu değişiklikler yoktur ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sakroiliak ekleme aksiyel tutulumun erken bir belirtisi olan kemik iliği ödemi saptanabilir (12). Ancak kemik iliği ödemi gibi hafif inflamatuvar değişiklikler sağlıklı atletlerde, postpartum kadınlarda da görülebilir. Bugünlerde MRG en hassas görüntüleme yöntemi olmasına rağmen bir diğer önemli nokta da tek başına pozitif MRG bulgularının AksSpA'nın aşırı teşhisine neden olabilmesidir (13).

Non-radyografik AksSpA hastalarının %5- 10'unun 2 yıl içerisinde, %20'sinin 5 yıl içerisinde AS geliştirdiği gösterilmiştir (14).

Çoğu hastada bel ağrısı başlangıç semptomudur. Bel ağrısı spinal ve sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonla ilişkilidir. Aksiyel spondiloartritler yeni kemik oluşumuna ve vertebrada ankiloza neden olabilir (1).

Hastalığın ayrıca periferik artrit, cilt, bağırsak ve göz inflamasyonu gibi spinal ve sakroiliak eklem dışı bulguları da mevcuttur. Bu nedenle AksSpA klinik tanısı özellikle hastalığın erken evrelerinde heterojen hastalık belirtileri nedeniyle zor olabilmektedir.

## 2.2. Aksiyel Spondiloartrit Epidemiyolojisi

Aksiyel spondiloartrit genellikle üçüncü dekatta ve HLA-B\*27 pozitif hastalarda negatif olanlara göre 5 yıl daha erken ortaya çıkar. Radyografik AksSpA olan erkek hastalarda daha sık görülür, erkek/kadın oranı yaklaşık 2-3:1 olarak saptanmıştır. Nr-AksSpA hastaları arasında cinsiyet dağılımı eşittir (15).

Radyografik AksSpA küresel prevalansı, genel popülasyonda 10.000'de 9 ila 30 arasında değişmektedir, ancak yine farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda geniş farklılıklar gözlenmektedir (2).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verilerine dayanan ABD toplumunda yapılan çalışmada kesin ve olası SpA'nın yaşa göre ayarlanan prevalansı %0.9 ile %1.4 aralığında saptanmıştır (16). 100.000 kişi başına radyografik AksSpA prevalans oranları da önemli farklılıklar göstermiştir, örneğin Japonya'da yapılan çalışmalarda 6.5/ 100.000 iken Türkiye'de yapılan çalışmalarda 540/ 100.000 olduğu saptanmıştır (17). Türkiye'de İzmir bölgesinde yapılan prevalans çalışmasında radyografik AksSpA prevalansı %0,49, SpA prevalansı %1,05 saptanmıştır (18). Hastaların ortalama %80'inde semptomlar 30 yaşından önce çıkmaktadır, 45 yaşından sonra ilk semptomu olanların oranı %5'ten azdır (19).

## 2.3. Aksiyel Spondiloartrit Patogenezi

Spondiloartritlerin patogenezi hala kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, birçok kanıt, genetik yatkınlığın bireylerin duyarlılığında önemli bir rol oynadığını ve enfeksiyonlara ve bağırsak disbiyozuna neden olan çevresel faktörlerin de SpA patogenezinde katkıda bulunduğunu göstermektedir (20).

Tüm çekirdekli hücreler, hücre içi antijenlerin CD8+ T lenfositlere sunumunda yer alan major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I moleküllerine sahiptir ve bunların ağır zincirleri, HLA-A, HLA-B ve HLA-C lokusundaki genler tarafından kodlanır. Antijen sunucu hücreler (APCs) kazanılmış immün yanıtı aktive etmek için özelleşmiş hücrelerdir. MHC sınıf II molekülleri APCs üzerinde eksprese olur. Bakteri, parazit gibi ekzojen peptidleri CD4+ T lenfositlere sunumunda rol oynarlar. Bu moleküller HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ tarafından kodlanır (21).

HLA-B27 pozitifliği genel popülasyonda %6-8 iken, AS hastalarında bu oran %80'in üzerine çıkmaktadır (22). HLA-B27 farklı varyantlara sahiptir. Bu

varyantlardan HLA-B\*27:05, HLA-B\*27:02 ve HLA-B\*27:04, SpA ile ilişki gösterirken, HLA-B\*27:06 ve HLA-B\*27:09 ilişkili bulunmamıştır (23, 24). HLA-B\*27:05 beyaz ırkta, HLA-B\*27:04 Çinlilerde ve HLA-B\*27:02 Akdeniz popülasyonunda daha sıktır (25). HLA-B27 pozitif AS hastaları, negatif olanlara kıyasla daha erken bir hastalık başlangıcı gösterir ve yüksek hastalık aktivitesi ve süresi ile daha kötü bir prognoza sahiptir (19).

Spondiloartrit patogenezinde önemli ve en eski hipotezlerden biri artritogenik peptid hipotezidir. Bu hipotez, HLA-B\*27 alelleri tarafından CD8+ T hücrelerine endojen veya bakteriden türetilen ekzojen antijenik peptit setlerinin sunulması çapraz reaktiviteye neden olur ve HLA-B\*27 ile sınırlı bir sitotoksik T hücresi ile yanıtına sebep olur. Bu yanıt daha sonra başta eklemler olmak üzere ve diğer etkilenen dokularda zararlı bir CD8+ T hücresi aracılı yanıtı tetikler (20). Pek çok çalışma bu hipotezi destekler niteliktedir. Örneğin Salmonella veya Chlamydia'ya özgü HLA-B\*27-sınırlı CD8+ T hücre yanıtı, bu patojenlerle enfeksiyonları takiben reaktif artrit gelişen hastalarda tanımlanmıştır (26, 27). Bazı SpA hastalarında, hem Epstein-Barr virüsünden (EBV) bir epitopyu hem de vazoaaktif bağırsak protein reseptöründen (VIPR) türetilmiş bir peptidi tanıyan çapraz reaktif CD8+ T hücre yanıtları tanımlanmıştır (28). Ancak, EBV enfeksiyonu bir SpA tetikleyicisi olarak tanınmamaktadır ve bu bulgular daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

Bir diğer hipotez hatalı katlanmış protein yanıtı hipotezidir. Bu hipoteze göre HLA-B\*27 yavaş katlanma eğilimindedir ve çoğunlukla hatalı katlanır. Özellikle ağır zincir beta-2 mikroglobülin hatalı katlanma eğilimindedir. Hatalı katlanmış HLA-B\*27 molekülleri endoplazmik retikulumda (ER) birikir ve stres yanıtını tetikler ve katlanmamış protein yanıtı (UPR), ER ilişkili degradasyon (ERAD) ve otofajiye neden olur (20, 29, 30, 31). UPR genlerinin aşırı ekspresyonu IL-17 (interlökin-17), IL-23 (interlökin-23), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna neden olur (30). HLA-B\*27:05'in yavaş katlanma kinetiği ve hatalı katlanması nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) aktivasyonuna yol açar, bu da tümör nekrozis faktör (TNF), IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artmasına yol açar (20).

Diğer hipotez ise homodimer oluşumdur. Buna göre, HLA-B\*27 ağır zincirleri hümmoral veya hücre aracılı otoimmün yanıt için proinflamatuvar ligandlar olarak hareket ettikleri hücre yüzeyinde homodimerize olur (20, 31). Bu homodimerler,

natural killer hücreler (NK) ve T hücreleri üzerinde eksprese edilen belirli öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörlere (KIRs) bağlanma yeteneğine sahiptir ve bu proinflatuar sitokin IL-23/IL-17 sinyal yolağının up regülasyonuna yol açar (29).

İkinci en güçlü SpA ilişkisine sahip olan gen, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz 2 (ERAP2)'dir. ERAP1 ve ERAP2 çinko metallopeptidaz ailesinin üyesidir ve ER' da yer alır, peptitleri MHC sınıf I moleküllerine sunulmak için kırpar ve en uygun boyutlara ayarlar. ERAP1 allellerinde fonksiyon kaybı anormal HLA-B\*27 sunumuna ve hücre içi serbest ağır zincir birikimine sebep olur ve antijen sunum yolaklarında patolojik değişikliklere neden olur (32, 33). HLA-B\*27 ve ERAP birlikte SpA gelişimindeki genetik riskin %70'ini açıklar (34, 35, 36, 37, 38).

Son zamanlarda ERAP1 varyantlarının, hücre yüzeyindeki HLA-B\*27 serbest ağır zincir seviyelerini değiştirdiği rapor edilmiştir. Değişmiş enzim aktivitesi MHC peptid komplekslerinin ER içerisinde katlanmasını ve UPR ve ER stresi düzeyini artırmaktadır (20).

## **2.4. Klinik Bulgular**

### **2.4.1. İnflamatuar Bel Ağrısı**

İnflamatuar bel ağrısı ankilozan spondilitin ve aksiyel tutulumu olan spondiloartritlerin en önemli semptomudur (39). AS hastalarının %75'inde inflammatuar bel ağrısı saptanmıştır (40). Yetişkin popülasyonda bel ağrısı prevalansının küresel bir incelemesi, nokta prevalansının yaklaşık %12 olduğunu, bir aylık prevalansı %23, bir yıllık prevalansı %38 ve yaşam boyu prevalansı yaklaşık %40 olduğunu göstermiştir (41). Kronik bel ağrısı olan hastalar arasında SpA prevalansı %5 olarak bildirilmiştir. Kronik bel ağrısı sıklığı oldukça fazla olması nedeniyle inflammatuar olan ve olmayan bel ağrılarını ayırt etmek önemlidir. Hareketle/ egzersizle azalan ve istirahatle artan sabah katılığı, özellikle gecenin ikinci yarısında uykudan uyandırması ve non steroid anti inflammatuar ilaçlardan (NSAİİ) fayda görmesi inflammatuar bel ağrısının önemli özellikleridir (15).

İnflamatuar bel ağrısı ilk olarak 1949'da Hart ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, tek ya da bilateral kalça ağrısı, ara sıra olan sırt- bel ağrısı ve katılık olarak tariflenmiş (42). 1977'de ilk olarak bel ağrısı kriterleri Calin ve arkadaşları

tarafından belirlenmiş. 40 yaşından önce başlayan ağrı, sinsi başlangıç, sabah katılığı, ağrının 3 aydan daha uzun süredir olması, ağrının egzersizle düzelmesi kriterleri oluşturmuş ve 5 kriterin 4'ünü sağlaması halinde inflamatuvar bel ağrısı olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılığı %95, özgülüğü %76 olarak saptanmıştır (43).

Sırasıyla 1984'te modifiye NY kriterleri, 2006'da Berlin kriterleri, 2009'da ASAS kriterleri geliştirilmiştir. Modifiye NY kriterlerinde 3 aydan uzun süredir olan egzersizle düzelen ve dinlenmekle artan bel ağrısı ve tutukluk, lomber vertebranın sagittal ve frontal planda hareketlerinde kısıtlanma, normal yaş ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması, radyolojik bilateral grade 2 ve üzerinde ya da tek taraflı grade 3-4 sakroiliit saptanmasıdır (44). 2006 yılında yayınlanan Berlin kriterlerinde sabah tutukluğunun 30 dakikadan uzun sürmesi, egzersizle düzelme, ağrı nedeni ile gecenin ikinci yarısında uyanma ve gezici kalça ağrısı kriterlerinden 2'den fazlasını karşılaması inflamatuvar bel ağrısı tanısı koydurur (39). ASAS tarafından belirlenen kriterlere göre ise <40 yaşından önce başlangıç, sinsi başlangıç, egzersizle düzelme, dinlenmekle düzelmeme, gece ağrısı kriterlerinden 4 ve daha fazlasını sağlaması inflamatuvar bel ağrısı olarak tanımlanır (45).

#### **2.4.2. Ankiloz**

Spondiloartritlerde karakteristik olarak inflamasyon sakroiliak eklemlerde, omurgada ve entezial bölgelerde meydana gelir. Mekanik stres başlangıç için temel ve en önemli etkidir ve hastalığın neden iskeletin yük taşıyan bölgelerini daha çok etkilediğini açıklayabilir. İnflamasyona ek olarak AksSpA sakroiliak eklemlerde ve omurgada yeni kemik oluşumuyla da karakterize yapısal değişiklikler meydana gelir (15).

Yapısal değişiklikler temelde osteoproliferasyon kaynaklıdır. Sindezmozit ve ankiloz hastalığın en karakteristik bulgularındandır ve yıllar içinde konvansiyonel radyografide görünür hale gelebilir (46).

#### **2.4.3. Entezit ve Periferik Artrit**

Artrit ve entezit AksSpA'nın en yaygın periferik bulgularındandır. Hastaların yaklaşık %30'unda ve hastalığın herhangi bir döneminde saptanabilir (47). Tendon, ligaman, eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyona entezit denir. Tipik olarak Aşil tendon ya da kalkaneus plantar fasyasında lokalize olur, ancak

herhangi bir entezis bölgesinde inflamasyon olabilir (15). Periferik entezit genellikle ağrı, tutukluk ve/veya hassasiyet ile bulgu verir. Bununla birlikte, aksiyel eklemlerin sinoviti (kostovertebral, kostosternal ve manubriosternal eklemler) ile aksiyel entezit (örn. anterior longitudinal ligamanın insersiyosunda) göğüs/sırt ağrısına neden olabilir (48).

Periferik artrit genellikle monoartiküler ya da oligoartikülerdir, çoğunlukla alt ekstremitayı etkiler (46).

#### **2.4.4. Sindezmozit**

Mevcut modeller sindezmozitin annulus fibrozis entezitine yanıt olarak gelişen yeni kemik oluşumu olduğunu varsayar. Aksiyel iskeletin geniş kemik füzyonunun gelişimi, AS için oldukça karakteristiktir. Vertebra füzyonu genellikle yavaş gelişir ve hastaların %42'sinde 40 yıllık AS'den sonra tam füzyon görülür. Vertebra füzyonu sırayla veya aynı anda farklı bölgeleri etkileyebilir. Füzyon, intervertebral diskin annulus fibrozu boyunca gelişen köprüleşen sindezmozitlerin yanı sıra zigapofiz eklem füzyonu ve ligament füzyonundan kaynaklanır (5).

Sindezmozitler ve komşu vertebra gövdeleri birleştiğinde, omurga tek bir parça olarak görünür ve bambu vertebra olarak tanımlanır. Hem ağrı hem de ankiloz önemli ölçüde sakatlığa neden olur. Birçok hastada ağrı, NSAİİ ile tedavi edilerek giderilir ve çoğu NSAİİ dirençli hasta, anti-tümör nekroz faktörü (TNF) tedavisine yanıt verir (49).

Modifiye Stoke AS Vertebra skoru (mSASSS) lomber ve servikal vertebralarda anterior köşelerindeki değişiklikleri puanlayan yarı-niceliksel bir skorlama yöntemidir ve çoğunlukla ölçümlerde bu skor kullanılır (50).

Erkek cinsiyet, sigara, daha önce saptanan sindezmozit, fiziksel güç isteyen işlerde çalışmak gibi mekanik faktörler, düşük vertebral kemik mineral dansitesi, inflamasyon, serum akut faz reaktanlarında yükseklik (özellikle CRP) gibi faktörler pek çok kez radyografik hasar ya da mSASSS'da hızlı artış ile ilişkilendirilmiştir (51, 52).

HLA-B\*27 pozitif SpA hastalarında daha ciddi radyografik hasar, daha yüksek mSASSS ve Psöriatik Artrit Spondilit Radyoloji İndeks (PASRI), sakroiliak eklemlerde artmış bilateral füzyon ve daha fazla sindezmozit saptanmış (3).

Yapılan küçük bir kohortta kemik alkalen fosfataz düzeyleri mSASSS değişimini tahmin ettirdiği görülmüş. HLA-B27 yanlış katlanması, dokuya özgü olmayan alkalen fosfataz (TNAP) upregülasyonuna yol açar, katlanmamış protein yanıtına neden olur ve bu yolla TNAP 'ın sindezmozit oluşumuyla doğrudan bağlantılı olduğu saptanmış. Kontrollere kıyasla AS'li hastalarda kemik iliğinde monosit, miyeloid ve mezenkimal kök hücrelerde TNAP ekspresyonunda artış bulunmuş (53, 54).

Ayrıca AS hastalarından elde edilen mezenkimal kök hücrelerde in vitro olarak immün yetmezlikli fare vertebrasına implante edildiğinde kontrol kök hücrelerle karşılaştırıldığında mineralizasyon potansiyelinde artış ve yeni kemik oluşumunu desteklediği gösterilmiş (5, 54).

Tayvan'da yapılan bir çalışmada kromozom 2 kısa kolundaki lokusa komşu B3GNT2 incelenmiş. HLA-B\*27 pozitif olan hastalarda B3GNT2'nin 3 single nükleotid polimorfizmi (SNP) için sindezmozitle zayıf ilişkili olduğu saptanmış (55).

Tayvan'da yapılan bir başka kesitsel çalışmada ERAP1 SNP rs27044 ve rs30187 allellerinin sindezmozit oluşumuyla ve hastalık ciddiyetiyle ilişkili olduğu görülmüş (56).

Ward ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HLA-B\*41:00, HLA-DRB1\*08:04, DQA1\*04:01, DQB1\*06:03 ve DPB1\*02:02 allellerinin radyolojik ciddiyet ile ilişkili olduğu gösterilmiş (57).

Portekiz'de yapılan bir çalışmada ise HLA-DQB1\*04 alleli ve A\*02/B\*27/C\*01/DRB1\*08/DQB1\*04 haplotiplerinin hastalığın fonksiyonel ve radyolojik şiddetinden koruduğu gösterilmiş (7).

#### **2.4.5. Daktilit**

Daktilit yani sosis parmak, parmak ya da ayak parmağının sinovit, tenosinovit ve entezisin kombinasyonu olarak şişmesidir. SpA'nın karakteristik bir bulgusudur, ancak hastaların %10'dan azında ortaya çıkar (47).

#### 2.4.6. Ekstraartiküler Tutulumlar

SpA ile ilişkili ekstraartiküler tutulumlar arasında akut anterior üveit (%25-30), psöriazis (%10-25), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) (%5-10) ve kardiyovasküler ve pulmoner belirtiler yer alır (58).

Akut anterior üveit SpA'da en sık görülen ekstraartiküler tutulumdur. SpA'da üveit varlığı hastalığın ciddiyetini gösterebilir, bilateral olabilir. Görme bulanıklığı temel semptomdur, ağrı, kızarıklık, sulanma, fotofobi atakları da diğer belirtileridir. Tekrarlayan üveitler sonucunda posterior sineşiler gelişebilir. Hastalığın seyri ya da topikal steroidlerin aşırı kullanıma ayrıca üveitin bir diğer komplikasyonu olan sekonder glokoma yol açabilir (59).

Çeşitli serilerde, tipik AS'li hastaların %10-%25'inde eşlik eden psöriazis lezyonları vardır. Psöriazis hastalarının %5'inde sakroiliak eklem ve omurga tutulumu görülür. Eşzamanlı psöriazisi olan hastalar daha fazla periferik eklem tutulumu sergileme eğilimindedir (60).

Kardiyak tutulumlar AS hastalarının yaklaşık %2-10'unda saptanmıştır. Aortit, kapak yetmezlikleri, ileti bozuklukları ve kardiyomyopati en sık rastlanan tutulumlardır (61).

Hastalığın pulmoner belirtileri arasında apikal fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı ve göğüs duvarı kısıtlamasına bağlı solunum bozukluğu, uyku apnesi ve spontan pnömotoraks yer alır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (HRCT) gelişmesiyle AS hastalarında akciğer tutulumu insidansı değişmiştir (61).

Renal tutulum özellikle genç yaş grubunda oldukça nadir ancak önemli bir komplikasyondur. En sık görülen etiyojiler AA amiloidoz ve IgA nefropatisidir. Ayrıca AS tedavisinde NSAİİ kullanıma bağlı tübülointersitisyel nefritler de görülebilir (62).

AS hastalarında pek çok nörolojik komplikasyon tanımlanmıştır. Bunlar atlantoaksiyal sublüksasyon ya da vertebra kırıklarına bağlı spinal kord ya da sinir basısı, kauda ekina, transvers miyelit olarak sıralanabilir (62).

AS hastalarının yaklaşık %5-10'unda eşzamanlı İBH, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit vardır (63). İBH olanların ise %4-10'unda beraberinde AS bulguları vardır. AS hastalarının %60'a varan bir kısmında ileokolonoskopik incelemelerde



gastrointestinal şikayetlerden bağımsız bağırsak inflamasyonu saptanmıştır (64). Mikroskobik bağırsak inflamasyonu AS hastalarında genç yaş, erkek cinsiyet, progresif hastalık, erken hastalık başlangıcı, radyolojik sakroiliit, yüksek hastalık aktivite skorları ve spinal hareketlilikte kısıtlanma ile ilişkilidir (65).

## 2.5. Fizik Muayene Bulguları

AksSpA tedavisinin önemli kısımlarından biri omurganın hareket aralığının belirlenmesidir. Servikal, torasik ve lomber vertebranın anterior, lateral ve retrofleksiyon, rotasyon hareket düzlemlerinin çoğu için geçerli inceleme teknikleri bilinmektedir. En iyi bilinen teknik ise lomber vertebranın anteverisyonunu test eden Schober testidir (66). Hasta ayakta dik dururken 5.lomber vertebranın spinöz çıkıntısı ve 10 santimetre (cm) üzeri ölçülür, hastaya anteverisyon yaptırılır. Hareket aralığı korunmuş kişilerde aradaki farkın 4 cm üzerinde olması gerekmektedir (67, 68).

Kostosternal ve kostovertebral eklemlerin hareketliliğini ölçmek için ise maksimum ekspirasyon ve inspirasyon öncesi ve sonrası 4.interkostal aralıktan yapılan göğüs ekspansiyonu ölçümü kullanılır. Normal ölçümlerde 5 cm üzeri olması beklenir. Kifoza belirlemek için oksiput- duvar mesafesi ve tragus-duvar mesafesi ölçülür.

Prensip olarak belirlenen ölçüm değerlerinin yaşa ve hareketteki günlük dalgalanmalara göre değiştiği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle hastaların her vizitlerinde tekrar edilmelidir.

Diğer inflamatuvar hastalıklar gibi eklemlerde hassasiyet ve şişlik de muayene edilmelidir. Çalışmalarda genellikle 66/68 eklem skoru kullanılır. Eklemlerde şişliğin saptanması için 66 eklem, hassasiyetin saptanması için 68 eklem kullanılır, kalça eklemi şişlik sınıflamasında dışlanmıştır. Bu eklem sayısında temporomandibular, sternoklaviküler, akromiyoklaviküler, omuz, dirsek, el, metakarpofalangeal (MKP), proksimal interfalangeal (PİF), distal interfalangeal (DİF), kalça, diz, ayak bileği, tarsus, metatarsfalangeal (MTF) ve ayağın interfalangeal eklemleri bulunur.

Rutin bakımda entezit klinik olarak anatomik bölgenin hassasiyeti muayene edilerek tespit edilir. Aşil tendonu, plantar fasya insersiyosu, iskial tuberositas, kostokondral muayenedeki hassasiyet ile teyit edilmelidir. Özellikle yataktan kalktıktan sonra yere ilk basıldığında oluşan topuk ağrısı, Aşil ve plantar fasya

enteziti için tipiktir. Leeds Entezit İndeksi (LEİ) psöriatik artrit, Maastricht Ankilozan Spondilit Entezis Skoru (MASES) AksSpA çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir (15, 66)

Sakroiliit değerlendirmesi için Sİ kompresyon testi ve FABER (fleksiyon abduksiyon eksternal rotasyon) testi uygulanabilir (15).

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

AS için tanısal bir laboratuvar bulgusu yoktur. Diğer inflamatuvar hastalıkların aksine akut faz reaktanları (CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)) SpA hastalarının çoğunluğunda normal olabilir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikolar (ANA) gibi serolojik testler negatiftir. AS hastalarının yaklaşık %90'ında ve aksSpA hastalarının yaklaşık %70'inde HLA-B\*27 pozitifdir. Ancak sağlıklı beyaz toplumun %6-10'ununda da HLA-B\*27 pozitifdir. HLA-B\*27 pozitif olan hastaların yaklaşık %5-10'u hastalık geliştirir (69).

## **2.7. Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.7.1. Konvansiyonel Radyografi**

Sakroiliak eklemlerin ve vertebranın direk grafileri 1930'lardan beri AS hastalarının tanı ve evrelemede kullanılmaktadır. MRG aksine konvansiyonel radyografi sadece inflamasyon sonucu gelişen kronik kemik/kıkırdak değişiklikleri ve hasarını saptayabilir. Bu sebeple erken tanı için uygun değildir, ancak yine de kronik değişikliklerin saptanması için tercih edilen bir yöntemdir ve bu nedenle halihazırda yerleşik hastalığı olan hastalarda tanı amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır (68).

Radyografi sakroiliak eklemlerde skleroz, erozyon, eklem aralığında daralma/genişleme ya da ankiloz gibi yapısal anomalileri saptar. Bu yapısal hasarı derecelendirmek için mNY evreleme sistemi kullanılır (48). (Tablo 2.1. Modifiye New York kriterleri)

Vertebranın kronik değişiklikleri, özellikle sindezmozit, AS için mevcut tanısal kriterler ya da sınıflama kriterlerinin bir parçası değildir. Çünkü hemen her zaman hastalık sakroiliak eklemlerde başlar, radyolojik vertebral sindezmozit varlığında normal sakroiliak eklem varlığı nadirdir. Ancak, sindezmozit ve ankiloz gibi vertebral yeni kemik oluşumu AS için patognomoniktir. AS hastalarında kronik yapısal değişikliklerin kantitatif değerlendirilmesi için konvansiyonel grafiler altın standarttır

(68, 70). AksSpA ilişkili spinal değişiklikler patolojik olarak osteodekstrüktif (erozyon) ve hiperproliferatif (entesofit, vertebral kareleşme, disk kalsifikasyonu, sindezmozit, kemiksi köprüleşme, ankiloz) olmak üzere ayrılabilir (71). Vertebradaki kronik değişikliklerin değerlendirilmesi için mSASSS tercih edilen bir skorlamadır ve servikal ve lomber vertebranın yan grafilere kullanılır. Torasik vertebrada değişiklikler sık olmasına rağmen, üstteki akciğer dokusu nedeniyle tespit edilmesi daha zordur ve bu nedenle torasik vertebranın radyografleri rutin olarak değerlendirilmez (68). mSASSS skorlama sisteminde yan servikal ve lomber vertebraların anterior yüzleri değerlendirilir. C2- T1 ve T12-S1 vertebralar arası her bir vertebra tek tek skorlanır. 0: normal, 1: erozyon, skleroz ya da kareleşme, 2: sindesmozit, 3: köprüleşen sindesmozit olarak ölçümler değerlendirilir. Alınabilecek puan aralığı 0-72'dir (50). Yapısal hasarın izlenmesi için tanı anında ve sonrasında 2 yılda bir vertebra graflerinin görülmesi önerilir (70).

Vertebradaki yapısal hasarı skorlama yöntemlerinden biri de Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji indeksi (BASRI) skorlamasıdır. BASRI- vertebra (BASRI-s) ve BASRI- kalça olmak üzere iki formu vardır. BASRI- s skorlaması için lomber vertebranın anteroposterior (AP) ve yan grafilere kullanılırken servikal vertebra için yalnızca yan grafi kullanılır. Lomber vertebranın skorlamasında AP ya da yan görüntüde puanı yüksek olanın skoru kullanılır. BASRI kalça skoru için sağ ve sol kalça skorlarının ortalaması alınır. Toplam BASRI skoru için vertebra skoru ve kalçanın ortalama skoru toplanır. (Tablo 2.2. BASRI Radyolojik Skoru) (50).

Tablo 2.1. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri

<b>1. Klinik kriterler</b>
3 aydan uzun süren ve egzersizle iyileşen bel ağrısı ve katılık
Lomber vertebranın sagittal ve frontal düzlemde hareketlerinin kısıtlanması
Göğüs ekspansiyonunda benzer yaş ve cinsiyete göre kısıtlanma
<b>2. Radyolojik kriterler</b>
Bilateral evre $\geq 2$ ya da unilateral evre 3-4
AS tanısı için klinik kriterlerden en az biri ve radyolojik kriter olması gerekmektedir.

Tablo 2.2. BASRI Radyolojik skoru

## BASRI-omurga Radyolojik skoru

0= normal (değişiklik yok)

1= şüpheli (kesin bir değişiklik yok)

2= hafif ( $\leq 2$  vertebrada herhangi bir sayıda sindesmofit içeren veya içermeyen erozyon, kareleşme veya skleroz)3= orta ( $\geq 3$  vertebrada 2 vertebrayı içeren füzyon olan ya da olmayan sindesmofit)4= ciddi ( $\geq 3$  vertebra içeren füzyon)

## BASRI-kalça Radyolojik skoru

0= normal (değişiklik yok)

1= şüpheli (eklem aralığında daralma)

2=hafif (eklem alanı daralması  $>2$  mm)3= orta (eklem daralması  $\leq 2$ mm ya da kemiklerin apozisyonu  $<2$  cm)4= şiddetli (kemik deformitesi ya da kemik apozisyonu  $\geq 2$  cm)

Lomber vertebrada AP ve yan grafi skorlanır, yüksek skoru alan görüntü kullanılır; servikal vertebra için yan grafi skorlanır. 0-8 arasında toplam puan hesaplanır.

Erozyon, osteofit, protrüzyon değişikliklerinden 2'si varsa BASRI-kalça skoru 1 puan artırılır. Sağ ve sol kalça puanlarının ortalaması alınır. Toplam puan 0-12 arasındadır.

### 2.7.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Sİ eklemlerin radyografilerinde özellikle erken aksiyel SpA hastalarında yapısal değişikliklerin ortaya çıkması aylar, yıllar aldığı için kısıtlamalar mevcuttur. Normal ya da belirsiz radyografik sonuçlar varlığında olası SpA tanısı için sonraki basamakta MRG kullanılması önerilmektedir. MRG hem aktif inflamasyonu hem de kronik yapısal değişiklikleri aynı anda gösterebilen bir görüntüleme yöntemidir. T2 ağırlıklı yağ baskılı short time inversion recovery (STIR) sekanslar kemik iliği ödemi gibi aktif inflamatuvar değişiklikleri gösterirken T1 ağırlıklı sekanslar erozyon, skleroz, ankiroz, yağlı lezyonlar gibi kronik değişiklikleri gösterir. MRG yardımıyla konvansiyonel radyografide radyografik değişiklikler gelişmeden yıllar önce Sİ eklemlerdeki aktif inflamatuvar değişiklikler saptanabilir. ASAS çalışma grubu pozitif MRG bulgusu için tanımlama oluşturmuştur (15, 69). MRG ile sakroiliitin tanımlanması için gerekli olan bulgular;

- Sİ eklemlerde aktif inflamatuvar lezyonların gösterilmesi gerekmektedir.

- Kemik iliği ödemi ya da osteit gibi SpA'yı yüksek olasılıkla düşündürülen lezyonların tipik anatomik bölgelerde (subkondral ya da periartüler kemik iliğinde) bulunmalıdır.
- Eşlik eden kemik iliği ödemi/osteit olmaksızın sinovit, entezit veya kapsülit gibi diğer aktif enflamatuvar lezyonların tek başına varlığı, MRG'de sakroiliitin tanımlanması için yeterli değildir.
- Yağ depolanması, skleroz, erozyon ya da ankiloz gibi yapısal lezyonlar geçirilmiş inflamasyonu göstermektedir. Ancak eşlik eden kemik iliği ödemi/osteit olmaksızın yapısal lezyonların tek başına varlığı ASAS kriterlerinde MRG'de sakroiliitin varlığı için yeterli değildir.
- Eğer sadece bir aktif inflamasyon lezyonu saptanırsa ardışık iki kesitte görülmelidir.
- Birden fazla lezyon saptanması halinde tek bir kesit yeterlidir (68).

Spinal MRG aktif spinal lezyonları tanımlamak ve değerlendirmek için en iyi yöntemdir. T1 ağırlıklı görüntüler Sİ eklemlerde olduğu gibi spinal görüntülemelerde yapısal değişiklikleri gösterir. AS hastalarında spinal MRG'de hastalık aktivitesini gösteren tipik bulgular spondilit, faset eklemlerde inflamasyon, aseptik spondilodiskittir. Vertebra gövdelerinin yan yüzleri ve faset eklem bölgeleri AS'de etkilenen ve değerlendirilmesi zor olan bölgeler olduğundan spinal görüntülemelerde değerlendirilmelidir (71).

### 2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi

Sİ eklemlerin yapısal hasar tespiti için bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesi altın standart görüntüleme olarak kabul edilir. Ancak BT yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle nadiren kullanılır. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozis (DISH) ve AS ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Aktif inflamatuvar değişiklikler MRG'de olduğu gibi saptanamaz (68). Tüm bu sebeplerle BT'nin bel ağrısı ve SpA şüphesinde rutin kullanılması önerilmemektedir (71). Ancak, son yıllarda sakroiliak eklem ve tüm spinal düşük doz BT'nin (radyasyon maruziyeti azaltılmış) spondiloartrit hastalarında yapısal hasarın erken dönemde saptanması ve daha objektif olarak takip edilebilmesi açısından kullanımı gündeme gelmiştir (15).

#### 2.7.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Sİ eklemlerin sintigrafiyle görüntülenmesi hala bazı ülkelerde tanısals olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin duyarlılığı yüksektir ancak bu bölgelerdeki yüksek kemik döngüsüne bağlı olarak bulgular nonspesifiktir. Ancak teknesyum metildifosfonat tutulumu unilateral olması halinde tanı açısından anlamlı olabilir. Ayrıca skorlama yöntemlerinin de kısıtlılıkları vardır. Bu sebeplerle AS tanısı tek başına sintigrafiyle konulmamalıdır. Ancak yine de sintigrafi kemik inflamasyonunun dağılımını, eklemlerdeki inflamasyonu ve vücudun çeşitli yerlerindeki entezisi saptamada kullanışlı olabilir (72).

Histopatolojik düzeyde vertebral inflamasyon MRG tarafından saptanamaz. Özellikle torasik vertebrada gelişen yapısal hasar üzerine gelen akciğer dokusu nedeniyle konvansiyonel radyografide kolayca saptanamaz. Ayrıca bu görüntüleme yöntemleri kemik döngüsünü göstermez. Ancak 18F- florid işaretli pozitron emisyon tomografi (PET) benign ve malign iskelet hastalıklarında kemik metabolizmasını göstermede sintigrafiyle karşılaştırıldığında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Özellikle 18F- florid tutulumu hem hayvan hem de insan deneylerinde aktif osteoblastik kemik sentezini gösterir. Bu sebeple PET görüntülemenin AS hastalarında yeni kemik oluşumunu göstermede yeri olabileceği düşünülmektedir (73).

#### 2.8. Sınıflama Kriterleri

2009 yılında aksiyel spondiloartritleri sınıflandırmak için ASAS kriterleri geliştirilmiştir. 2011 yılında ise periferik SpA sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler ağırlıklı olarak aksiyel ya da periferik belirtileri olan hastaları ayırt eder ve MRG bulguları ile HLA-B\*27 varlığı da bu kriterlerin içindedir (74). Hastalık genellikle sakroiliak eklemlerde başladığından, vertebranın kronik veya aktif inflamatuvar kemik değişiklikleri sınıflandırma kriterlerinin bir parçası değildir, ancak hastaların küçük bir yüzdesinde vertebranın sakroiliak eklem olmadan tutulumu meydana gelebilir ve tanı için kullanılabilir (15). ASAS kriterleri Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) gibi eski kriterleri yenilemek amacıyla oluşturulmuştur. ASAS kriterler radyografik ve non-radyografik AksSpA'yı kapsar. Ancak bu sınıflama kriterlerinin klinik uygulamada primer olarak tanı aracı olarak kullanılması amaçlanmadığını tanı kriterleri ile eş anlamlı olarak düşünülmemesi

gerektiğini vurgulamak önemlidir. AksSpA için ASAS sınıflama kriterinin başlangıç noktası 3 aydan uzun süren ve 45 yaşından önce başlayan kronik bel ağrısının varlığıdır. Hastalar kriterleri klinik kol ya da görüntüleme kolu üzerinden karşılarlar. Görüntüleme kolunda en az bir tipik SpA parametresiyle mNY kriterlerine göre radyografide ya da ASAS tanımlamasına göre MRG’de sakroiletin olması gerekmektedir. Klinik kol başlangıçta görüntülenmenin mümkün olmadığı durumlar için tasarlanmıştır. HLA-B27 pozitifse ve diğer en az iki SpA parametresi mevcutsa kriterler karşılanır. Kriterlerin genel duyarlılığı %82,9, özgüllüğü ise %84,4’tür. Görüntüleme kolu %66,2 duyarlılık ve %97,3 özgüllük ile klinik koldan biraz daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir. Klinik kolun duyarlılığı %56,6, özgüllüğü %83,3 olduğu saptanmıştır.

Periferik SpA için ASAS sınıflama kriterleri artrit, daktilit, entezit gibi periferik bulguları ağırlıklı olan hastalar için geliştirilmiştir. Artrit ve/veya entezit ve/veya daktilite ek olarak bir veya iki SpA parametresi mevcutsa kriterler karşılanır. Periferik SpA kriterlerinin duyarlılığı %77,8 ve özgüllüğü %82,2’dir (75). Sınıflama kriterleri Tablo 2.3 ve Tablo 2.4’te gösterilmiştir.

Tablo 2.3 Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

≥3 ay süreli ve 45 yaşından önce başlayan kronik bel ağrısı	
Görüntülemelerde sakroileit + ≥1 SpA bulgusu	HLA-B*27 pozitifliği + ≥ 2 SpA bulgusu
<b>SpA bulguları:</b> İnflamatuvar bel ağrısı Periferik artrit Daktilit Entezit SpA için aile öyküsü	NSAİİ tedavisine iyi yanıt Üveit Psöriazis Crohn /ülseratif kolit HLA-B*27 Artmış CRP

Tablo 2.4. Periferik Spondiloartritlerde ASAS sınıflama kriterleri

Artrit ya da entezit ya da daktilit	
$\geq 1$ SpA bulgusu	$\geq 2$ SpA bulgusu
Üveit Psöriazis İnflamatuar bağırsak hastalığı Öncesinde enfeksiyon varlığı HLA-B*27 pozitifliği Görüntülemelerde sakroiliit	Periferik artrit Entezit Daktilit İnflamatuar bel ağrısı SpA için aile öyküsü

### 2.9. Hastalık Aktivitesinin Takibi

AS'nin çok boyutlu etkisini değerlendirmek için, beş temel değerlendirme alanı ve ilişkili tek maddelik ölçekler, ASAS tarafından tavsiye edilmiştir. Bu değerlendirme alanları spinal ağrı (şiddeti; vizüel analog ölçek (VAS)), omurga katılığı/inflamasyon (sabah katılığı süresi; VAS), fonksiyonellik (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI)), sağlık durumunun hasta tarafından global değerlendirmesi (VAS; son haftaya göre) ve spinal hareketlilik. Ayrıca hastalık aktivitesi de değerlendirilmelidir. Bu amaçla Bath Ankilozan Spontilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanılır (76).

Spinal ağrıyı sorgulamak için hastalara geçen hafta içinde ne kadar ağrı hissettiği ve ne kadar gece ağrısı hissettiği sorulur. VAS ya da nümerik değerlendirme ölçeğine (numeric rating scale- NRS) göre 0-10 arası puanlanır. ASAS NRS kullanılmasını tercih etmektedir. Global değerlendirmede ise 'Hastalığınız geçen hafta ne kadar aktifti?' sorusu sorularak VAS ya da NRS'ye göre 0-10 arası puanlanır. Böylece hastaların tedaviye yanıtı değerlendirilmeye çalışılır (68).

Ağrı tek başına tedaviye yanıtı değerlendirmede yeterli olmamaktadır. Bu nedenle hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Bu amaçla Bath Ankilozan Spontilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) geliştirilmiştir. BASDAI'de hastalara 5 temel semptomu ilgilendiren 6 soru sorulur. Bunlar yorgunluk, aksiyel ağrı, eklem ağrısı/şişliği, hassas alanlar ve sabah katılığı ve süresidir. Hastaların her bir soruya cevaplarını ölçmek için VAS ya da NRS kullanılır, 0-10 arası puanlanır. Sabah katılığının süresi 0-2 saat arasında 0-10 arası puanlanır. Sabah katılığı ile ilgili olan beşinci ve altıncı soruların



ortalaması ile ilk dört sorunun puanları toplanarak beşe bölünür. BASDAI skoru 0-10 arasında elde edilir. Skorun  $>4$  olması aktif hastalığı gösterir. Tedaviye başlandıktan sonra BASDAI skorunda %50 değişim olması klinik önemi olan değişiklik olarak kabul edilir (77, 78).

Kullanılan skorlama yöntemleri doktor ya da hasta bağımlı olduğundan ve kısıtlamaları olduğu için ASAS tarafından yeni bir hastalık aktivite skoru olan Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) geliştirilmiştir (79).

Skorlamada bel ağrısı, sabah katılığı'nın süresi, periferik eklem ağrı/şişliği, genel iyilik hali, ESH ve CRP kullanılır. Hastalar 0-10 arasında puanlama yaparlar. ASDAS düşük ve yüksek hastalık aktivitesini çok iyi ayırabilir. ASAS grubu hatalığı dört önemli düzeye ayırmıştır: inaktif hastalık, orta hastalık, yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesi. İnaktif hastalıkta ASDAS skoru  $<1.3$ , orta hastalık aktivitesinde 1.3-2.1 aralığında, yüksek hastalık aktivitesinde 2.1-3.5 ve çok yüksek hastalık aktivitesinde  $>3.5$  üzerindedir. ASDAS skorunda 1.1 ünite ve üzerinde iyileşme olması klinik olarak anlamlı iyileşmedir, 2 ünite ve üzerinde artış olması majör tedavi yanıtı olarak tanımlanmıştır (78).

Ağrı kontrolü ve fonksiyonların korunması AS'de ana tedavi hedefidir. Ancak hastalık aktivitesi, hastalık progresyonu ve bunların fonksiyonel sonuçları arasındaki ilişki zayıftır. Bu sebeple fonksiyonelliği değerlendirmek üzere 1994'te Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) geliştirilmiştir. Hastaların fonksiyonel aktivitelerini değerlendirmeyi amaçlayan 8 sorudan oluşur. Hastaların günlük yaşam aktiviteleriyle başa çıkmasını değerlendiren ek 2 soru sorulur. Eğilme, uzanma, pozisyon değiştirme, ayakta durmak, dönmek, merdiven çıkmak gibi eylemler sorgulanır. Hastalardan NRS veya VAS'a göre 0-10 arasında puanlama yapması istenir. 0: en kolay, 10: imkansız anlamına gelmektedir. Bu 10 sorunun ortalamasıyla BASFI skoru hesaplanır (78, 80).

AS hastalarında aksiyel iskeletin hareketinin ölçülmesi ve spinal hareketlilikte klinik olarak önemli değişikliklerin belirlenmesi için 1994'te Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir. BASMI-3 indeksinde servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, lomber fleksiyon (modifiye Schober), lomber lateral fleksiyon ve intermalleolar mesafe ölçülür. Her bir ölçüm hafif 0, orta 1, ağır 2 olarak puanlanır ve BASMI-3 indeksinde toplam puan 0-10 arasındadır (Tablo 2.5. BASMI-3 puan yanıt skalası) (68, 78).

Tablo 2.5. BASMI-3 puan yanıt skalası

	<b>0- Hafif</b>	<b>1- Orta</b>	<b>2- Ağır</b>
Lateral lomber fleksiyon(cm)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Tragus duvar mesafesi (cm)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Modifiye Schober (cm)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
İntermalleolar mesafe (cm)	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Servikal rotasyon (°)	>70°	20-70°	<20°

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla ASAS20, ASAS40, ASAS parsiyel yanıt kriterleri geliştirilmiştir. Parsiyel remisyon kriterlerinde hasta global, ağrı, fonksiyon, inflamasyon (BASDAI 5.ve 6.sorular) değerlendirilir. Bu parametrelerin üçünde en az %20 ve en az 1 birim düzelme olması ve geri kalan parametrede %20'den fazla ve 1 üniteden fazla kötüleşme olmaması ASAS20 yanıtı, aynı şekilde üç parametrede %40'tan fazla ve 2 birimden fazla düzelme ve diğer parametrelerde kötüleşme olmaması ise ASAS40 yanıtı olarak kabul edilir (68).

## **2.10. Ankilozan Spondilitlerde Tedavi**

ASAS, EULAR (European League Against Rheumatism), ACR (American College of Rheumatology) gibi mevcut uluslararası sağlık otoritelerinin yönetim tavsiyeleri benzerdir. Temel tedavi hedefi remisyon olarak kabul edilmiştir, düşük hastalık aktivitesi ise ikincil hedefdir. Hem radyografik hem de non-radyografik AksSpA hastalarında remisyon düşük BASDAI skoru ve normal CRP değerleri ya da CRP ya da ESH sonuçlarıyla hesaplanan düşük ASDAS olarak tanımlanmıştır (15).

### **2.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler**

Farmakolojik olmayan tedavilerin temel taşı eğitim ve düzenli egzersizdir. Evde yapılan egzersizler etkilidir. Daha etkili olduğundan karada ya da suda grup halinde veya bireysel, gözetim altında yapılan fizik tedavi egzersizleri de tercih edilebilir (81).

AS hastalarında tedavinin ağrı ve tutukluğu azaltması, vertebra ve periferik eklemlerin hareketliliğini artırması beklenir. AS tedavisi için oluşturulan güncel önerilerde ilaçların ve egzersizin birlikte kullanılması önerilmektedir (82).

Egzersiz pozitif etkileri gösterilmiş olsa da farklı egzersiz türlerinin birbirine üstünlüğü henüz netleştirilememiştir (83).

### **2.10.2. Farmakolojik Tedaviler**

#### ***Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar***

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar aksiyel SpA tanısı olan hastalarda bel ağrısını ve sabah katılığını azaltmakta oldukça etkili ilaçlardır, bu nedenle tedavide ilk sırada tercih edilirler. NSAİ ilaçlar arasında etkililik açısından belirgin fark saptanmamıştır. Radyografik ve radyografik olmayan AksSpA hastalarında da benzer etkinlik gösterirler. Hastalar genellikle NSAİ ilaç tedavisinin ilk 2 haftasında yanıt verir, ancak yanıt verenlerde yanıt oranı ilk 24 hafta boyunca daha da artar. NSAİ ilaçlar hastaların semptomlarının sıklığı ve şiddetine göre kullanılmalıdır. Bazı hastalar bir NSAİ ilaca yanıt vermezken diğerine verebilirler. Bir NSAİ ilaca yanıtızsızlık durumunda, başka bir NSAİ ilaç maksimum dozlarda denenmelidir. Doz azaltımı, semptom varlığında tedavi ya da hasta remisyondaysa ilaç kesilmesi denenmelidir. NSAİ ilaçlar aksiyel spondiloartrit erken döneminde daha etkili gibi görünmektedir ve erken dönem hastalığı olan hastalarda NSAİ ilaçlara %35'lik bir klinik remisyon oranı elde edilebilmektedir (15, 84)

NSAİ ilaçların gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrek üzerinde olan toksik etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları kısıtlıdır. GİS yan etkileri siklooksijenaz 1 (COX-1) inhibisyonu ile ilişkilidir. COX-1 gastrik mukoza için koruyucu olan prostoglandinlerin üretiminden sorumludur. Yeni nesil NSAİİ selektif olarak siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibe ederler, COX-2 ise inflamatuvar koşullar altında upregüle olur ve proinflamatuvar prostoglandinlerin üretiminden sorumludur. COX-2 selektif NSAİ ilaçlar ciddi gastrointestinal yan etki riskinde azalmayla ilişkilidir ancak diğer NSAİ ilaçlar gibi AS hastalarında benzer etkinliği vardır. Ciddi yan etkiler nedeniyle hekimler AS hastalarına gerekli oldukça NSAİ ilaçlar almalarını önermektedirler. (85).

NSAİ ilaçların 1 yıl üzerinde düzenli kullanımının ağrıyı azalttığı ve fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, NSAİİ tedavisinin sürekli ve uzun süreli kullanımının radyolojik progresyonu azalttığını gösteren bazı kanıtlar vardır. Ayrıca Alman Spondiloartrit Başlangıç Kohortunda (GESPIC) yüksek doz NSAİİ kullanan AS hastalarında daha az spinal radyografik progresyon saptanmış. Bununla

birlikte, NSAİİ kullanımının hastalığın uzun vadeli sonucunu değiştirip değiştiremeyeceği belirlenmemiştir (84).

***Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Disease Modifying Antirheumatic Drugs- DMARDs) ve Glukokortikoidler***

Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (kDMARDs) metotreksat, sülfasalazin ya da leflunomid gibi geleneksel olarak eskiden beri kullanılan ilaçları içerir. Bu ilaçlar genellikle SpA'ların aksiyel bulgularının tedavisinde etkili değildir ancak aksiyel tutuluma eşlik eden periferik bulguların tedavisinde kısıtlı rollere sahiptirler (15). Sülfasalazin kullanımı periferik artriti olan hastalarda önerilmektedir (81). Ülkemiz de dahil birçok ülkede anti-tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) içeren ajanların maliyeti ve enfeksiyon sıklığında artış gibi yan etkileri, romatoid artrit tedavisinden kalma alışkanlıklar nedeniyle, kDMARD'lar hala anti-TNF- $\alpha$  tedavisi öncesi tercih edilebilmektedir.

Konvansiyonel bir DMARD'ın biyolojik bir ilaçla kombinasyonunun, biyolojik ilaca yönelik anti-ilaç antikorlarının (anti-drug antikor- ADA) gelişimini önleyip önleyemeyeceği ve böylece bu hastalarda ilaçta kalım oranını hayatta kalma oranını artırıp artırmayacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, bir DMARD (çoğunlukla metotreksat) ile bir TNF inhibitör kombinasyonunun böyle bir avantajı, aksiyel spondiloartritli hastaların bazı araştırmalarında gösterilmiş, ancak diğerlerinde gösterilmemiştir (15).

Uzun dönem sistemik glukokortikoid tedavisi aksiyel SpA'da önerilmemektedir, çünkü 50 mg/gün prednizolon ya da daha yüksek dozlar hastalık aktivitesinde ölçülebilir bir iyileşme sağlar (15).

***TNF inhibitörü ilaçlar***

Ankilozan spondilit hastalarında kullanımları çoğu ülkede onaylanmış infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab olmak üzere beş TNF inhibitörü (TNFi) ve biyobenzerleri bulunmaktadır. Anti TNF ilaçlar aksiyel hastalığı, periferik artriti ve enteziti tedavi etmekte oldukça etkilidirler. Aksiyel hastalığı olan hastalar en az 4 hafta maksimum tolere edilebilen dozda en az 2 farklı NSAİİ ile herhangi bir kontrendikasyon yoksa tedavi edilmelidirler. Anti TNF ilaçlar konvansiyonel tedaviye rağmen aktif hastalığı olan (BASDAI  $\geq 4$  ve ASDAS  $\geq 2.1$ )

hastalarda tercih edilmelidir. AS hastalarında anti-TNF tedavilerin eklem bulgularında, CRP düzeylerinde ve sakroiliak ya da spinal MRG'de saptanan inflamasyon bulgularında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Aksiyel SpA hastalarında artmış CRP, kısa semptom süresi (ya da genç yaş), ve aktif MRG inflamasyon bulguları TNF inhibitörlerine iyi yanıt için en iyi prediktörlerdir. TNF inhibitörlerine iyi yanıt veren aksiyel SpA hastalarında TNFi kesilmesi bir yıl içinde %75-90 hastada relapsa neden olur. Anti TNF ilaçlarının etkinlik açısından birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir, bu nedenle ilaç seçimi hastanın özelliklerine ve güncel güvenlik verilerine göre yapılmalıdır (15, 81, 84, 86).

Anti TNF ilaçlar güçlü etkileriyle beraber belirgin yan etkileri de olan ilaçlardır. Aktif enfeksiyon varlığı kontrendikasyondur ve ilacı alan hastaların tedavisi mutlaka kesilmelidir. Tüberküloz gibi enfeksiyonlarda artış anti-TNF kullananlarda bildirilmiştir. Bu nedenle ilaç başlanmadan önce mutlaka latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirme yapılmalı, gerekli olan hastalarda profilaksi önerilmelidir. Hastalar hepatit B açısından da taranmalıdır. Demiyelinizan hastalıklar, lupus benzeri sendrom, var olan konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, enjeksiyon yerinde reaksiyon bildirilen diğer yan etkilerdir (87).

### ***İnterlökin inhibitörleri***

AS hastalarında hastalık patogenezi nedeniyle yüksek düzeyde interlökin 17 olduğu bilinmektedir. IL-23 ise APC tarafından salgılanır ve Th17 hücrelerini uyarır, IL-17 üretimini sağlar. İnterlökin 17-A'ya (IL-17-A) karşı tamamen insan monoklonal antikoları olan sekukinumabın ve iksekizumab onaylanmasıyla beraber AS tedavisinde, anti-TNF ilaçlardan sonraki en büyük bir yenilik olmuştur. (29).

Yapılan bir meta analiz çalışmasında IL-17 inhibitörlerinin 16 hafta sonunda aktif AS hastalarında ASAS20/ASAS40 yanıtında anlamlı iyileşme sağladığı görülmüş. Daha önce TNFi almayanlarda TNFi alanlara oranla daha yüksek ASAS20 yanıtı olduğu görülmüş (88). TNFi primer yanıtızsızlık ya da kontrendikasyon gelişmesi halinde IL-17 inhibitörleri tedavide tercih edilebilir (89).

2019 ACR tedavi kılavuzuna göre TNF inhibitörleri IL-17 inhibitörlerine göre daha fazla deneyimin olması ve uzun dönem güvenilirliği olması nedeniyle öncelikle tercih edilmelidir. Beraberinde ülseratif koliti olan hastalarda IL-17 inhibitörlerinin

kullanımı önerilmez. TNFi ile karşılaştırıldığında tüberküloz reaktivasyon riskleri daha azdır (90).

### ***Janus kinaz inhibitörleri***

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, hücre içi *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT) sinyal yolağını inhibe eden hedefe yönelik sentetik DMARD (ts-DMARD)'lardır. Tofasitinib IL-17, IL-21 ve IL-23 inflamatuvar yolaklarına da etki edebilen Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Yapılan 16 haftalık bir çalışmada günde 2 kez 5 mg tofasitinibin plaseboya üstünlüğü ve 12 haftada ASAS20 yanıtını sağladığı gösterilmiştir (29, 91). Herpes zoster, majör kardiyovasküler olaylar, venöz tromboemboli gibi trombotik olaylar ve maligniteler yan etkileri arasındadır (92).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırmanın Tipi, Yeri, Evreni ve Araştırma Grubu

##### 3.1.1 Araştırmanın yeri:

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı,  
Doku Tiplendirme Laboratuvarı

##### 3.1.2 Araştırmanın evreni, örnekleme, araştırma grubu

Araştırmaya İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine Aralık 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran radyografik aksiyel SpA /AS tanılı semptom süresi 10 yılın üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir. Ciddi spinal tutulum ile ilişkili HLA allellerinin araştırılması hedeflendiğinden semptom süresi 10 yılın üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların radyografik aksiyel SpA ya da AS tanıları radyolojik görüntülemeleri (son 2 yıldaki) ve klinik bulguları gözden geçirilerek ASAS kriterlerine göre doğrulanmıştır. Hastalardan eğer son 2 yıl içerisinde çekilmemiş ise servikal, lomber ve sakroiliak/pelvis vertebral grafileri istenmiştir. Çalışmaya AS tanısı olan toplamda 118 hasta dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri:

- Semptom süresi 10 yılın altında olan hastalar
- Non-radyografik AS olan hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

##### 3.1.3. Araştırmanın tipi

Tek merkezli, kesitsel bir çalışmadır.

#### 3.2. Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları

Araştırmaya dahil edilecek olan hastalardan şu demografik veriler toplanmıştır: Yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, komorbiditeler, diğer SpA tutulumları (periferik artrit, daktilit, entezit, psöriasis, inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı), aile öyküsü, hastalık süresi, hastalığı için kullandığı ilaçlar, hastaların çalışmaya alındığı sıradaki şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, VAS global, VAS halsizlik, VAS ağrı Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI), fonksiyonel durumu

değerlendirmek için Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI), Sağlık değerlendirme anketi (HAQ), ESH, CRP, radyolojik olarak sakroiliit, sindezmozit varlığı ve derecelendirmesi (1984 NY sakroiliit evrelemesi ve modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; (mSASSS), Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji indeksi (BASRI).

Hastaların geçmişte yapılan klinik kontrollerinde ve güncel başvurusunda hastane kayıtlarında not edilen klinik ve laboratuvar bilgilerinden faydalanılmıştır. Ayrıca hastaların tanı anında ve takipte istenmiş radyolojik görüntüleri tekrar incelenmiştir. Çalışmaya toplam 118 hasta alınmış olup hastaların sakroiliak- pelvis ve spinal grafileri 2 deneyimli Romatoloji uzmanı (UK, LK) tarafından değerlendirilmiştir. Modifiye New York kriterlerine uygun olarak her iki okuyucunun ortak kararıyla 18 hasta non-radyografik, 100 hasta radyografik olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların grafileri iki okuyucu tarafından sindezmozit, bambu gelişimi, kalça tutulumu açısından değerlendirilmiştir. ASAS kriterlerine göre mSASSS ve BASRI skorlaması yapılmıştır. Radyografik SpA olarak değerlendirilen 100 hastanın HLA tiplendirmesi yapılmıştır.

Hastaların sakroiliit, bambu, sindezmozit, mSASSS, BASRI skorları her iki okuyucu tarafından bireysel olarak değerlendirildikten sonra yeniden her iki okuyucunun ortak kararıyla sınıflandırılmıştır. Bilateral evre 4 sakroiliiti olan hastalar, sakroiliit evre 3 ve üzeri olanlar, sindezmozit, servikal ve lomber sindezmozit varlığı, bambu, servikal ve lomber bambu, servikal BASRI puanı 2 ve üzerinde olanlar / 3 ve üzerinde olanlar, lomber BASRI puanı 2 ve üzerinde olanlar /3 ve üzerinde olanlar, kalça BASRI 3 ve üzerinde olanlar her iki okuyucunun ortak değerlendirmesiyle sınıflandırılmıştır. mSASSS skorları her iki okuyucu tarafından ayrı olarak değerlendirilmiş ve mSASSS skoru %50'nin altında olanlar her iki okuyucunun ortak kararıyla belirlenmiştir. Dougados ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada skoru %50'nin altında olan hastalar evre 2 ve altı olarak sınıflandırılmış ve bu hastalar daha az radyografik hasarı olanlar olarak belirlenmiş (93). Bu nedenle bu çalışmada da mSASSS skoru için %50 kesim değeri olarak kabul edilmiştir.

VAS ve HAQ skoru bulunmayan 2 hasta mevcuttu. Tüm hastaların BASDAI ve BASFI skorları kaydedildi. Hastalar BASFI2 yani BASFI puanı 2 ve üzerinde olanlar, BASFI4 yani BASFI puanı 4 ve üzerinde olanlar, HAQ skoru 0.5 üzerinde olanlar HAQ0,5 olarak fonksiyonel açıdan sınıflandırılmıştır.



### **HLA Tiplendirmesi:**

Rutin muayenesi için başvuran hastalara, aynı vizit sırasında poliklinikte iken proje hakkında bilgi verilerek, katılıp katılmak istemediği sorulmuştur. Katılmaya gönüllü olup onam veren hastalardan rutin klinik vizitleri sırasında temel laboratuvar testleri için alınacak kanlarla birlikte HLA alt gruplarını belirlemek amacıyla EDTA'lı tüpe (mor CBC tüpü) 3-5 cc venöz kan örneği alınmıştır.

Alınan örnekler Temel Onkoloji ABD, Doku Tipleme Laboratuvarında -20 °C'de saklanmış olup biriktirilen örnekler toplu olarak SSO-PCR düşük çözünürlük yöntemi ile çalışılmıştır.

### **DNA İzolasyonu:**

Hastaların tedavi takipleri sırasında HLA tiplendirimi için hastalardan EDTA'lı tüpe 2 ml periferik kan alınmış ve test için kullanılmaya kadar -20 °C'de saklanmıştır.

Bu kan örneğinden 200 µl alınarak, DNA izolasyon kiti ile HLA tiplendirmesinde kullanılacak olan DNA elde edilmiştir. Hastalara ait DNA'lar HLA tiplendirimi yapılmaya kadar -20 °C'de saklanmıştır.

### **HLA Tiplendirimi:**

Sekans Spesifik Oligonükleotid Problema (SSOP) yöntemi ile HLA tiplendirimi (genotipleme) yapılmıştır. Bunun için Onkoloji Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarında bulunan Luminex cihazı kullanılmıştır. Düşük çözünürlüklü (iki basamaklı) tiplendirme yapılmış olup daha sonra hastalıkla ilişkili olduğu saptanan HLA allelleri için yüksek çözünürlüklü HLA tiplendirimi yapılması planlanmıştır.

### **SSOP-PCR Yöntemi:**

#### **PCR Aşaması:**

1. Her hastanın HLA- A, -B, -C, -DQ, -DR lokusları amplifiye edilir. Her lokus için mix hazırlanır. Her kuyuya 45 µl mix dağıtılır.
2. Her hastanın 5 µl DNA sı, her lokusu için ait olduğu kuyunun dibine bırakılır.
3. Her lokus için A sırasındaki bütün hastalara 45 µl A mixinden, B sırasındaki bütün hastalara 45 µl B mixinden, C sırasındaki bütün hastalara 45 µl C mixinden, DQ, DR sırasındaki bütün hastalara 45 µl DQ, DR mixinden 45 µl dağıtılır.
4. Thermal Cycler'a konularak PCR reaksiyonu başlatılır.

### **Hibridizasyon Aşaması:**

1. Isı bloğu 56 °C ye getirilir.
2. Her lokusa ait Beadler ısı bloğunda 7dk. ısıtılır. (A, B, C, DQ, DR)
3. Bu arada her hastanın her lokusuna 5 µl PCR ürününden konulur. (Tüplerin dibine)
4. Beadler ısı bloğundan alınır.
5. Sonikatöre konulur. 15 sn tutulur.
6. Daha sonra vortekste 15 sn vortekslenir.
7. A lokusunun beadleri A sırasına, B beadleri B sırasına vb. olacak şekilde 15 µl. dağıtılır.
8. Thermal Cycler' da 56 °C' de 10 dk inkübe edilir.
9. İnkübasyon sonrası Dilüsyon solüsyonu+ Streptovidin karışımından her kuyuya 170 µl. olacak şekilde hızlı bir şekilde dağıtılır.
10. Luminex cihazına konularak okumaları yapılır
11. Daha sonra MATCH IT programı kullanılarak HLA tiplendirmesi yapılır.

### **Kontrol Grubu:**

Çalışmada, kontrol grubunu oluşturmak üzere Onkoloji Hastanesi Doku tipleme laboratuvarı arşivi kullanılmıştır. 2010-2015 yılları arasında donör olarak başvurmuş sağlıklı 100 kişinin HLA tiplendirme test sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma sırasında alınan örneklerden HLA tiplendirilmesine ilişkin gruplama yapıldıktan sonra ekteki onam formunda belirtildiği gibi katılımcıların isteğine göre örneklerinin başka çalışmalarda kullanılmasına izin vermeyen hastaların materyalleri çalışma sonunda imha edilecektir. Başka çalışmalarda kullanılacak olan materyaller uygun şekilde saklanacaktır.

### **3.3. Araştırmanın Etik Yönü**

Bu çalışmada; aksiyel SpA/AS hastalarında sindezmozit ile ilişkili HLA allelleri incelenecektir. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/02-56 karar numaralı onay alınmış olup, hastalardan gönüllülük esasına göre çalışmaya katılacak hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### 3.4. Verilerin Analizi

Elde edilen hastalık ile hastaların demografik özellikleri SPSS 23.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Elde olunan veriler direkt olarak SPSS veri tabanına kaydedilmiştir. Analizler SPSS, R ve Orange programları kullanılarak yapılmıştır.

Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Student T Testi kullanılmıştır. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ki-Kare testinde saptanan istatistiksel olarak anlamlı olan veriler FDR (false discovery rate) (Benjamini Hochberg) kullanılarak düzeltilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilkins yöntemleriyle incelendi. Homojen dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Sindezmofit, bambu, kalça tutulumu ve spinal tutulumu etkili faktörler lojistik regresyon kullanılarak incelenmiştir. Bu değişkenlerin sindezmozofit, bambu, kalça tutulumu ve spinal tutulumla ilişkisinin incelenmesinde Orange programıyla karar ağacı modeli kullanılmıştır.

### 3.5. Araştırmanın Bütçesi

Araştırmanın (Ankilozan Spondilit Hastalarında, Ciddi Spinal Tutulum ile İlişkili Klinik, Demografik Özellikler ve HLA Allellerinin İncelenmesi) yapılabilmesi için gerekli laboratuvar olanakları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Doku Tipleme Laboratuvarı'ndan sağlanmıştır. Araştırmada kullanılan cihazlar, hazırlanan solüsyonların ve preparatların saklanmasında yararlanılan +4 °C buzdolabı, -20 °C ve -80 °C derin dondurucu, çalışmanın çeşitli aşamalarında kullanılan, hassas terazi, pH metre, distile su cihazı, otoklav, vorteks, otomatik pipet setleri, manyetik karıştırıcı, çalkalayıcı, santrifüj gibi gerekli cihazlar, hücre kültür çalışmaları için gerekli hücre kültürü odası, laminar hava kabini, CO<sub>2</sub>li etüv ve hücre kültürü malzemeler ve temel sarf malzemeler ana bilim dalımızın bünyesinde bulunmaktadır.

**Bütçenin karşılanması için Hacettepe Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi Kapsamlı Araştırma Desteğine başvurulmuştur. 2022/15 nolu toplantıda 09.09.2022 tarihinde 296.866,08 TL bütçe ile desteklenmesine, oy birliği ile karar verilmiştir. 295.891,43 TL harcama yapılmıştır.**

## 4. BULGULAR

### 4.1 Ankilozan Spondilit Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya AS tanısı olan 100 (%62 erkek) hasta alınmıştır. AS hastalarının çalışmaya alındıkları tarihte ortalama yaş  $49,4 \pm 9,4$  yıl, tanı yaşı ise  $32,4 \pm 9,7$  yıl idi. Hastaların ortalama semptom süresi  $21,1 \pm 9,0$  yıl olarak saptandı. Hastaların %22'inde artrit, %20'sinde entezit vardı. Ekstraartiküler bulgular hastaların %31'inde vardı. En sık üveit %22, psöriazis %8 idi (Tablo 4.1).

Hastaların %30'u hiç sigara içmemiş, %42'si sigara içiyor, %28'i ise içip bırakmıştı. Hastaların ortalama VKİ  $29,3 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> idi, %41'inin VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> yani obez olduğu saptandı. Hastalarda %36 ile hipertansiyon en sık görülen komorbidite olarak saptandı. Bunu %18 ile hiperlipidemi, %12 ile koroner arter hastalığı, %10 ile diyabet mellitus izlemekteydi (Tablo 4.1).

Hastaların çalışmaya alındıkları tarihteki hastalık aktivitesi ve fonksiyonel değerlendirmelerinde ortalama BASDAI skoru  $2,39 \pm 1,96$ , ortalama BASFI skoru  $2,38 \pm 2,24$ , ortalama HAQ skoru  $0,33 \pm 0,41$  olarak saptandı. ESH ortalama  $8,95 \pm 9,88$  mm/saat, CRP ortalama  $0,84 \pm 0,79$  mg/dl olarak saptandı.

Hastaların radyolojik skorları mSASSS ve BASRI skorları; 1.okuyucuya göre mSASSS ortalama  $17,7 \pm 23,1$ , BASRI toplam skoru ortalama  $6,85 \pm 3,28$  idi. 2.okuyucu için mSASSS ortalama  $22,4 \pm 23,6$ , BASRI toplam skoru ortalama  $7,40 \pm 3,04$  idi (Tablo 4.1)

AS hastalarının %20'si konvansiyonel sentetik DMARD, %80'i biyolojik DMARD kullanmaktaydı. Hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarının %55'inde SpA açısından pozitif aile öyküsü vardı.

**Tablo 4.1 Demografik ve Klinik Özellikler**

	AS (n:100)	Kontrol (n:100)
Cinsiyet, Erkek n(%)	62 (%62)	53 (%53)
Yaş, ort ± SS (yıl)	49,4 ±9,4	45,9 ±14,4
Tanı yaşı, ort ± SS (yıl)	32,4 ± 9,7	
Semptom süresi, ort ± SS (yıl)	21,1 ± 9,0	
VKİ, ort kg/m <sup>2</sup> ± SS	29,3 ± 5,4	
Sigara, n (%)	Hiç içmemiş	30 (%30)
	İçip bırakmış	28 (%28)
	Aktif içiyor	42 (%42)
Kullanılan ilaçlar	ksDMARD	20 (%20)
	bDMARD	80 (%80)
Aile Öyküsü, n (%)	55 (%55)	
Herhangi bir ekstra-artiküler tutulum n(%)	31 (%31)	
Psöriazis n (%)	8 (%8)	
Entezit n (%)	20 (%20)	
Daktilit n (%)	3 (%3)	
Üveit n (%)	22 (%22)	
İBH n (%)	4 (%4)	
Periferik Artrit, n (%)	22 (%22)	
Komorbiditeler, n (%)	HT	36 (%36)
	DM	10 (%10)
	KAH	12 (%12)
	Hiperlipidemi	18 (%18)
	KOAH	2 (%2)
	Astım	8 (%8)
	Hipotiroidi	9 (%9)
	Hipertiroidi	1 (%1)
BASDAI ort ± SS (0-10)	2,39 ± 1,96	
BASFI ort ± SS (0-10)	2,38 ± 2,24	

HAQ ort $\pm$ SS(0-3)		0,33 $\pm$ 0,41
mSASSS ort $\pm$ SS (0-72)	1. Okuyucu	17,7 $\pm$ 23,1
	2. Okuyucu	22,4 $\pm$ 23,6
Toplam BASRI ort $\pm$ SS (0-12)	1. Okuyucu	6,85 $\pm$ 3,28
	2. Okuyucu	7,40 $\pm$ 3,04
ESH, mm/sa ort $\pm$ SS		8,95 $\pm$ 9,88
CRP, mg/dl ort $\pm$ SS		0,84 $\pm$ 0,79

*n*: sayı, AS: Ankilozan spondilit, Ort:Ortalama, SS: standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, ksDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, bDMARD: Biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH:Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi, mSASSS: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru, BASRI: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C- Reaktif Protein

## 4.2 Sağlıklı Türk Popülasyonuyla Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA Allel Sıklıkları

AS hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en sık saptanan HLA allelleri HLA-B\*27 (%72 vs. %8), HLA-A\*02 (%57 vs. %28), HLA-C\*02 (%55 vs. %9) idi. Sağlıklı kontrollerde ise AS hastalarına kıyasla HLA-B\*35 (%42 vs. %19) ve HLA-C\*04 (%42 vs. %18) allellerinin sıklığı istatistiksel anlamlı olarak artmıştı.

### 4.2.1 Sağlıklı Türk Popülasyonuyla Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA-A Allel Sıklıkları

Sağlıklı Türk popülasyonunda ve AS hastalarında HLA-A\*01, \*02, \*03, \*11, \*13, \*23, \*24, \*26, \*29, \*30, \*31, \*32, \*33, \*34, \*66, \*68, \*69 olmak üzere toplam 17 allel tespit edilmiştir. AS hastalarında %57 ile en sık saptanan HLA-A alleli HLA-A\*02' dir ( $p < 0,001$ ,  $p$  düzeltilmiş  $< 0,001$ ). Sağlıklı Türk toplumuyla karşılaştırıldığında hastalık riskini 3,4 kat artırdığı görülmektedir. HLA-A\*02 allelini, HLA-A\*24 %20 sıklıkla takip etmektedir. Ancak sağlıklı toplumla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,185$ ,  $p$  düzeltilmiş:  $0,513$ ). Diğer alleller ise AS hastalarında HLA-A\* 01 %8, HLA-A\*03 %18, HLA-A\*11 %14, HLA-A\*23 %10, HLA-A\*24 %20, HLA-A\*26 %12, HLA-A\*29 %3, HLA-A\*30 %3, HLA-A\*31 %8, HLA-A\*32 %8, HLA-A\*33 %4, HLA-A\*66 %2, HLA-A\*68 %12 olarak saptandı. Ancak hiçbirinde sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında AS

gelişme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). HLA-A\*13, HLA-A\*34 ve HLA-A\*69 AS hastalarında saptanmadı. HLA-A\*02 %28, HLA-A\*24 %28, HLA-A\*11 %24, HLA-A\*03 %25, HLA-A\*01 %22 allelleri sağlıklı toplumda en sık görülen HLA-A allelleri idi (Tablo 4.2).

#### **4.2.2 Sağlıklı Türk Popülasyonu ile Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA-B Allel Sıklıkları**

HLA-B allellerinden HLA-B\*07, \*08, \*13, \*14, \*15, \*18, \*27, \*35, \*37, \*38, \*39, \*40, \*41, \*44, \*47, \*49, \*50, \*51, \*52, \*53, \*55, \*56, \*57, \*58, \*73 olmak üzere toplam 25 tane allel tespit edilmiştir. HLA-B\*27 AS hastalarında %72, sağlıklı Türk popülasyonunda %8 oranında pozitif saptandı ve AS hastalık riskini 29,5 kat artırdığı görüldü (OR:29,57, %95 CI:12,71- 68,78,  $p$  düzeltilmiş:  $<0,0001$ ). HLA-B\*35 ve HLA-B\*51 %19 ile AS hastalarında diğer sık görülen HLA-B allelleridir. HLA-B\*35 sağlıklı popülasyonunda %42 oranında pozitif saptandı ve sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında AS hastalarında 0,32 kat daha az sıklıkla görülmektedir (OR:0,32, %95 CI: 0,17-0,61,  $p$  düzeltilmiş: 0,006). HLA-B\*07 %4, HLA-B\*08 %3, HLA-B\*13 %6, HLA-B\*14 %3, HLA-B\*15 %7, HLA-B\*18 %4, HLA-B\*37 %1, HLA-B\*38 %6, HLA-B\*39 %1, HLA-B\*40 %4, HLA-B\*41 %4, HLA-B\*44 %6, HLA-B\*47 %1, HLA-B\*49 %11, HLA-B\*50 %3, HLA-B\*52 %4, HLA-B\*53 %1, HLA-B\*55 %10, HLA-B\*57 %3, HLA-B\*58 ve HLA-B\*73 %1 AS hastasında pozitif saptandı. HLA-B\*56 AS hastalarında saptanmadı. Sağlıklı kontrollerde HLA-B\*35 %42, HLA-B\*51 %28, HLA-B\*15 %12, HLA-B\*08 %11, HLA-B\*44 %11, HLA-B\*52 %10 en sık görülen HLA-B allelleri idi. HLA-B\*39, HLA-B\*47, HLA-B\*53 ve HLA-B\*73 sağlıklı kontrollerde saptanmadı (Tablo 4.3).

#### **4.2.3 Sağlıklı Türk Popülasyonu ile Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA-C Allel Sıklıkları**

Sağlıklı Türk popülasyonunda ve AS hastalarında HLA-C\*01, \*02, \*03, \*04, \*05, \*06, \*07, \*08, \*12, \*14, \*15, \*16, \*17 olmak üzere 13 allel saptandı. HLA-C\*02 AS hastalarında en sık görülen HLA-C alleli olarak saptandı, AS hastalarında %55, sağlıklı kontrollerde %9 oranında pozitif idi. Sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında AS hastalarında hastalık gelişme riskini 12,3 kat artırdığı görüldü (OR:12,36 %95 CI:5,61- 27,23,  $p$  düzeltilmiş:  $<0,001$ ). HLA-C\*04 sağlıklı popülasyonda %42, AS hastalarında %18 pozitif saptandı. AS hastaları ve sağlıklı

kontroller karşılaştırıldığında AS hastalarında 0,30 kat daha az sıklıkla görülmektedir (OR:0,30 %95 CI:0,16- 0,58, p düzeltilmiş: 0,003). Sağlıklı kontrollerde en sık görülen HLA-C\*07 idi. Sağlıklı kontrollerde %43, AS hastalarında %27 pozitif saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p düzeltilmiş:0,184). HLA-C\*01 %14, HLA-C\*03 %10, HLA-C\*05 %6, HLA-C\*06 %13, HLA-C\*07 %27, HLA-C\*08 %6, HLA-C\*12 %16, HLA-C\*14 %6, HLA-C\*15 %11, HLA-C\*16 %8, HLA-C\*17 %2 AS hastasında pozitif saptandı. Ancak hiçbirinde AS gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

#### **4.2.4 Sağlıklı Türk Popülasyonu ile Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA-DRB1 Allel Sıklıkları**

HLA-DRB1\*01, \*03, \*04, \*07, \*08, \*09, \*10, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16 olmak üzere toplamda 13 tane HLA-DRB1 alleli AS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde tespit edildi. AS hastalarında en sık görülen HLA-DRB1 allelleri HLA-DRB1\*04 (%35) ve HLA-DRB1\*11 (%34) idi. HLA-DRB1\*01 %13, HLA-DRB1\*03 %13, HLA-DRB1\*04 %35, HLA-DRB1\*07 %15, HLA-DRB1\*08 %6, HLA-DRB1\*09 %1, HLA-DRB1\*10 %4, HLA-DRB1\*12 %3, HLA-DRB1\*13 %17, HLA-DRB1\*14 %12, HLA-DRB1\*15 %12, HLA-DRB1\*16 %14 AS hastasında pozitif saptandı. Sağlıklı kontrollerde HLA-DRB1\*11 %36, HLA-DRB1\*13 %29, HLA-DRB1\*04 %22, HLA-DRB1\*01 %20, HLA-DRB1\*07 %19 pozitif saptandı, bu alleller sağlıklı kontrollerde en sık görülen HLA-DRB1 allelleri idi. Ancak AS gelişme riskini artıran istatistiksel olarak anlamlı HLA-DRB1 alleli saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

#### **4.2.5 Sağlıklı Türk Popülasyonu ile Karşılaştırıldığında AS Hastalarında HLA-DQB1 Allel Sıklıkları**

AS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde HLA-DQB1\*02, \*03, \*04, \*05, \*06 olmak üzere 5 allel tespit edildi. AS hastalarında en sık görülen HLA-DQB1\*03 %72 pozitif saptandı, sağlıklı Türk popülasyonunda bu allel %62 pozitif idi, AS gelişme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p düzeltilmiş:0,513). AS hastalarında HLA-DQB1\*02 %24, HLA-DQB1\*04 %1, HLA-DQB1\*05 %39, HLA-DQB1\*06 %23 pozitif idi. Sağlıklı kontrollerde HLA-DQB1\*02 %29, HLA-DQB1\*04 %5, HLA-DQB1\*05 %37, HLA-DQB1\*06 %34 pozitif saptandı. AS



hastalık gelişme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı HLA-DQB1 alleli saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.2 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-A sıklıkları**

HLA-A*	AS n (%)	Kontrol n (%)	p değeri	p değeri (düzeltilmiş)	OR (%95 CI)
01	8 (%8)	22 (%22)	0,006	0,068	
<b>02</b>	<b>57 (%57)</b>	<b>28 (%28)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,41 (1,89-6,15)</b>
<b>02 Homozigot</b>	<b>16 (%16)</b>	<b>4 (%4)</b>	<b>0,005</b>		<b>4,57 (1,47-14,21)</b>
03	18 (%18)	25 (%25)	0,228	0,513	
11	14 (%14)	24 (%24)	0,071	0,435	
13	0 (%0)	1 (%1)	1,000	0,513	
23	10 (%10)	6 (%6)	0,297	0,513	
24	20 (%20)	28 (%28)	0,185	0,513	
26	12 (%12)	12 (%12)	1,000	1,000	
29	3 (%3)	4 (%4)	1,000	0,867	
30	3 (%3)	7 (%7)	0,194	0,513	
31	8 (%8)	4 (%4)	0,234	0,513	
32	8 (%8)	8 (%8)	1,000	1,000	
33	4 (%4)	8 (%8)	0,234	0,513	
34	0 (%0)	1 (%1)	1,000	0,513	
66	2 (%2)	2 (%2)	1,000	1,000	
68	12 (%12)	6 (%6)	0,138	0,513	
69	0 (%0)	1 (%1)	1,000	0,513	

*p* değerleri Benjamini Hochberg'e göre düzeltilmiştir.  $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. *n*: sayı, %95 CI: güven aralığı, OR: Odd's Ratio

**Tablo 4.3 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-B sıklıkları**

HLA-B*	AS n (%)	Kontrol n (%)	p değeri	p değeri (düzeltilmiş)	OR (%95 CI)
07	4 (%4)	9 (%9)	0,152	0,513	
08	3 (%3)	11 (%11)	0,027	0,242	
13	6 (%6)	6 (%6)	1,000	1,000	
14	3 (%3)	7 (%7)	0,194	0,513	
15	7 (%7)	12 (%12)	0,228	0,513	
18	4 (%4)	7 (%7)	0,352	0,535	
<b>27</b>	<b>72 (%72)</b>	<b>8 (%8)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>29,57 (12,71-68,78)</b>
<b>35</b>	<b>19 (%19)</b>	<b>42 (%42)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,32 (0,17-0,61)</b>
37	1 (%1)	2 (%2)	1,000	0,758	
38	6 (%6)	6 (%6)	1,000	1,000	
39	1 (%1)	0 (%0)	1,000	0,513	
40	4 (%4)	4 (%4)	1,000	1,000	
41	4 (%4)	3 (%3)	1,000	0,867	
44	6 (%6)	11 (%11)	0,205	0,513	
47	1 (%1)	0 (%0)	1,000	0,513	

HLA-B*	AS n (%)	Kontrol n (%)	p değeri	p değeri (düzeltilmiş)	OR (%95 CI)
49	11(%11)	6 (%6)	0,205	0,513	
50	3 (%3)	8 (%8)	0,121	0,513	
51	19 (%19)	28 (%28)	0,133	0,513	
52	4 (%4)	10 (%10)	0,096	0,473	
53	1(%1)	0 (%0)	1,000	0,513	
55	10 (%10)	5 (%5)	0,179	0,513	
56	0 (%0)	1 (%1)	1,000	0,513	
57	3 (%3)	4 (%4)	1,000	0,867	
58	1 (%1)	3 (%3)	0,621	0,513	
73	1 (%1)	0 (%0)	1,000	0,513	

*p değerleri Benjamini Hochberg'e göre düzeltilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. n: sayı, %95 CI: güven aralığı, OR: Odd's Ratio*

**Tablo 4.4 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-C sıklıkları**

HLA-C*	AS n (%)	Kontrol n (%)	p değeri	p değeri (düzeltilmiş)	OR (%95 CI)
01	14 (%14)	6 (%6)	0,059	0,393	
<b>02</b>	<b>55 (%55)</b>	<b>9 (%9)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>12,36 (5,61-27,23)</b>
03	10 (%10)	7 (%7)	0,447	0,633	
<b>04</b>	<b>18 (%18)</b>	<b>42 (%42)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,30 (0,16-0,58)</b>
05	6 (%6)	2 (%2)	0,279	0,513	
06	13 (%13)	18 (%18)	0,329	0,521	
07	27 (%27)	43 (%43)	0,018	0,184	
08	6 (%6)	8 (%8)	0,579	0,769	
12	16 (%16)	22 (%22)	0,279	0,513	
14	6 (%6)	9 (%9)	0,421	0,617	
15	11 (%11)	8 (%8)	0,469	0,646	
16	8 (%8)	14 (%14)	0,175	0,513	
17	2 (%2)	2 (%2)	1,000	1,000	

*p değerleri Benjamini Hochberg'e göre düzeltilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. n: sayı, %95 CI: güven aralığı, OR: Odd's Ratio*

**Tablo 4.5 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-DRB1 sıklıkları**

HLA-DRB1*	AS n (%)	Kontrol n (%)	p değeri	p değeri (düzeltilmiş)
01	13 (%13)	20 (%20)	0,182	0,513
03	13 (%13)	14 (%14)	0,836	0,984
04	35 (%35)	22 (%22)	0,042	0,319
07	15 (%15)	19 (%19)	0,451	0,633
08	6 (%6)	6 (%6)	1,000	1,000
09	1 (%1)	1 (%1)	1,000	1,000
10	4 (%4)	4 (%4)	1,000	1,000
11	34 (%34)	36 (%36)	0,767	0,922
12	3 (%3)	2 (%2)	1,000	0,848
13	17 (%17)	29 (%29)	0,044	0,319
14	12 (%12)	8 (%8)	0,346	0,535
15	12 (%12)	12 (%12)	1,000	1,000
16	14 (%14)	9 (%9)	0,268	0,513

*p değerleri Benjamini Hochberg'e göre düzeltilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. n: sayı, %95 CI: güven aralığı, OR: Odd's Ratio*

**Tablo 4.6 AS hastalarında ve sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-DQB1 sıklıkları**

HLA-DQB1*	AS n (%)	Kontrol n (%)	p değeri	p değeri (düzeltilmiş)
02	24 (%24)	29 (%29)	0,423	0,617
03	72 (%72)	62 (%62)	0,133	0,513
04	1 (%1)	5 (%5)	0,212	0,473
05	39 (%39)	37 (%37)	0,771	0,922
06	23 (%23)	34 (%34)	0,085	0,473

*p değerleri Benjamini Hochberg'e göre düzeltilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. n: sayı, %95 CI: güven aralığı, OR: Odd's Ratio*

### 4.3 AS Hastalarında Sık Görülen HLA Allellerinin Radyolojik ve Fonksiyonel Durumla İlişkisi

HLA-A\*02 pozitif hastaların 39 (%68,4)'unda sindezmozit, 9 (%15,8)'unda bambu omurga, 22 (%38,6)'sinde servikal BASRI puanı  $\geq 3$  ve 20 (%35,1)'sinde lomber BASRI puanı  $\geq 3$  ve hastaların 23 (%40,4) 'ünde bilateral evre 4 sakroiliit vardı. ( $p:0,490$ ). Radyolojik şiddeti gösteren bu belirteçlerin hiçbirinin HLA-A\*02 pozitifliğiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.7).

HLA-A\*02 homozigot 16 hastanın 14'ünde (%87,5), HLA-A\*02 homozigot olmayan 84 hastanın 51'inde (%60,7) sindezmozit vardı. HLA-A\*02 homozigot olması ile sindezmozit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı

(OR:4,53 %95 CI: 0,97- 21,23, p:0,040). HLA-A\*02 homozigot 16 hastanın 2'sinde (%12,5), homozigot olmayan 16 hastada (%19) bambu saptandı. Homozigot olan 5 (%31,3), homozigot olmayan 33 (%39,3) hastada lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde saptandı. Homozigot 8 (%50), homozigot olmayan 31 (%36,9) hastada servikal BASRI puanı 3 ve üzerinde saptandı. HLA-A\*02 homozigot 2 (%12,5), homozigot olmayan 3 (%3,6) hastada kalça BASRI puanı 3 ve üzerindeydi. Homozigot olan 7 (%43,8), homozigot olmayan 31 (%36,9) hastanın bilateral evre 4 sakroiliiti vardı. Sindezmozit hariç radyolojik şiddeti gösteren bu belirteçlerin hiçbirinin HLA-A\*02 homozigot olmasıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

HLA-B\*27 pozitif sindezmoziti olan 48 (%66,7), bambu saptanan 15 (%20,8), servikal BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 29 (%40,3), lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 31 (%43,1), kalça BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 5 (%6,9) ve bilateral evre 4 sakroiliiti olan 32 (%44,4) hasta vardı. HLA-B\*27 pozitif olan hastalarda bilateral evre 4 sakroiliitin varlığı istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (OR:2,93, %95 CI:1,06-8,1, p:0,033). Ancak radyolojik şiddeti gösteren diğer parametrelerle HLA-B\*27 pozitif olmasının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

HLA-B\*35 pozitif sindezmozit saptanan 10 (%52,6), bambu gelişen 3 (%15,8), servikal BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 6 (%31,6), lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 5 (%26,3), kalça BASRI 3 puan ve üzeri olan 2 (%10,5), bilateral evre 4 sakroiliiti olan 5 (%26,3) hasta vardı. Radyolojik şiddeti gösteren bu parametrelerle HLA-B\*35 pozitif olmasının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

HLA-C\*02 pozitif sindezmozit saptanan 36 (%65,5), bambu gelişmiş 12 (%21,8), servikal BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 21 (%38,2), lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 23 (%41,8), kalça BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 3 (%5,5), bilateral evre 4 sakroiliiti olan 25 (%45,5) hasta vardı. Bu belirteçlerle HLA-C\*02 pozitif olmasının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

HLA-C\*04 pozitif sindezmozit saptanan 10 (%55,6), bambu gelişmiş 4 (%22,2), servikal BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 6 (%33,3), lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 6 (%33,3), kalça BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 1 (%5,6), bilateral

evre 4 sakroiliiti olan 5 (%27,8) hasta vardı. Bu belirteçlerle HLA-C\*04 pozitif olmasının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

HLA-DRB1\*04 pozitif sindezmofiti olan 20 (%57,1), servikal BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 10 (%28,6), lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde olan 11 (%31,4) hasta vardı. Kalça BASRI puanı 3 ve üzerinde olan hasta yoktu. HLA-DRB1\*04 pozitif olup bambu gelişen 2 (%5,7) hasta varken HLA-DRB1\*04 negatif olan 16 (%25) hastada bambu geliştiği saptandı. HLA-DRB1\*04 pozitif olan hastalarda bambu omurga istatistiksel anlamlı olarak 0,19 kat daha azdı (OR:0,19, %95 CI:0,40-0,86,  $p:0,019$ ). HLA-DRB1\*04 pozitif olan 8 (%22,9) hastada bilateral evre 4 sakroiliit varken HLA-DRB1\*04 negatif 30 (%46) hastada bilateral evre 4 sakroiliit saptandı. HLA-DRB1\*04 pozitif hastalarda bilateral evre 4 sakroiliit istatistiksel anlamlı olarak 0,35 kat daha azdı (OR:0,35 %95CI:0,14-0,87,  $p:0,022$ ) (Tablo 4.7).

#### **4.4. AS Hastalarında Sık Görülen HLA Allellerinin Fonksiyonel Durumla İlişkisi**

AS hastalarının 24'ünde (%24) BASFI skoru 4 ve üzerinde saptandı. AS hastaların en sık görülen alleller ile (HLA-A\*02, HLA-B\*27, HLA-C\*02, HLA-DRB1\*04) fonksiyonel şiddeti gösteren belirteçlerden biri olan BASFI4 skoruyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

AS hastalarının 24'ünde (%24) HAQ skoru 0.5 ve üzerinde saptandı. AS hastalarında en sık görülen alleller ile (HLA-A\*02, HLA-B\*27, HLA-DRB1\*04) fonksiyonel şiddeti gösteren belirteçlerden biri olan HAQ skoruyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ). HLA-C\*02 pozitif hastalarda negatiflere kıyasla HAQ skoru 0.5 ve üzerinde olanlar istatistiksel olarak daha azdı (%16,7 vs. %34,9,  $p:0,039$ , OR:0,37, %95 CI: 0,14-0,97) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Sık görülen HLA allelleri ve radyolojik ve fonksiyonel durumla ilişkisi

HLA Allelleri	Sindezmofit n(%) p OR (%95 CI)	Bambu n(%) p OR (%95 CI)	BASRI-lomber 3 puan ve üzeri n(%) p OR (%95 CI)	BASRI-servikal 3 puan ve üzeri n(%) p OR (%95 CI)	BASRI-kalça 3 puan ve üzeri n(%) p OR (%95 CI)	Bilateral evre 4 sakroiliit n(%) p OR (%95 CI)	BASFI4 n(%) p OR (%95 CI)	HAQ0.5 n(%) p OR (%95 CI)
<b>A*02</b> <b>Pozitif(57)</b> <b>Negatif(43)</b>	39 (%68,4) 26 (%60,5) p:0,409 OR:1,42 (0,62-3,24)	9 (%15,8) 9 (%20,9) p:0,508 OR:0,71 (0,25-1,97)	20 (%35,1) 18 (%41,9) p:0,490 OR:0,75 (0,33-1,69)	22 (%38,6) 17 (%39,5) p:0,924 OR:0,96 (0,43-2,16)	3 (%5,3) 2 (%4,7) p:1,000 OR:1,14 (0,18-7,13)	23 (%40,4) 15 (34,9) p:0,577 OR:1,26 (0,56-2,87)	11 (%19,3) 13 (%30,2) p:0,205 OR:0,55 (0,22-1,39)	12 (%21,4) 12 (%29,3) p:0,377 OR:0,66 (0,26-1,67)
<b>A*02 Homozigot</b> <b>Pozitif(16)</b> <b>Negatif(84)</b>	<b>14 (%87,5)</b> <b>51 (%60,7)</b> p: <b>0,040</b> OR: <b>4,53 (0,97-21,23)</b>	2 (%12,5) 16 (%19) p:0,730 OR:0,61 (0,12-2,95)	5 (%31,3) 33 (%39,3) p:0,544 OR:0,70 (0,22-2,21)	8 (%50) 31 (%36,9) p:0,325 OR:1,71 (0,58-5,01)	2 (%12,5) 3 (%3,6) p:0,180 OR:3,86 (0,59-25,20)	7 (%43,8) 31 (36,9) p:0,605 OR:1,33 (0,45-3,93)	3 (%18,8) 21 (%25) p:0,592 OR:0,69 (0,18-2,67)	6 (%40) 18 (%22) p:0,191 OR:2,37 (0,74-7,54)
<b>B*27</b> <b>Pozitif(72)</b> <b>Negatif(28)</b>	48 (%66,7) 17 (%60,7) p:0,575 OR:1,29 (0,52-3,19)	15 (%20,8) 3 (%10,7) p:0,237 OR:2,19 (0,58-8,26)	31 (%43,1) 7 (%25) p:0,095 OR:2,27 (0,86-6,01)	29 (%40,3) 10 (%35,7) p:0,674 OR:1,21 (0,49-3,00)	5 (%6,9) 0 p:0,318 OR:0,70 (0,62-0,80)	<b>32 (%44,4)</b> <b>6 (%21,4)</b> p: <b>0,033</b> OR: <b>2,93 (1,06-8,1)</b>	14 (%19,4) 10 (%35,7) p:0,087 OR:0,43 (0,16-1,14)	15 (%21,1) 9 (%34,6) p:0,173 OR:0,51 (0,19-1,36)
<b>B*35</b> <b>Pozitif(19)</b> <b>Negatif(81)</b>	10 (%52,6) 55 (%67,9) p:0,209 OR:0,52 (0,19-1,45)	3 (%15,8) 15 (%18,5) p:1,000 OR:0,82 (0,21-3,2)	5 (%26,3) 33 (%40,7) p:0,244 OR:0,52 (0,17-1,58)	6 (%31,6) 33 (%40,7) p:0,461 OR:0,67 (0,23-1,95)	2 (%10,5) 3 (%3,7) p:0,240 OR:3,06 (0,47-19,74)	5 (%26,3) 33 (%40,7) p:0,244 OR:0,52 (0,17-1,58)	4 (%21,1) 20 (%24,7) p:1,000 OR:0,81 (0,24-2,74)	5 (%27,8) 19 (%24,1) p:0,766 OR:1,21 (0,38-3,85)

Tablo 4.7 Sık görülen HLA allelleri ve radyolojik ve fonksiyonel durumla ilişkisi- devam

HLA Allelleri	Sindezmofit n(%) p OR (%95 CI)	Bambu n(%) p OR (%95 CI)	BASRI-lomber 3 puan ve üzeri n(%) p OR (%95 CI)	BASRI-servikal 3 puan ve üzeri n(%) p OR (%95 CI)	BASRI-kalça 3 puan ve üzeri n(%) p OR (%95 CI)	Bilateral evre 4 sakroilit n(%) p OR (%95 CI)	BASF14 n(%) p OR (%95 CI)	HAQ0.5 n(%) p OR (%95 CI)
<b>C*02</b> <b>Pozitif(55)</b> <b>Negatif(45)</b>	36 (%65,5) 29 (%64,4) <i>p:0,916</i> <i>OR:1,04 (0,46-2,39)</i>	12 (%21,8) 6 (%13,3) <i>p:0,272</i> <i>OR:1,81 (0,62-5,30)</i>	23(%41,8) 15 (%33,3) <i>p:0,384</i> <i>OR:1,44 (0,63-3,26)</i>	21(%38,2) 18 (%40) <i>p:0,853</i> <i>OR:0,93 (0,41-2,08)</i>	3 (%5,5) 2 (%4,4) <i>p:1,000</i> <i>OR:1,24 (0,20-7,76)</i>	25 (%45,5) 13 (%28,9) <i>p:0,90</i> <i>OR:2,05 (0,89- 4,73)</i>	11(%20) 13 (%13) <i>p:0,300</i> <i>OR:0,61 (0,24-1,55)</i>	<b>9 (%16,7)</b> <b>15 (%34,9)</b> <i>p:0,039</i> <i>OR:0,37 (0,14-0,97)</i>
<b>C*04</b> <b>Pozitif(18)</b> <b>Negatif(82)</b>	10 (%55,6) 55 (%67,1) <i>p:0,354</i> <i>OR:0,61 (0,22-1,73)</i>	4 (%22,2) 14 (%17,1) <i>p:0,735</i> <i>OR:1,39 (0,40-4,85)</i>	6 (%33,3) 32 (%39) <i>p:0,652</i> <i>OR:0,78 (0,27-2,29)</i>	6 (%33,3) 33 (%40,2) <i>p:0,586</i> <i>OR:0,74 (0,25-2,17)</i>	1 (%5,6) 4 (%4,9) <i>p:1,000</i> <i>OR:1,15 (0,12-10,92)</i>	5 (%27,8) 33 (40,2) <i>p:0,324</i> <i>OR:0,57 (0,19-1,75)</i>	6 (%33,3) 18 (%22) <i>p:0,363</i> <i>OR:1,78 (0,58-5,4)</i>	4 (%23,5) 20 (%25) <i>p:1,000</i> <i>OR:0,92 (0,27-3,16)</i>
<b>DRB1*04</b> <b>Pozitif(35)</b> <b>Negatif(65)</b>	20 (%57,1) 45 (%69,2) <i>p:0,227</i> <i>OR:0,59 (0,25-1,39)</i>	<b>2 (%5,7)</b> <b>16 (%24,6)</b> <i>p:0,019</i> <i>OR:0,19 (0,40-0,86)</i>	11 (%31,4) 27 (%41,5) <i>p:0,320</i> <i>OR:0,64 (0,27-1,54)</i>	10 (%28,6) 29 (%44,6) <i>p:0,117</i> <i>OR:0,50 (0,21- 1,20)</i>	0 5 (%7,7) <i>p:0,159</i> <i>OR:0,63 (0,54-0,74)</i>	<b>8 (%22,9)</b> <b>30 (%46,2)</b> <i>p:0,022</i> <i>OR:0,35 (0,14- 0,87)</i>	8 (%22,9) 16 (%24,6) <i>p:0,844</i> <i>OR:0,91 (0,34-2,39)</i>	8 (%23,5) 16 (%25,4) <i>p:0,839</i> <i>OR:0,90 (0,34-2,39)</i>

*n*:sayı, *OR*: Odd's Ratio, %95 *CI*: güven aralığı, *BASRI*: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, *BASF1*: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, *HAQ*: Sağlık Değerlendirme Anketi, *BASF14*: *BASF1* skoru 4 puan ve üzeri, *HAQ0.5*: *HAQ* skoru 0.5 puan ve üzeri. *p*<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.5 Lojistik Regresyon ile Sindezmoft ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Cinsiyet, tanı yaşı, sigara, vücut kitle indeksi, herhangi bir ekstraartiküler tutulum, artrit, aile öyküsü, HLA-A\*02 homozigot, HLA-B\*27, HLA-C\*02, HLA-B\*35, HLA-C\*04 allelleri faktör olarak değerlendirmeye alındı. Tanı yaşı ROC analizi yapılarak sınıflandırıldı. Youden indeksine göre (duyarlılık+ seçicilik-1) kesim noktası 28,5 olarak belirlendi. Hastalar tanı yaşı  $\leq 28$  altındakiler ve  $\geq 29$  üzerindeki olarak iki gruba ayrıldı. Sigara durumu hiç içmemişler ile içip bırakanlar ve aktif içiciler olmak üzere iki gruba ayrıldı. VKİ  $< 30 \text{ kg/m}^2$  ve  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  yani obez olmak üzere iki gruba ayrıldı. Herhangi bir ekstraartiküler tutulum üveit, psöriazis, İBH olarak kabul edildi.

Erkek cinsiyet (OR:3,32, %95 CI:1,26-8,75, p:0,015), herhangi bir ekstraartiküler tutulum varlığı (OR:3,36, %95 CI:1,15-7,36, p:0,026) lojistik regresyonda sindezmoftle ilişkili bağımsız faktörlerdi (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8 Sindezmoftle ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi**

		p değeri	OR	%95 CI
Sindezmoft	Cinsiyet (Erkek)	0,015	3,32	1,26-8,75
	Tanı yaşı $\geq 28$	0,045	2,70	1,02- 7,11
	Herhangi bir ekstraartiküler tutulum	0,026	3,36	1,15- 7,36
	HLA-A*02 Homozigot	0,052	4,85	0,99- 23,88
	Model anlamlılığı: 0,001 Nagelkerke R2 test: 0,250			
<i>OR: Odd's Ratio, %95 CI: güven aralığı</i>				
<i>Tanı yaşı<math>\geq 28</math>: Tanı yaşının 28 altında olması</i>				



#### 4.6 Sindezmoft ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi

Başta tek değişkenli analizde anlamlı saptanan cinsiyet, tanı yaşı28, herhangi bir ekstraartiküler tutulum, HLA-A\*02 homozigot olmak üzere, artrit, aile öyküsü, VKİ grubu, HLA-B\*27, HLA-B\*35, HLA-C\*02, HLA-C\*04 allellerinin varlığı ve sindezmoft ilişkisi incelendi (Grafik 4.1).

İlk modelde sindezmofti olan 65 hasta vardı. Erkek hastaların %74,2'sinde (46/62) sindezmoft vardı. Bunlardan herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olan 20 hastanın 18'inde (%90'ında) sindezmoft vardı. Bu hastaların tanı yaşı 29 ve üzerinde olanların hepsinde (11/11) sindezmoft vardı. Herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olmayan hastaların ise %66,7'sinde (28/42) sindezmoft vardı. Herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olmayan erkek hastalar karar modeline göre HLA-A\*02 homozigot olmasına göre sınıflandırıldı. HLA-A\*02 homozigot hastaların %88,9'unda (8/9) sindezmoft vardı. HLA-A\*02 homozigot olmayan hastalar tanı yaşına göre sınıflandırıldığında tanı yaşı 29 ve üzerinde olanların %68,4'ünde (13/19), tanı yaşı 28 ve altında olanların ise %50'sinde (7/14) sindezmoft vardı. Tanı yaşı 29 ve üzerinde olanlar aile öyküsüne göre sınıflandırıldığında aile öyküsü olan 5 hastanın hepsinde sindezmoft vardı. Tanı yaşı 28 ve altında olanlar HLA-C\*02 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-C\*02 pozitif olanların %55,6'sında (5/9), HLA-C\*02 negatif olanların %40'ında (2/5) sindezmoft vardı (Grafik 4.1). Burada HLA-C\*02 pozitif ve negatif olan her iki grupta da sindezmoft saptandığından HLA-C\*02 durumunun sindezmoft ile tek başına bir ilişkisi olmadığı düşünülmektedir.

Kadın hastaların (38 hasta) 19'unda yani %50'sinde sindezmoft vardı. Bu hastalar tanı yaşına göre gruplandırıldığında tanı yaşı 29 ve üzerinde olan 26 hastanın 16'sında (%61,5'inde) sindezmoft vardı (Grafik 4.1). Tanı yaşı 28 ve altında olan hastaların ise yalnızca %25'inde (3/12) sindezmoft olduğu görüldü. Bu hastalar vücut kitle indeksine göre değerlendirildi. Bu grupta obez olmayan hastaların hiçbirinde sindezmoft yoktu. Obez olan 5 hastanın 3'ünde (%60) sindezmoft vardı.

28 yaşından sonra tanı alan kadın hastalar ise HLA-C\*04 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-C\*04 negatif olanların %64,7'sinde (11/17), pozitif olanların ise %55,6'sında (5/9) sindezmoft saptandı. HLA-C\*04 negatif olan hastalar HLA-B\*27 durumuna göre sınıflandırıldığında negatif olanların %40'ında (2/5), pozitif

olanlarında %75'inde (9/12) sindezmoftit olduğu görüldü. Bu karar ağacı modelinin eğri altında kalan alanı (AUC) 0,53, sınıflandırma yüzdesi (F1) %55, spesifitesi %40 olduğu görüldü.

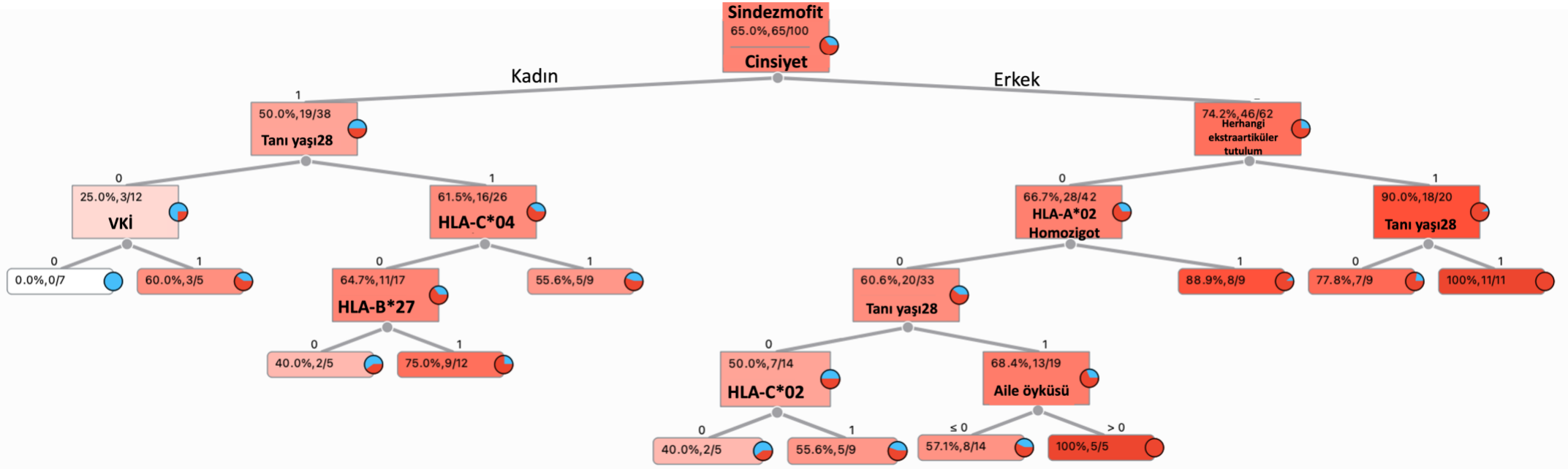
Bu karar ağacı modelinden sınıflandırma yüzdesini ve spesifiteyi artırabilmek için 1.modelde sindezmoftitle tek başına ilişkisi olmayan HLA-C\*02 değişkeni çıkarılarak karar ağacı modeli-2 oluşturuldu (Grafik 4.2).

Erkek hastaların %74,2'sinde (46/62) sindezmoftit vardı. Bunlardan HLA-A\*02 homozigot olmayan hastaların 1.modelden farklı olarak 2.modelde VKİ grubuna göre sınıflandırıldığı görüldü. Obez olmayan hastaların %55,6'sında (5/9), obez olanların ise %40'ında (2/5) sindezmoftit olduğu görüldü (Grafik 4.2). Karar ağacının kadın cinsiyete göre sınıflandırılan kolunda ise herhangi bir değişiklik saptanmadı. Tüm model değerlendirildiğinde obezitenin sindezmoftitle tek başına bir ilişkisi olmadığı düşünüldü. Bu karar ağacının eğri altında kalan alanı (AUC) 0,56, sınıflandırma yüzdesi (F1) %54, spesifitesi %43 olarak saptandı. Karar ağacı modelinde ve lojistik regresyon analizinde tek başına ilişkisi olmadığı görülen vücut kitle indeksine göre gruplandırma modelin sınıflandırma yüzdesini de güçlendirmek amacıyla çıkarılarak yeniden karar ağacı modeli oluşturuldu (Grafik 4.3).

Bu modelde 2.modelden farklı olarak kadın ve 28 yaşından önce tanı alan hastalar VKİ yerine artrit varlığına göre sınıflandırıldılar. Artriti olanların %80'inde (4/5), olmayanların ise %71,4'ünde (5/7) sindezmoftit vardı. Her iki grup arasında belirgin fark olmadığından artritin sindezmoftit ile tek başına ilişkisi olmadığı düşünülmektedir. Böylece bu karar ağacı modelinin eğri altında kalan alanı (AUC) 0,58, sınıflandırma yüzdesi (F1) %54, spesifitesi %43'e kadar çıkarıldı.

3 basamaklı model tamamlandığında erkek cinsiyet, herhangi bir ekstraartiküler tutulumun olması ve ileri tanı yaşı sindezmoftitle ilişkisi olan demografik ve genetik özelliklerdir. Ayrıca herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olmayan erkek hastalarda HLA-A\*02 homozigot olması da sindezmoftit ile ilişkilidir. Ayrıca ileri yaşta tanı alan, erkek hastalarda da ailede SpA öyküsünün olması sindezmoftit ile ilişkilendirilmiştir. Tanı yaşı  $\leq 28$  olan kadınlarda ise periferik artrit varlığından bağımsız sindezmoftit olmadığı görüldü.

**Grafik 4.1 Karar ağacı modelinde sindezmozfit ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler -1**



0=Negatif

1= Pozitif

VKİ: Vücut kitle indeksi

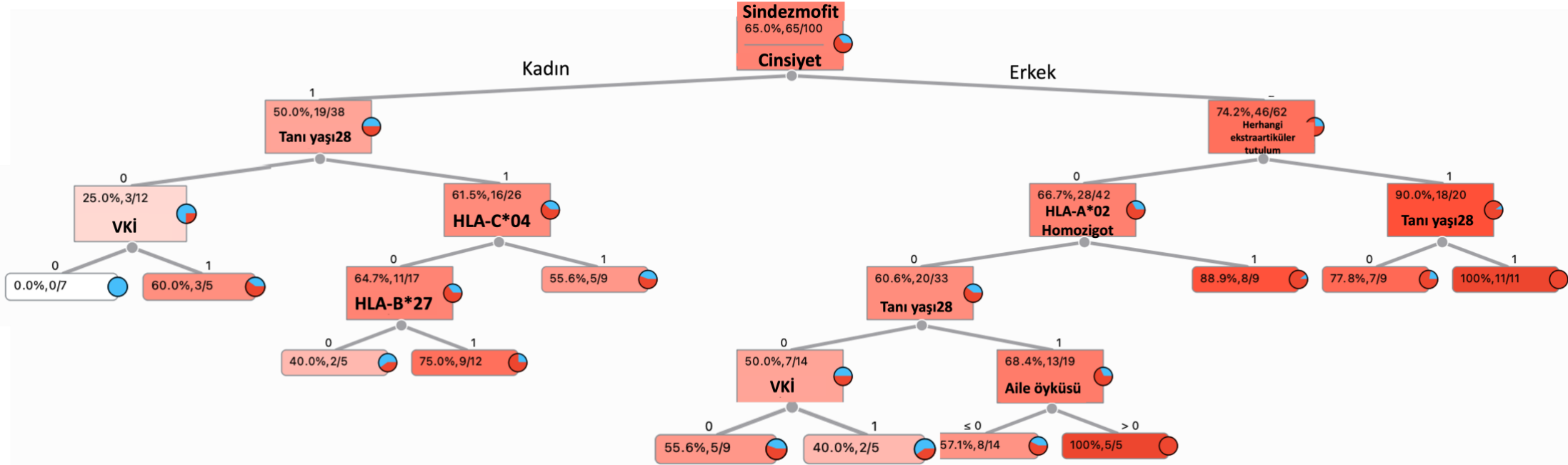
VKİ 0= <30 kg/m<sup>2</sup>

VKİ 1= ≥30 kg/m<sup>2</sup>

Tanı yaşı28 0=Tanı yaşı 28 ve altında

Tanı yaşı28 1=Tanı yaşı 29 ve üzeri

Grafik 4.2 Karar ağacı modelinde sindezmozitif ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler -2



0=Negatif, 1= Pozitif

VKİ: Vücut kitle indeksi

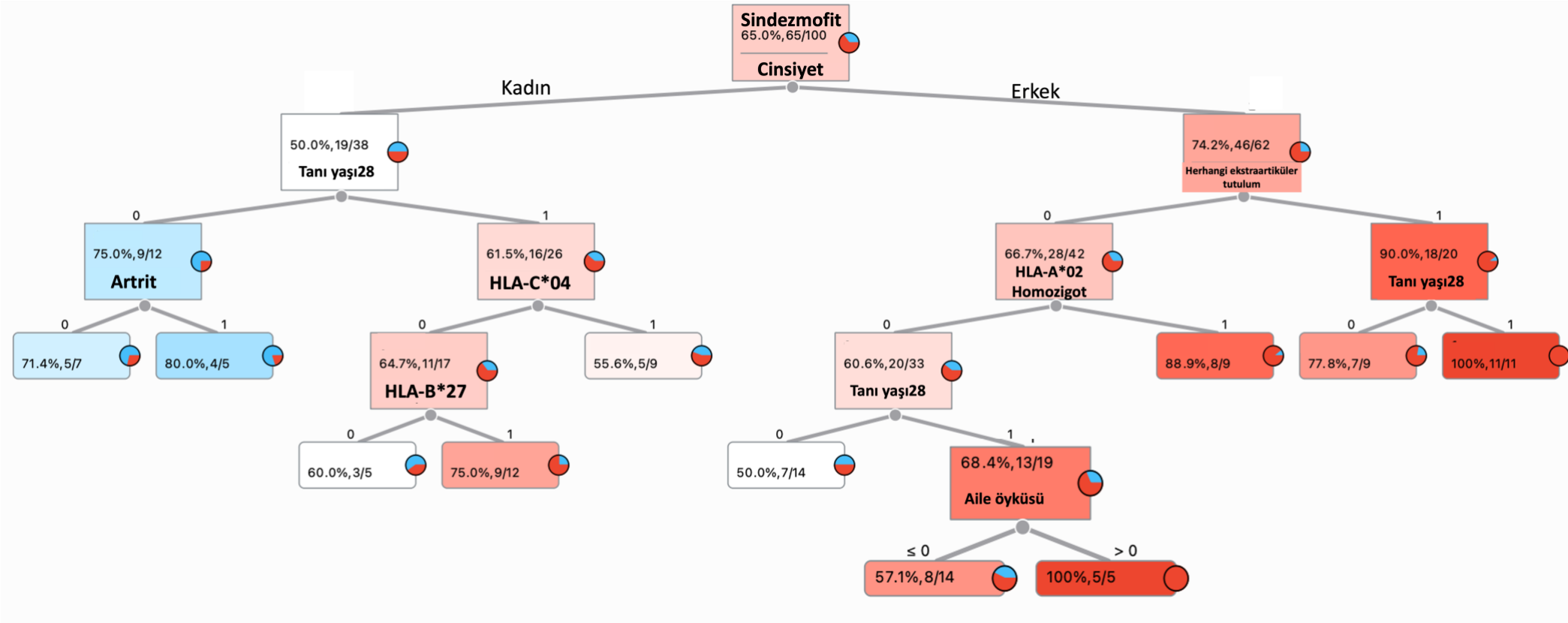
VKİ 0= <30 kg/m<sup>2</sup>

VKİ 1= ≥30 kg/m<sup>2</sup>

Tanı yaşı28 0=Tanı yaşı 28 ve altında

Tanı yaşı28 1=Tanı yaşı 29 ve üzeri

Grafik 4.3 Karar ağacı modelinde sindezmozit ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler -3



0=Negatif, 1= Pozitif  
Tanı yaşı28 0=Tanı yaşı 28 ve altında  
Tanı yaşı28 1=Tanı yaşı 29 ve üzeri

#### 4.7 Lojistik Regresyon ile Bambu Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi

Cinsiyet, tanı yaşı, sigara, VKİ, herhangi bir ekstraartiküler tutulum, artrit, aile öyküsü, HLA-A\*02 homozigot, HLA-B\*27, HLA-C\*02, HLA-B\*35, HLA-C\*04 allelleri yine faktör olarak belirlendi. Lojistik regresyonda erkek cinsiyet bambu omurga ile ilişkili değişken olarak saptandı (OR:6,09, %95 CI:1,31-28,23, p:0,021) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9 Bambu gelişimiyle ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi**

		p değeri	OR	%95 CI
Bambu omurga	Cinsiyet	0,021	6,09	1,31-28,23
	Model anlamlılığı: 0,006 Nagelkerke R2 test: 0,119			
<i>OR: Odd's Ratio, %95 CI: güven aralığı</i>				

#### 4.8 Bambu Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi

Orange programı ile karar ağacı modeli oluşturuldu. Ancak modelin AUC 0,62 olmasına rağmen sınıflama yüzdesi F1 %80, ancak spesifitesi %40 olarak saptandı. Bunun sebebinin bambu gelişen hasta sayısının oldukça az olması düşünüldü.

Bambu omurga gelişen 18 hasta (%18) vardı. Bu hastalar cinsiyete göre sınıflandırıldığında erkeklerde %25,8 (16/62), kadınlarda ise %5,3 (2/38) oranında bambu vertebra geliştiği görüldü. Erkek cinsiyet modelde HLA-C\*04 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-C\*04 pozitif olan %66,7 (4/6) hastanın bambu vertebranın geliştiği görülmekte. HLA-C\*04 negatif, bambu vertebra gelişen %21,4 (12/56) hastanın ise ekstraartiküler tutulum varlığına göre sınıflandırıldığında herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olan hastaların %38,9'unda (7/18) bambu omurga mevcuttu. Bu grup tanı yaşına göre sınıflandırıldığında tanı yaşı 28 ve altında olanlarda %22,2 (2/9), tanı yaşı 28 üzerinde olanlarda ise %55,6 (5/9) oranında bambu vertebra geliştiği görülmektedir. Herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olmayan grupta ise artrit

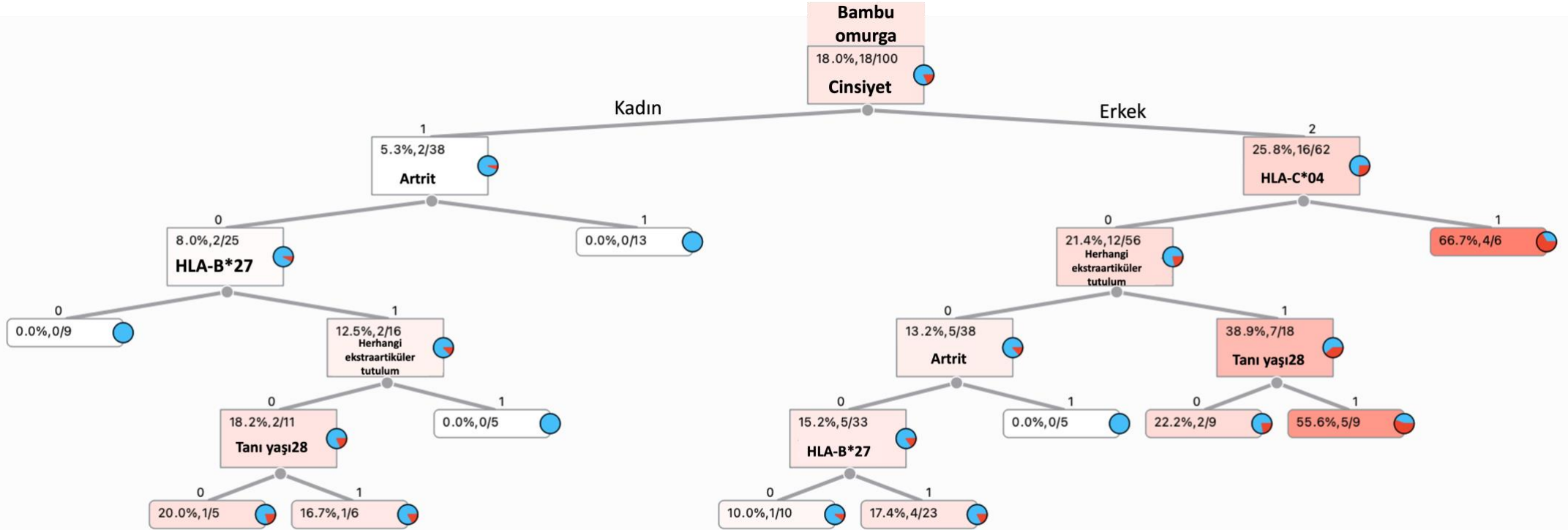
olanların hiçbirinde bambu omurga gelişmediği görülmektedir. Artriti olmayanların ise %15,2'sinde (5/33) bambu omurga geliştiği görülmektedir. Artriti olmayan hastalar HLA-B\*27 durumuna göre sınıflandırıldığında negatif olanların %10'unda (1/10), pozitif olanların ise %17,4 'ünde (4/23) bambu omurga geliştiği görülmektedir (Grafik 4.4). HLA-B\*27 açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında belirgin fark olmadığı görülmektedir.

Kadın cinsiyete ayrılan kol incelendiğinde kadınların %5,3'ünde (2/38) bambu geliştiği görülmektedir. Bu grup artriti varlığına göre sınıflandırıldığında artriti olan hastaların hiçbirinde bambu omurga gelişmediği görülmektedir. Artriti olmayan 25 hastanın ise 2'sinde (%8) bambu geliştiği görülmektedir. Bu grup HLA-B\*27 durumuna göre ayrıldığında HLA-B\*27 negatif olan hastaların hiçbirinde bambu vertebra gelişmediği görülmüştür. HLA-B\*27 pozitif olan 16 hastanın 2'sinde (%12,5) bambu omurga geliştiği görülmektedir. Bu grup ekstraartiküler tutulum varlığına göre sınıflandırıldığında ekstraartiküler tutulumu olan hastaların hiçbirinde bambu omurga gelişmemiş olduğu görüldü. Ekstraartiküler tutulumu olmayan 11 hastanın 2'sinde (%18,2) bambu geliştiği görüldü. Bu grup tanı yaşına göre sınıflandırıldığında erken tanı alanların %20'sinde (1/5), geç tanı alanların ise %16,7'sinde (1/6) bambu omurga geliştiği görülmektedir (Grafik 4.4).

Karar ağacı modeli incelendiğinde erkek cinsiyet ve HLA-C\*04 pozitifliğinin bambu omurga gelişimiyle ilgili olduğu görülmektedir. Ayrıca erkek, HLA-C\*04 negatif ve ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda ise ileri yaşta tanı alanlarda bambu omurga gelişiminin belirgin olarak fazla olduğu görülmektedir. Bu durum ileri tanı yaşı olan hastaların tanısının gecikmesiyle açıklanabilir. Ayrıca model her iki cinsiyet açısından incelendiğinde periferik artriti olan hastalarda bambu omurga gelişiminin olmadığı görülmektedir.

Bu karar modelinin spesifitesi %40 olduğundan güvenilirliğinin de oldukça düşük olduğu düşünülmektedir.

**Grafik 4.4 Karar ağacı modelinde bambu omurga gelişimi ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler**



0=Negatif, 1= Pozitif

Tanı yaşı28 0=Tanı yaşı 28 ve altında

Tanı yaşı28 1=Tanı yaşı 29 ve üzeri



#### 4.9 Lojistik Regresyon ile Kalça Tutulumu ile İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi

BASRI- kalça skoru 2 puan ve üzerinde olan hastaların kalça tutulumunun cinsiyet, tanı yaşı, sigara, VKİ, herhangi bir ekstraartiküler tutulum, artrit, aile öyküsü, HLA-A\*02 homozigot, HLA-B\*27, HLA-C\*02, HLA-B\*35, HLA-C\*04 allelleri değişkenleriyle ilişkisi incelendi. Lojistik regresyonda HLA-A\*02 homozigot olması kalça tutulumuyla ilişkili bağımsız değişken olarak saptandı (OR:3,31, %95 CI:1,07-10,26, p: 0,038) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10 Kalça tutulumuyla ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi**

		p değeri	OR	%95 CI
BASRI- kalça skoru 2 ve üzerinde	Cinsiyet	0,071	2,61	0,92- 7,40
	HLA-A*02 Homozigot	0,038	3,31	1,07- 10,26
Model anlamlılığı: 0,018				
Nagelkerke R2 test: 0,114				
<i>OR: Odd's Ratio, %95 CI: güven aralığı</i>				

#### 4.10 Kalça Tutulumu ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi

Lojistik regresyon analizinde anlamlı saptanan ve sindezmozofitle ilişkili karar ağacı modelinde kullanılan cinsiyet, tanı yaşı, herhangi bir ekstraartiküler tutulum, artrit, aile öyküsü, HLA-A\*02 homozigot, HLA-B\*27, HLA-B\*35, HLA-C\*04 allelleri değişkenler olarak belirlendi. Bu değişkenlerle kalça tutulumunun (BASRI- kalça skorunun 2 ve üzerinde olması) ilişkisi değerlendirildi.

BASRI- kalça skoru 2 ve üzerinde olan 27 hasta vardı. Bu hastalar modele göre HLA-A\*02 homozigot olma durumuna göre sınıflandırıldı. HLA-A\*02 homozigot olan 16 hastanın 8'inde (%50) BASRI-kalça skoru 2 puan ve üzerindeydi. Bu grup tanı yaşına göre sınıflandırıldığında tanı yaşı  $\leq 28$  olan 5 hastanın hepsinde BASRI-kalça skoru 2 puan ve üzerindeydi. Tanı yaşı  $\geq 29$  olan 11 hastanın yalnızca 3'ünde kalça tutulumu vardı. Bu grup HLA-B\*27 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-B\*27

pozitif olan 6 hastanın hiçbirinde kalça tutulumu görülmedi. HLA-B\*27 negatif olan 5 hastanın 3'ünde (%60) kalça tutulumu vardı (Grafik 4.5).

HLA-A\*02 homozigot olmayan 84 hastanın 65'inde (%77,4) kalça tutulumu yoktu. Cinsiyete göre sınıflandırıldığında 33 kadın hastanın 4'ünde (%12,1), 51 erkek hastanın 15'inde (%29,4) kalça tutulumu vardı. Kadın hastalar HLA-B\*35 durumuna göre sınıflandırıldığında negatif olan 22 hastanın 21'inde (%95,5), pozitif 11 hastanın 8'inde (%72,7) kalça tutulumu yoktu. HLA-B\*35 pozitif kadınlar aile öyküsüne göre gruplandırıldığında aile öyküsü olmayan 5 hastanın 2'sinde (%40), aile öyküsü olan 6 hastanın 1'inde (%16,7) kalça tutulumu vardı (Grafik 4.5).

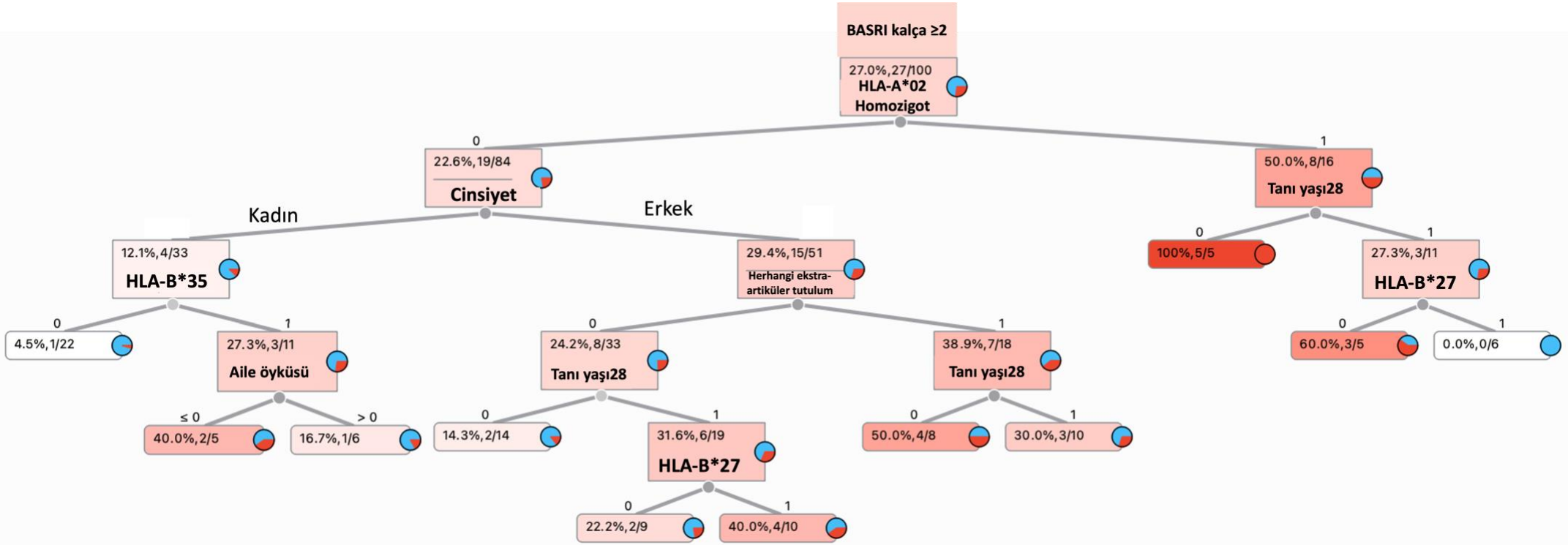
HLA-A\*02 homozigot olmayan erkek hastalar herhangi bir ekstraartiküler tutulumu göre gruplandırıldığında tutulumu olmayan 33 hastanın 8'inde (%24,2), tutulumu olan 18 hastanın 7'sinde (%38,9) kalça tutulumu vardı. Herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olmayanlar tanı yaşına göre sınıflandırıldığında tanı yaşı  $\leq 28$  olan 14 hastanın 2'sinde (%14,3) kalça tutulumu vardı. Tanı yaşı  $\geq 29$  olan 19 hastanın 6'sında (%31,6) kalça tutulumu vardı. Bu grup HLA-B\*27 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-B\*27 negatif %22,2 (2/9), HLA-B\*27 pozitif %40 (4/10) hastada kalça tutulumu vardı.

HLA-A\*02 homozigot olmayan ve herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olan erkek hastalar tanı yaşına göre sınıflandırıldığında 28 yaş ve öncesinde tanı alan hastaların %50'sinde (4/8), 29 yaş ve üzerinde tanı alanların ise %30'unda (3/10) kalça tutulumu mevcuttu.

Bu modelin eğri altında kalan alanı (AUC) 0,59, sınıflandırma yüzdesi (F1) %63, spesifitesi %32 olarak saptandı.

Bu modelde kalça tutulumunun HLA-A\*02 homozigot olması ve erken tanı yaşıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Modelin HLA-A\*02 homozigot olmayan kısmı incelendiğinde tanı yaşının ve HLA-B\*27 varlığının kalça tutulumuna katkısı görülmemektedir. Bu durum erken tanı almanın tek başına kalça tutulumuyla ilişkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Grafik 4.5 Karar ağacı modelinde kalça tutulumuyla ilgili demografik, klinik, genetik faktörler



0: BASRI- kalça skoru 0-1, 1: BASRI- kalça skoru 2 puan ve üzerinde

0=Negatif, 1= Pozitif

Tanı yaşı28 0=Tanı yaşı 28 ve altında

Tanı yaşı28 1=Tanı yaşı 29 ve üzeri

#### 4.11 Ciddi Spinal Tutulum ile İlişkili Faktörlerin Karar Ağacı Modeli Kullanılarak Belirlenmesi

mSASSS spinal vertebranın hasarının değerlendirilmesi için kullanılan bir skordur. mSASSS %50'nin üzerinde olması ciddi spinal hasara işaret etmektedir. mSASSS<50 mSASSS skorunun %50'nin altında olması olarak belirlendi.

Diğer modellerde kullanılan cinsiyet, tanı yaşı, herhangi bir ekstraartiküler tutulum, artrit, aile öyküsü, HLA-A\*02 homozigot, HLA-B\*27, HLA-B\*35, HLA-C\*04 allellerinin varlığının ciddi spinal tutulumla ilişkisi değerlendirildi (Grafik 4.6).

mSASSS<50 olan 75 (%75) hasta vardı. Cinsiyete göre gruplandırıldığında kadın 38 hastanın 35'inin (%92,1) ciddi spinal tutulumu yoktu. Bu grup HLA-B\*27 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-B\*27 negatif olan hastaların hepsinin (12/12) mSASSS skorunun %50'nin altında olduğu görüldü. HLA-B\*27 pozitif olan 26 hastanın 23'ünün (%88,5) ciddi spinal tutulumu olmadığı görüldü. HLA-B\*27 pozitif olan grup ekstraartiküler tutulumuna göre ayrıldığında ekstraartiküler tutulumu olan hastaların hepsinin (8/8), olmayan 18 hastanın 15'inin (%83,3) ciddi spinal tutulumu yoktu. Ekstraartiküler tutulumu olmayan hastalar tanı yaşına göre sınıflandırıldığında erken tanı alanların %87,5'inin (7/8), geç tanı alanların ise %80'inin (8/10) ciddi spinal tutulumu olmadığı görülmektedir (Grafik 4.6).

62 erkek hastanın 40'nin (%64,5) mSASSS<50 olduğu görüldü. Bu hastalar herhangi bir ekstraartiküler tutulum varlığına göre sınıflandırıldığında ekstartiküler tutulumu olan %60 hastanın (12/20) ciddi spinal tutulumu olduğu, ekstraartiküler tutulumu olmayan hastaların ise %23,8'inin (10/42) ciddi spinal tutulumu olduğu görülmektedir. Ekstraartiküler tutulumu olanlar tanı yaşına göre ayrıldığında erken tanı alan hastaların %22,2'sinde (2/9), ileri yaşta tanı alanların %90,9'unda (10/11) ciddi spinal tutulum mevcuttu. Ekstraartiküler tutulumu olmayanlar HLA-B\*27 durumuna göre sınıflandırıldığında HLA-B\*27 negatif 12 hastanın 11'inin (%91,7), pozitif olanların ise %70'inin (21/30) mSASSS<50 olduğu görülmektedir. HLA-B\*27 pozitif olanlar HLA-A\*02 homozigot olmalarına göre sınıflandırıldığında HLA-A\*02 homozigot olan hastaların 66,7'sinde (4/6) mSASSS>50 olduğu görülmektedir. HLA-A\*02 homozigot olmayan hastaların ise 20,8'inde (5/24) ciddi spinal tutulum vardı. HLA-A\*02 homozigot olmayanlar tanı yaşına göre ayrıldığında erken tanı alanların

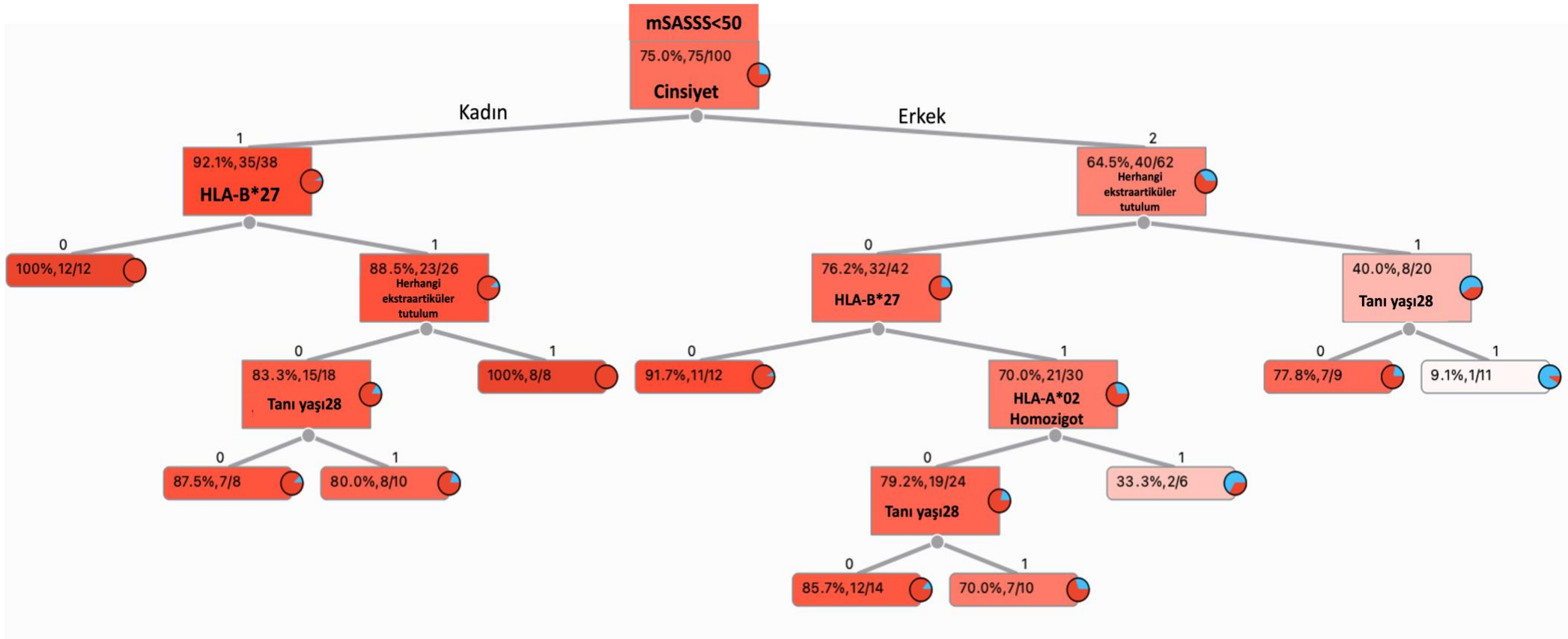
%85,7'sinde (12/14), geç tanı alanların %70'inde (7/10) ciddi spinal tutulum yoktu (Grafik 4.6).

Bu modelin eğri altında kalan alanı (AUC) 0,73, sınıflandırma yüzdesi (F1) %82, spesifitesi %60 olarak saptandı.

Model incelendiğinde HLA-B\*27, ekstraartiküler tutulumun varlığı ve tanı yaşımin kadınlardaki spinal tutulumun ciddiyetini etkilemediği görölmektedir. Kadın cinsiyetin ciddi spinal tutulumdan ve radyografik hasardan koruyucu olduğu görölmüştür.

Erkek hastalarda ise ekstraartiküler tutulumu olan ve ileri yaşıta tanı alan hastalarda ciddi spinal tutulum olduğu görölmektedir. Yine bu durum tanıda gecikmeyle açıklanabilir. Erkek cinsiyet incelendiğinde yine HLA-B\*27 varlığının spinal tutulumu etkilemediği görölmektedir. Ancak ekstraartiküler tutulumu olmayan ve HLA-B\*27 pozitif olan erkeklerde HLA-A\*02 homozigot olarak bulunduğunda bu durumun ciddi spinal tutulumla belirgin bir şekilde ilişkili olduğu görölmektedir.

Grafik 4.6 Karar ağacı modelinde ciddi spinal tutulum ile ilişkili demografik, klinik, genetik faktörler



*mSASSS<50: mSASSS %50'nin altında olması, 0: mSASSS skorunun %50'nin üzerinde olması 1: mSASSS skorunun %50'nin altında olması*

*0=Negatif, 1= Pozitif*

*Tanı yaşı28 0=Tanı yaşı 28 ve altında*

*Tanı yaşı28 1=Tanı yaşı 29 ve üzeri*

#### 4.12 Periferik Artrit ve Diğer Ekstraartiküler Bulguların HLA Allel Sıklıklarıyla Karşılaştırılması

Periferik artrit ya da artrit öyküsü olan 22 (%22) AS hastası vardı. HLA-DRB1\*04 pozitif 14 (%40), HLA-DRB1\*04 negatif 8 (%12,3) hastada periferik artrit vardı. HLA-DRB1\*04 pozitifliğinin artrit varlığını 4,75 kat (OR:4,75 %95 CI:1,74-12,94, p:0,01) artırdığı saptandı. Diğer alleller ile artrit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.11).

Entezit ya da geçirilmiş entezit öyküsü AS hastalarının 20 (%20)'sinde mevcuttu. Entezit varlığıyla ilişkili HLA alleli saptanmadı ( $p>0,05$ ). Mevcut daktilit ya da geçirilmiş daktilit AS hastalarının 3 (%3)'ünde vardı. Daktilit varlığıyla sık görülen HLA allelleri arasında ilişki yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

Üveit ya da geçirilmiş üveit öyküsü AS grubunda 22 (%22) hastada vardı. HLA-C\*02 pozitif 17 (%30,9) hastada ve HLA-C\*02 negatif 5 (%11,1) hastada üveit vardı. HLA-C\*02 varlığının üveit gelişme riskini yaklaşık 3,6 kat artırdığı (OR: 3,58, %95 CI:1,20-10,66, p:0,017) tespit edildi. Diğer sık görülen allellerin üveit varlığıyla ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.11).

Psöriazis AS hastalarının 8 (%8)'inde saptandı. Ancak psöriazis varlığıyla ilişkili HLA alleli saptanmadı. p değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.11). İBH (inflamatuvar bağırsak hastalığı) AS hastalarının 4 (%4)'ünde vardı. İBH varlığıyla sık görülen HLA allelleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

Tüm AS hastalarının 31'inde herhangi bir ekstraartiküler tutulum vardı. Ancak hiçbir allelin bu durumla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Periferik artrit ve diğer ekstreartiküler bulguların HLA allel sıklıklarıyla karşılaştırılması

HLA Allelleri	Psöriazis n=8  p OR (%95 CI)	Entezit n=20  p OR (%95 CI)	Daktilit n=3  p OR (%95 CI)	Üveit n=22  p OR (%95 CI)	İBH n=4  p OR (%95 CI)	Periferik artrit n=22  p OR (%95 CI)	Herhangi bir ekstreartiküler tutulum n=31  p OR (%95 CI)
<b>A*02</b> Pozitif (57) Negatif (43)	5 (%8,8) 3 (%7) p:1,000 OR:1,28 (0,29-5,69)	9 (%15,8) 11 (%25,6) p:0,226 OR:0,54 (0,20-1,46)	1 (%1,8) 2 (%4,7) p:0,576 OR:0,37 (0,03-4,17)	13 (%22,8) 9 (%20,9) p:0,823 OR:1,12 (0,43-2,92)	3 (%5,3) 1 (%2,3) p:0,641 OR:-	11 (%19,3) 11 (%25,6) p:0,453 OR:0,70 (0,27-1,80)	18 (%31,6) 13 (%30,2) p:0,885 OR:1,06 (0,45-2,51)
<b>B*27</b> Pozitif (72) Negatif (28)	5 (%6,9) 3 (%10,7) p:0,683 OR:0,62 (0,14-2,80)	16 (%22,2) 4 (%14,3) p:0,373 OR:1,71 (0,52-5,67)	3 (%4,2) 0 p:0,557 OR:1,04 (0,99-1,09)	18 (%25) 4 (%14,3) p:0,246 OR:2,00 (0,61-6,54)	2 (%2,8) 2 (%7,2) p:0,265 OR:-	17(%23,6) 5 (%17,9) p:0,533 OR:1,42 (0,47-4,31)	24 (%33,3) 7 (%25) p:0,419 OR:1,50 (0,56-4,02)
<b>B*35</b> Pozitif (19) Negatif (81)	2 (%10,5) 6 (%7,4) p:0,645 OR:1,47 (0,27-7,93)	2 (%10,5) 18 (%22,2) p:0,348 OR:0,41 (0,09-1,95)	0 3 (%3,7) p:1,000 OR:0,96 (0,92-1,00)	4 (%21,1) 18(%22,2) p:1,000 OR:0,93 (0,27-3,16)	1 (%5,3) 3 (%3,7) p:0,727 OR:-	2 (%10,5) 20(%24,7) p:0,230 OR:0,36 (0,08-1,69)	7 (%36,8) 24 (%29,6) p:0,541 OR:1,38 (0,49-3,95)
<b>C*02</b> Pozitif (55) Negatif (45)	3 (%5,5) 5 (%11,1) p:0,462 OR:0,46 (0,10-2,05)	11(%20) 9 (%20) p:1,000 OR:1,00 (0,37-2,68)	3 (%5,5) 0 p:0,250 OR:1,06 (0,99-1,13)	<b>17(%30,9)</b> <b>5 (%11,1)</b> <b>p:0,017</b> <b>OR:3,58 (1,20- 10,66)</b>	1 (%1,8) 3 (%6,6) p:0,396 OR:-	14(%25,5) 8 (%17,8) p:0,357 OR:1,58 (0,59- 4,19)	20 (%36,4) 11 (%24,4) p:0,200 OR:1,77 (0,74-4,23)
<b>C*04</b> Pozitif (18) Negatif (82)	2 (%11,1) 6 (%7,3) p:0,632 OR:1,58 (0,29-8,57)	2 (%11,1) 18 (%22) p:0,515 OR:0,44 (0,09-2,11)	0 3 (%3,7) p:1,000 OR:0,96 (0,92-1,00)	3(%16,7) 19(%23,2) p:0,756 OR:0,66 (0,17-2,54)	1 (%5,6) 3 (%3,6) p:0,704 OR:-	4 (%22,2) 18 (%22) p:1,000 OR:1,02 (0,30-3,47)	6 (%33,3) 25 (%30,5) p:0,813 OR:1,14 (0,38- 3,38)
<b>DRB1*04</b> Pozitif (35) Negatif (65)	3 (%8,6) 5 (%7,7) p:1,000 OR:1,12 (0,25-5,01)	7(%20) 13 (%20) p:1,000 OR:1,00 (0,36-2,79)	2(%5,7) 1 (%1,5) p:0,280 OR:3,88 (0,34-44,36)	6 (%17,1) 16(%24,6) p:0,390 OR:0,63 (0,22-1,80)	0 4 (%6,2) p:0,326 OR:-	<b>14 (%40)</b> <b>8 (%12,3)</b> <b>p:0,001</b> <b>OR:4,75 (1,74-12,94)</b>	8 (%22,9) 23 (%35,4) p:0,196 OR:0,54 (0,21- 1,38)

n:sayı, OR: Odd's Ratio, %95 CI: güven aralığı, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Herhangi bir ekstreartiküler tutulum hastalarda psöriazis, üveit, İBH bulgularından herhangi birinin bulunması anlamına gelmektedir.



### 4.13 HLA-B\*27 Pozitif ve Negatif Hastaların Demografik, Klinik, Radyolojik, Fonksiyonel ve Genetik Özelliklerinin Karşılaştırılması

AS hastaların 72 (%72)'si HLA-B\*27 pozitif, 28 (%28)'i HLA-B\*27 negatif idi. HLA-B\*27 pozitif ve negatif hastalar arasında sırasıyla ortalama yaş (48,74±9,53 vs. 51,0 ±9,11 yıl, p:0,283) ve cinsiyet [46 (%63,9) vs. 16 (%57,1) erkek, p:0,533] açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.12).

HLA-B\*27 pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla ortalama tanı yaşı daha erkendi (30,51±9,63 vs. 37,25±8,02 yıl, p:0,001), ortalama hastalık süresi daha uzundu (18,22 ±7,89 vs. 13,75 ±6,65 yıl, p: 0,009).

mSASSS skoru HLA-B\*27 pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla hem 1.okuyucunun [ortanca 9,50 (0-72) vs. 4,0 (0-72), p: 0,044] hem de 2.okuyucunun değerlendirmesine göre [ortanca 13 (0-72) vs.7,5 (0-72), p: 0,042] istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Toplam BASRI skoru HLA-B\*27 pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla hem 1.okuyucunun [ortanca 7,0 (2-12), vs. 5,25 (2,5-12,0), p: 0,112] hem de 2.okuyucunun değerlendirmesine göre [ortanca 8,0 (2-12) vs. 5,5 (4,0-12,0), p: 0,108] istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

HLA-B\*27 pozitif hastalarda bilateral evre 4 sakroiliit daha sıklıkla (sırasıyla %44,4 vs.%21,4, p:0,033) (Tablo 4.12).

HLA-B\*27 pozitif ve negatif hastalarda sindezmozit (sırasıyla %66,7 vs. %60,7, p:0,575) ve bambu omurga sıklığı (sırasıyla %20,8 vs. %10,7, p:0,237) benzerdi.

HLA-B\*27 pozitif hastalarda ailede SpA öyküsü 39 (%54,9), negatif 6 (%21,4) hastada vardı. HLA-B\*27 pozitif hastalarda ailede SpA varlığı yaklaşık 4,5 kat daha fazlaydı (p: 0,003).

Ayrıca sık görülen diğer HLA allellerinin HLA-B\*27 varlığına göre sıklıkları da incelendiğinde HLA-B\*27 pozitif hastalarda HLA-A\*02 %56,9, HLA-A\*02 homozigot %15,3, HLA-B\*35 %13,9, HLA-C\*02 %76,4, HLA-C\*04 %13,9 hastada pozitif saptandı. Bunlardan HLA-B\*35, HLA-B\*27 negatif hastalarda yaklaşık 2,9 kat daha fazlaydı (p:0,037). HLA-C\*02, HLA-B\*27 pozitif hastalarda 4,2 kat daha sık görüldü (p<0,001) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12 HLA-B\*27 pozitif ve negatif hastaların demografik, klinik, radyolojik ve fonksiyonel özelliklerinin karşılaştırılması**

	HLA-B*27 pozitif	HLA-B*27 negatif	Pozitif/negatif ortalamalar arasındaki fark ya da OR (%95 CI)	p değeri
<b>n (%)</b>	72 (%72)	28 (%28)		
<b>Yaş, ortalama±SS</b>	48,74(±9,53)	51,0 (±9,11)	-2,26 (-6,42 — -1,90)	0,283
<b>Erkek cinsiyet, n(%)</b>	46 (%63,9)	16 (%57,1)	0,75 (0,310-1,835)	0,533
<b>Hastalık süresi/yıl, ortalama±SS</b>	<b>18,22 (±7,89)</b>	<b>13,75 (±6,65)</b>	<b>4,47 (1,13-7,82)</b>	<b>0,009</b>
<b>Tanı yaşı, ortalama±SS</b>	<b>30,51 (±9,63)</b>	<b>37,25 (±8,02)</b>	<b>-6,74 (-10,80 — -2,66)</b>	<b>0,001</b>
<b>Sindezmozit n(%)</b>	48 (%66,7)	17 (%60,7)	1,29 (0,52- 3,19)	0,575
<b>Bambu n (%)</b>	15 (%20,8)	3 (%10,7)	2,19 (0,58-8,26)	0,237
<b>BASDAI, ortalama±SS</b>	2,3 (±1,74)	2,62 (±2,45)	-0,32 (-1,34- 0,71)	0,537
<b>BASFI, ortanca~</b>	1,70 (0-8,10)	1,90 (0-8,80)	-0,293**	0,770*
<b>mSASSS, ortanca~</b>	<b>1.okuyucu 9,5 (0-72)</b> <b>2. okuyucu 13,0 (0-72)</b>	<b>1.okuyucu 4,0 (0-72)</b> <b>2.okuyucu 7,5 (2-72)</b>	<b>-2,019**</b> <b>-2,033**</b>	<b>0,044*</b> <b>0,042*</b>
<b>BASRI toplam skoru, ortanca~</b>	1.okuyucu 7,0 (2-12) 2. okuyucu 8,0 (2-12)	1.okuyucu 5,25 (2,5-12) 2. okuyucu 5,5 (4-12)	-1,591** -1,607**	0,112* 0,108*
<b>Bilateral evre 4 sakroiliit n (%)</b>	<b>32 (%44,4)</b>	<b>6 (%21,4)</b>	<b>2,93 (1,06-8,10)</b>	<b>0,033</b>
<b>Aile öyküsü n (%)</b>	<b>39 (%54,9)</b>	<b>6 (%21,4)</b>	<b>4,47 (1,62-12,35)</b>	<b>0,003</b>
<b>ESH mm/saat, ortanca ~</b>	4,0 (2-59)	7,50 (2-40)	-1,633**	0,102*
<b>CRP mg/dL, ortanca~</b>	<b>0,48 (0,1-3,76)</b>	<b>0,98 (0,18-2,97)</b>	<b>-2,464**</b>	<b>0,014*</b>
<b>HLA-A*02</b>	41 (%56,9)	16 (%57,1)	0,99 (0,41- 2,40)	0,986
<b>HLA-A*02 Homozigot</b>	11 (%15,3)	5 (%17,9)	0,83 (0,26- 2,65)	0,766
<b>HLA-B*35</b>	<b>10 (%13,9)</b>	<b>9 (%32,1)</b>	<b>0,34 (0,12- 0,96)</b>	<b>0,037</b>
<b>HLA-C*02</b>	<b>55 (%76,4)</b>	<b>0</b>	<b>4,23 (2,80- 6,41)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HLA-C*04</b>	10 (%13,9)	8 (%28,6)	0,40 (0,14-1,16)	0,086

\* Homojen dağılımı olmayan gruplarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler için pozitif/negatif arasındaki fark, kategorik değişkenler için OR ve %95 CI belirtilmiştir.

~ Homojen dağılımı olmayan gruplarda ortanca (en düşük- en yüksek) değerleri verilmiştir.

\*\* Mann Whitney U testi z değeridir.

*n:sayı, OR: Odd's Ratio, %95 CI: güven aralığı, SS: standart sapma, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, BASRI: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon Hızı, CRP: C- Reaktif Protein*

#### **4.14 AS Hastalarında Cinsiyetin Klinik Özellikler ve Radyografik Şiddet ile İlişkisi**

Periferik artrit kadınlarda yaklaşık 3 kat fazlaydı (sırasıyla %34,2 vs. %14,5, p: 0,021). Entezit açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ekstraartiküler tutulumlar açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.13).

Erkeklerde servikal BASRI puanı 3 ve üzeri olanların sıklığı (sırasıyla %48,4 vs. %23,7, p:0,014) ve lomber BASRI puanı 3 ve üzerinde olanların sıklığı (sırasıyla %46,8 vs. %23,7, p: 0,021) kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. Erkek hastalarda kadınlara kıyasla sindezmozit sıklığı 2.87 kat (sırasıyla %74,2 vs. %50, p:0,014), bambu omurga sıklığı 6,26 kat (%25,8 vs. %5,3, p:0,009) daha fazlaydı (Tablo 4.13).

Erkeklerde bilateral evre 4 sakroiliit varlığı 5,69 kat daha fazlaydı (%51,6 vs. %15,8 p: <0,001) (Tablo 4.13). Erkeklerde kalça BASRI puanı 2 ve üzeri olanların sıklığı kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı (sırasıyla %33,9 vs. %15,8, p: 0,021) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Hastalığın radyografik şiddetinin cinsiyetle ilişkisi

	Erkek (n=62)	Kadın (n=38)	p değeri	OR	%95 CI
Sindezmofit n(%)	46 (%74,2)	19 (%50)	0,014	2,87	1,22-6,75
Bambu n(%)	16 (%25,8)	2 (%5,3)	0,009	6,26	1,35- 29,01
Servikal BASRI 3 puan ve üzeri n(%)	30 (%48,4)	9 (%23,7)	0,014	3,02	1,23- 7,41
Lomber BASRI 3 puan ve üzeri n(%)	29 (%46,8)	9 (%23,7)	0,021	2,83	1,15-6,96
Kalça BASRI 2 puan ve üzeri n(%)	21 (%33,9)	6 (%15,8)	0,048	2,73	0,99- 7,56
Bilateral evre 4 sakroiliit n(%)	32 (%51,6)	6 (%15,8)	<0,001	5,69	2,09- 15,53
BASFI4 n (%)	16 (%25,8)	8 (%21,1)	0,589	1,30	0,50- 3,42
HAQ0.5 n (%)	15 (%25)	9 (%24,3)	0,940	1,03	0,40- 2,69
Psöriazis n (%)	6 (%9,7)	2 (%5,3)	0,707	1,93	0,37- 10,08
Entezit n (%)	15 (%24,2)	5 (%13,2)	0,181	2,10	0,70- 6,36
Daktilit n (%)	1 (%1,6)	2 (%5,3)	0,556	0,29	0,03- 3,37
Üveit n (%)	16 (%25,8)	6 (%15,8)	0,241	1,85	0,65- 5,25
İBH n (%)	1 (%1,6)	3 (%7,9)	0,061	-	-
Artrit n (%)	9 (%14,5)	13 (%34,2)	0,021	0,327	0,12- 0,86

*n*:sayı, *OR*: *Odd's Ratio*, %95 *CI*: güven aralığı, *BASRI*: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, *İBH*: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, *BASFI4*: *BASFI* skoru 4 puan ve üzeri, *HAQ0.5*: *HAQ* skoru 0.5 puan ve üzeri.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında HLA-B\*27, HLA-A\*02, HLA-A\*02 homozigotluğu ve HLA-C\*02 allelleri AS hastalarında daha sıklı. HLA-A\*02 homozigotluğu ile sindezmozofit sıklığında [ (OR:4,53, %95 CI: 0,97-21,23), HLA-B\*27 pozitifliği ile bilateral evre 4 sakroiliit sıklığında (OR:2,93, %95 CI: 1,06-8,1) istatistiksel anlamlı olarak artış saptandı. Diğer yandan, HLA-DRB1\*04 pozitif olan hastalarda bambu omurga (OR:0,19, %95 CI:0,14- 0,87) ve bilateral evre 4 sakroiliit (OR: 0,35, %95 CI:0,14- 0,87) sıklığı daha azdı. Lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet (OR:3,32, %95 CI:1,26-8,75), herhangi bir ekstraartiküler tutulum varlığı (OR:3,36, %95 CI:1,15-7,36) sindezmozofitle ilişkili bağımsız faktörler iken, HLA-A\*02 homozigotluğu (OR:3,31, %95 CI:1,07-10,26) orta-ileri evre kalça tutulumuyla ilişkili bağımsız faktör olarak saptandı. HLA-DRB1\*04 pozitif olan hastalarda bambu omurga 0,19 kat (p:0,019), bilateral evre 4 sakroiliit 0,35 kat (p:0,022) daha azdı. Karar ağacı modelleri tamamlandığında; erkek cinsiyet, ekstraartiküler tutulum, ileri tanı yaşı ve HLA-A\*02 homozigotluğunun sindezmozofitle ilişkili, erken tanı yaşı ve HLA-A\*02 homozigotluğu ise kalça tutulumu ile ilişkili demografik ve genetik özellikler olarak saptandı.

HLA-B\*27 SpA gelişiminde en büyük risk faktörlerindedir. Patogeneizde temel rol oynasa da ilişki tüm etnik gruplarda aynı değildir. Bununla birlikte, çevresel faktörler ve majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I ve sınıf II dahil olmak üzere diğer genetik faktörler gibi hastalığın başlangıcı üzerinde etkisi olan başka faktörler de vardır (94).

Ankilozan spondilit hastalarında HLA-B\*27 prevalansı %85-90 oranında bildirilmiş olsa da, toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Afrika-Amerikalı AS hastalarında %50, Arap AS hastalarında %64, Türk AS hastalarında %70, Yunan hastalarda %80,5, İspanyol hastalarda ise %94,3 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde ise HLA-B\*27 sıklığı %2-7 arasında değişiklik göstermektedir (95, 96). Bizim çalışmamızda da yapılan kohort çalışmalarına benzer şekilde AS hastalarında HLA-B\*27 sıklığı %72, sağlıklı kontrollerde ise %8 olarak saptandı.

PSOAS (Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis) ve NASC (The North American Spondylitis Consortium) kohortlarından elde edilen verilerle

yapılan çok merkezli birden fazla etnik grubun dahil edildiği bir çalışmada beyazlar arasında HLA-A\*02, C\*01, C\*02 allel sıklıklarında artış, A\*01, A\*03, B\*07, B\*08, B\*13, B\*35, B\*40, B\*44, B\*51, B\*57, C\*03, C\*06, C\*07 allel sıklıklarında azalma saptanmış. Genel kohortta HLA-A\*02 ile HLA-B\*27 negatif kohortta görülmemeyen, bir ilişki saptanmış. Aynı şekilde HLA-B\*27 pozitif olanlarda HLA-DRB1\*01:03 ile ilişki gözlenmiş (97). HLA-B\*27 ile *bağlantı dengesizliği* (LD), diğer MHC genlerinin ne ölçüde bağımsız bir rol oynadığının çözümlenmesini zorlaştırdığı yorumu yapılmıştır.

Doğu Asyalılarda yapılan bir çalışmada AS ile temel MHC ilişkilerinin HLA-B\*27 ve HLA-B\*40 ile olduğunu ve HLA-C\*15:02'nin hastalıkla risk ilişkisi olduğunu göstermiştir (98). Güney Hindistan'da yapılan bir çalışmada HLA-C\*02 AS ile olumlu ilişki içinde olduğu, HLA-A\*01 ve C\*06 ile negatif ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (99). Tunuslu hastalarda yapılan bir çalışmada HLA-B\*27, HLA-DRB1\*11, HLA-DQB1\*03 sıklıklarının arttığı, HLA-B\*07, HLA-B\*51, HLA-DRB1\*13 sıklıklarının ise kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı saptanmış. Yapılan çok değişkenli analizde HLA-DRB1\*11, HLA-DQB1\*03 allellerinin hastalıkla direkt ilişkisi olmadığı, HLA-B\*27 varlığında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu analizde HLA-B\*07 ve HLA-B\*51 allellerinin bağımsız olarak hastalıktan koruyucu olduğu gösterilmiştir (100). Faslı AS hastalarında yapılan bir çalışmada HLA-B\*27 ve HLA-C\*02 allellerinin hastalıkla ilişkili olduğu, HLA-B\*35 allel sıklığının ise AS hastalarında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (101). 1988'de Hollanda'da yapılan bir çalışmada farklı etnik gruplarda HLA-B\*27:02, HLA-B\*27:05 allelleri ile HLA-C\*01 ve HLA-C\*02 arasında pozitif LD bulunduğu gösterilmiş (102). 1993'te Kore'de yapılan bir çalışmada HLA-B\*27 ile HLA-A\*02, HLA-C\*01, HLA-C\*02; HLA-B\*35 ile HLA-C\*03 ve HLA-C\*04 haplotipleri arasında pozitif LD, HLA-A\*02 ile HLA-C\*04 arasında negatif LD olduğu, ve HLA-A, -B, -C allelleri arasında pek çok farklı LD olduğu gösterilmiştir (103).

Görüldüğü üzere farklı etnik gruplarda ve toplumlarda AS ile ilişkisi en güçlü gösterilmiş olan MHC alleli HLA-B\*27 olmuştur. Ancak diğer alleller toplumlar arasında oldukça fark göstermektedir. Bunlar arasında en sık göze çarpan HLA-A\*02, C\*02 allelleridir. HLA-B\*35 ve B\*51 ise genellikle koruyucu alleller olarak saptanmıştır. Ayrıca HLA-A\*02, HLA-C\*01, HLA-C\*02, HLA-DRB1\*01:03, HLA-

DRB1\*11, HLA- DQB1\*03 allellerinin de HLA-B\*27 ile LD içinde olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da daha önce belirtildiği üzere HLA-B\*27 hastalıkla en güçlü ilişki içindeki allellerdir. Ayrıca HLA-A\*02 ve HLA-C\*02 sıklıkları artmıştır. Bu durumda bizim çalışmamızda da HLA-B\*27 ile HLA-A\*02 ve HLA-C\*02 allelleriyle LD içinde olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca HLA-B\*35 ve C\*04 allellerinin AS hastalarında sıklıklarının azaldığı ve hastalığa karşı koruyucu olabileceği saptandı. Yine benzer şekilde HLA-B\*35 ve C\*04 arasında pozitif LD olabileceğini düşündürmektedir. Homozigot HLA-A\*02 da bizim çalışma grubumuzda önemli derecede arttığı görülmektedir, bilindiği kadarıyla bu durumun literatürde hastalıkla ilişkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca HLA-B\*27 pozitif olan hastalarda HLA-B\*35 sıklığında 0,34 kat azalma, HLA-C\*02 sıklığında 4,2 kat artış olduğu görülmekte. Bizim çalışmamız için bu durum HLA-B\*27 ile HLA-B\*35 ve HLA-C\*02 allelleri arasında negatif LD olabileceğini düşündürmektedir.

2009'da Ward et al. tarafından yapılan bir çalışmada AS hastalarında radyografik ciddiyeğin ileri tanı yaşı, erkek cinsiyet, aktif sigara içiciliği, HLA-B\*41:00, HLA-DRB1\*08:04, HLA-DQA1\*04:01, HLA-DQB1\*06:03 ve HLA-DPB1\*02:02 allellerinin varlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (57). Yapılan bir başka çalışmada ise sigara içip bırakmış olmak ve aktif sigara içiciliği hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında yüksek mSASSS progresyon oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (104). Portekiz'de yapılan bir çalışmada HLA-DQB1\*04 allelinin düşük BASFI, BASMI, mSASSS skorları olması nedeniyle koruyucu rol oynadığı, HLA-DRB1\*08 ve HLA-B\*14 allellerinin ise yüksek mSASSS değerleriyle ve bu nedenle radyolojik ciddiyeğe ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızda yaptığımız tek değişkenli analizde HLA-A\*02 homozigot olması sindezmozofite, HLA-B\*27 pozitifliği bilateral evre 4 sakroiliit sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir. HLA-DRB1\*04 negatif olan hastalarda ise bambu gelişiminin yaklaşık 5.2 kat, bilateral evre 4 sakroiliitin 2.8 kat arttığı görüldü. Bu durum HLA-DRB1\*04 allelinin aksiyel tutulumu karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Sindezmozofit ve bambu gelişimi gibi radyolojik şiddeti gösteren durumları etkileyebilecek HLA allelleri dışında cinsiyet, tanı yaşı, VKİ, sigara gibi pek çok faktör olduğundan lojistik regresyon ve karar ağacı modelleriyle radyolojik şiddeti etkileyen tüm faktörler yeniden değerlendirildi. Lojistik regresyon analizinde cinsiyet, tanı yaşı, herhangi bir ekstraartiküler tutulum olması, HLA-A\*02 homozigot allelinin sindezmozofite etkili faktörler olduğu görüldü.

Karar ağacında erkek cinsiyet, ileri tanı yaşı, herhangi bir ekstraartiküler tutulumun olması, HLA-A\*02 homozigot olması sindezmoftile ilişkili saptandı. Ayrıca herhangi bir ekstraartiküler tutulumu olmayan ve HLA-A\*02 homozigot olmayan, ileri yaşta tanı alan erkek hastalarda SpA açısından aile öyküsünün olması da sindezmoftit ile ilişkilendirildi.

Sindezmoftit genel olarak erken tanı yaşıyla ilişkilendirilmiş olsa da geç yaşta tanı alan erkeklerin sindezmoftininin olması tanıda gecikmeyle açıklanabilir. Bilindiği üzere AS hastaların ortalama 7 yıl tanı gecikmesi mevcuttur. Geç yaşta tanı alan ve tedavisi geciken bu hasta grubunda sindezmoftit görülmesi bununla ilişkili olabilir. Ayrıca yapılan modellemede cinsiyet, tanı yaşı, HLA-A\*02 durumundan bağımsız, HLA-B\*27 hem pozitif hem de negatif hastalarda sindezmoftit olduğu görüldü. HLA-B\*27 ile radyografik hasarı ilişkilendiren çalışmalar gibi herhangi bir ilgisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda HLA-B\*27 ile sindezmoftit arasında direk ilişki saptanmadı.

Kalça tutulumunu değerlendirmek için yapılan karar ağacında kalça tutulumunun HLA-A\*02 homozigot olması ve erken tanı yaşıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Modelin HLA-A\*02 homozigot olmayan kısmı incelendiğinde tanı yaşının, cinsiyetin, herhangi bir ekstraartiküler tutulumun, HLA-B\*27 allellerinin kalça tutulumuna katkısı görülmemektedir. Bu durum erken tanı almanın tek başına bağımsız olarak kalça tutulumuyla ilişkisinin olmadığını, HLA-A\*02 homozigot olmasıyla beraber etkili olduğunu düşündürmektedir.

Spinal hasarı göstermek için mSASSS skoruyla ilişkinin değerlendirildiği karar ağacı modelinde HLA-B\*27, ekstraartiküler tutulumun varlığı ve tanı yaşının kadınlardaki spinal tutulumun ciddiyetini etkilemediği görülmektedir. Kadın cinsiyetin ciddi spinal tutulumdan ve radyografik hasardan koruyucu olduğu görülmüştür. Erkek hastalarda ise ekstraartiküler tutulumu olan ve ileri yaşta tanı alan hastalarda ciddi spinal tutulum olduğu görülmektedir. Yine bu durum tanıda gecikmeyle açıklanabilir. Erkek cinsiyet incelendiğinde yine HLA-B\*27 varlığının spinal tutulumu etkilemediği görülmektedir. Ancak ekstraartiküler tutulumu olmayan ve HLA-B\*27 pozitif olan erkeklerde HLA-A\*02 homozigot olarak bulunduğu bu durumun ciddi spinal tutulumla belirgin bir şekilde ilişkili olduğu görülmektedir.



PSOAS (Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis) ve NASC (The North American Spondylitis Consortium) kohortlarından elde edilen verilerle yapılan çok merkezli birden fazla etnik grubun dahil edildiği bir çalışmada HLA-DRB1\*01:03'ün inflamatuvar bağırsak hastalığıyla da güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş (97). Yukarıda bahsedilen Portekiz'de yapılan çalışmada ayrıca HLA-DRB1\*08 allelinin üveit ile ilişkili olduğu saptanmış (7). Ayrıca HLA-B\*27 pozitif hastalarda negatiflerle karşılaştırıldığında akut anterior üveitin daha kötü prognozlu olduğu ve periferik artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Bizim çalışmamızda ise HLA-C\*02 üveitle, HLA-DRB1\*04 periferik artrit ile ilişkilendirildi. HLA-DRB1\*04 alleli AS gelişimi açısından istatistiksel olarak risk oluşturmazken ciddi spinal tutulmadan hastaları koruduğu ancak periferik artrit ile ilişkili olduğu görülmektedir.

İspanyol REGISPONDER (Registro Español de Espondiloartritis de la Sociedad) verileriyle yapılan bir çalışmada HLA-B\*27 varlığı erken hastalık başlangıcı ve aile öyküsüyle ilişkilendirilmiş ancak radyografik yapısal hasar ve klinik hastalık yüküyle bir ilişki saptanmamış (106). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ise HLA-B\*27 pozitifliği sindezmozit ile ilişkilendirilmiş (10). Pek çok kohort değerlendirildiğinde HLA-B\*27 pozitifliğinin radyolojik şiddet, sindezmozit ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiş, ancak sindezmoziti olan hastalarda HLA-B\*27 pozitifliğinin daha sık olduğu görülmüş. HLA-B\*27 pozitif AS hastalarının semptom ve tanı yaşlarının daha genç olduğu, tanıda gecikmenin daha kısa olduğu saptanmış. HLA-B\*27 pozitif hastalarda üveit riskinin ve aile öyküsünün arttığı, TNF inhibitörlerine cevabın daha iyi olduğu, daha az sıklıkla psöriazis ve İBH ile ilişkili olduğu görülmüştür (96).

Bizim çalışmamızda HLA-B\*27 erken tanı yaşı, uzun hastalık süresi ve aile öyküsüyle ilişkilidir. Bu bulgular literatürdeki pek çok çalışmaya benzerdir. Ciddi spinal tutulum, radyografik hasar açısından değerlendirildiğinde farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmakla beraber HLA-B\*27'nin radyografik hasarla kesin bir ilişkisi gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada HLA-B\*27 pozitif hastalarda şiddetli sakroiliit olduğu ve daha yüksek mSASSS skorları olduğu görülmektedir. Ancak sindezmozit ve bambu omurga gelişimiyle ilişkisi gösterilememiştir. Bu nedenle bu çalışmada radyografik hasar ve ciddi spinal tutulumla kesin bir ilişkiden bahsedilememektedir. Bunun nedenleri arasında radyografik hasarı etkileyen diğer faktörlerin olması, HLA-B\*27 ile LD ilişkisi içerisinde olan diğer allellerin bulunması sayılabilir.

Hastalığın klinik özellikleri her iki cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadınlarda hem spinal hem de sakroiliak alanlarda daha az yapısal hasar olduğu görülmüştür. Bu durumun immünolojik, genetik, hormonal nedenlerden olabileceği düşünülmektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada AS olan erkeklerde IL17RA (IL-17 reseptör antikor) gen ekspresyonunun artması, MEFV gibi immün sensörler, otofaji ilişkili genler, bazı proteazlar artmış olarak saptanmış. Doku spesifik alkalın fosfatazda (TNAP) gelişen tek nükleotid polimorfizmi ankilozan spondiliti olan erkeklerde hastalıkla ilişkili bulunmuş. Kadın ve erkek arasındaki hormonal farklılıkların da klinik farklılıklar açısından potansiyel bir kaynak olduğu düşünülmektedir. Östrojenin TNF alfa üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak artrit ile östrojen arasında ilişki olduğunu gösteren kaynaklar da mevcuttur, bu nedenle ileri araştırma yapılması gerekir. Kadınlarda erkeklere göre BASRI skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak erkeklerle aynı düzeyde radyografik hasarı olan kadınlarda daha fazla fonksiyonel bozukluk saptanmıştır. Ekstraartiküler tutulumlar açısından bakıldığında her iki cinsiyet arasında belirgin fark saptanmamıştır. Bir sistematik literatür derlemesinde erkeklerde ve kadınlarda üveit sıklığının benzer olduğu (sırasıyla %28,5'e karşı, %33,3) bulunmuş. Aksine kadınlarda erkeklere oranla daha sık ve ciddi entezit ve daktilit saptanmış (107).

Bizim çalışmamızda erkeklerde sindezmofit, bambu gelişimi, yüksek servikal ve lomber BASRI skorları, şiddetli sakroiliit kadınlara oranla diğer çalışmalara benzer şekilde anlamlı olarak fazla saptandı. Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında fark yoktu. Ekstraartiküler tutulumlar açısından da her iki cinsiyet arasında fark saptanmadı. Ancak kadınlarda periferik artrit anlamlı şekilde artmış bulundu. Ancak altta yatan mekanizma ve patogenezele ilgili pek çok çalışma olmakla beraber bu durumu açıklayacak immünolojik, genetik ve hormonal nedenler kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sigara kullanımı ve obezitenin aksiyel tutulumun radyografik şiddeti üzerine etkisi saptanmamıştır. Literatürde bu konudaki verilerde tartışmalıdır ve daha çok AS hastalarında radyolojik progresyonla ilişkileri üzerinedir. Hasta sayısının az olması, hasta grubumuzda şimdi ya da geçmişte sigara kullanımı oranının sık olması ve hastaların ortalama vücut kitle indekslerinin yüksek olması nedeniyle bu ilişkiler gösterilememiş olabilir.

Bu çalışmanın, 10 yıldan fazla semptom süresi olan hastaları içermesi, aksiyel tutulumun radyografik şiddeti ve ilişkili faktörleri, hastalık süresinden göreceli bağımsız olacak şekilde incelenmesini sağlamıştır. Ayrıca HLA-B\*27 dışında, diğer HLA allelleri ve aksiyel tutulumun radyografik şiddetinin arasındaki ilişkiyi inceleyen, ülkemizde yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmamızda, AS hastalarında HLA-A\*02 homozigotluğunun sık ve aksiyel tutulumun radyografik şiddeti ile ilişkisinin gösterilmesi literatüre yeni ve özgün bir katkı sunacaktır.

Çalışmamızda, bütçe kısıtlılığı nedeniyle genetik analiz yapılan hasta sayısının az olması, çalışmamızda sık saptanan HLA allellerinin, alt tiplerinin çalışılmaması en önemli kısıtlılık yönüdür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında, HLA-B\*27, HLA-A\*02 ve HLA-C\*02 allelleri AS hastalarında daha sık, HLA-B\*35 ve HLA-C\*04 allel sıklıkları ise az olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda bulunanlara benzer şekilde HLA-B\*27 ile HLA-A\*02 ve HLA-C\*02 arasında LD olabilir, bu da bu allellerin tek başına hastalığa ve kliniğine etkisini değerlendirmede kısıtlayıcı bir etki yaratmaktadır.
2. Çalışmamızda, sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında HLA-A\*02 homozigotluğu AS hastalarında sık olarak saptanmıştır. AS hastalarında sindezmozit, kalça tutulumu, yüksek mSASSS skoru ile HLA-A\*02 allelinin homozigotluğu ve erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. HLA-B\*27 pozitiliği ile HLA-A\*02 allelleri arasında LD olabileceği ve sıklığının arttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak, AS hastalarında HLA-A\*02 homozigotluğunun sıklığı, klinik ve radyolojik bulgulara etkisi ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Bu açıdan, çalışmamızın literatüre yeni ve özgün bir katkısı olacaktır.
3. Kalça tutulumu özelinde erken tanı almanın tek başına bağımsız olarak kalça tutulumuyla ilişkisinin olmadığını, HLA-A\*02 homozigot olmasıyla beraber etkili olduğunu düşünülmektedir.
4. HLA-B\*27 pozitif olanlarda erken tanı yaşı, uzun hastalık süresi, aile öyküsü, bilateral evre 4 sakroiliit ve daha yüksek mSASSS skorları olduğu görülmüştür. HLA-B\*27 pozitif olması çok değişkenli analizde aksiyel tutulum radyografik şiddetine, ciddi spinal tutulum ve kalça tutulumuna direkt etkisi saptanmamıştır. Literatürde bu konudaki veriler çelişkilidir, bizim çalışmamızda da HLA-B\*27 aksiyel tutulum şiddetine direkt etkisi gösterilememiştir.
5. Bambu gelişimi açısından analiz, yeterli hasta sayısı olmadığından güvenilir bulunmadı. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu hasta gruplarıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. HLA-C\*02 üveitle, HLA-DRB1\*04 periferik artrit ile ilişkilendirilmiştir. HLA-DRB1\*04 alleli AS gelişimi açısından istatistiksel olarak risk oluşturmazken ciddi spinal tutuludan hastaları koruduğu ancak periferik artrit ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

7. Her iki cinsiyet karşılaştırıldığında erkeklerde hastalık sıklığının, klinik şiddetinin, radyografik hasarın daha fazla olduğu saptanmıştır. Kadın cinsiyet, herhangi bir ekstraartiküler tutulumun varlığının ciddi spinal tutulumdan ve radyografik hasardan koruyucu olduğu görülmüştür. Literatürde de bildirildiği üzere bu durumun immünolojik, genetik, hormonal nedenlerden olabileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Navarro-Compán V. An Update on Diagnosis and Classification of Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(8):39.
2. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):137-43.
3. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, et al. The Phenotype of Axial Spondyloarthritis: Is It Dependent on HLA-B27 Status? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(6):856-60.
4. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, Reveille JD, Davis JC, Jr., Weisman MH, et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology.* 2011;258(1):192-8.
5. Ward MM, Tan S. Syndesmophyte Growth in Ankylosing Spondylitis: from Laboratory to Bedside. *Curr Rheumatol Rep.* 2023.
6. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):52-9.
7. Pimentel-Santos FM, Matos M, Ligeiro D, Mourão AF, Ribeiro C, Costa J, et al. HLA alleles and HLA-B27 haplotypes associated with susceptibility and severity of ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Tissue Antigens.* 2013;82(6):374-9.
8. Chiowchanwisawakit P, Pithukpakorn M, Luangtrakool K, Permpikul P. HLA-B\*27:04 associated with enthesitis and younger age of onset, and HLA-B allele profile in patients with ankylosing spondylitis in Thailand: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(3):411-7.
9. Lu J, Yang J, Dong W, Tang B, Cao L, Lin Y, et al. Predominant frequency of HLA-B\*27 in patients with ankylosing spondylitis in southeastern China. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1696-701.
10. Firat SN, Yazıcı A, Yilmazer B, Coşan F, Savlı H, Cefle A. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis and its relationship with clinical findings in patients from Turkey. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(4):268-71.
11. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(5):343-64.
12. Ortolan A, Kiltz U, Doria A, Aggarwal A, Ramonda R. Do we believe in non-radiographic axial spondyloarthritis? A debate. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102703.
13. Arnbak B, Grethe Jurik A, Hørslev-Petersen K, Hendricks O, Hermansen LT, Loft AG, et al. Associations Between Spondyloarthritis Features and Magnetic Resonance Imaging Findings: A Cross-Sectional Analysis of 1,020 Patients With Persistent Low Back Pain. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):892-900.
14. Ulutaş F, Çobankara V, Şenol H, Karasu U, Kaymaz S, Yaşar CA, et al. A single center experience: physician related diagnostic delay and demographic and clinical differences between patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rom J Intern Med.* 2021;59(3):278-85.
15. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
16. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):905-10.
17. Bohn R, Cooney M, Deodhar A, Curtis JR, Golembesky A. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(2):263-74.

18. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008;35(2):305-9.
19. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.
20. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020;10(10):1461.
21. Kocatürk B, Balık Z, Pişiren G, Kalyoncu U, Özmen F, Özen S. Spondyloarthritides: Theories and beyond. *Front Pediatr.* 2022;10:1074239.
22. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):401-17.
23. Fiorillo MT, Meadows L, D'Amato M, Shabanowitz J, Hunt DF, Appella E, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis correlates with the C-terminal residue of peptides presented by various HLA-B27 subtypes. *Eur J Immunol.* 1997;27(2):368-73.
24. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens.* 1995;45(3):169-76.
25. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(10):362.
26. Appel H, Kuon W, Kuhne M, Wu P, Kuhlmann S, Kollnberger S, et al. Use of HLA-B27 tetramers to identify low-frequency antigen-specific T cells in Chlamydia-triggered reactive arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(6):R521-34.
27. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:29-48.
28. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8(+) T-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest.* 2000;106(1):47-53.
29. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res.* 2018;7.
30. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(10):58.
31. Grandon B, Rincheval-Arnold A, Jah N, Corsi JM, Araujo LM, Glatigny S, et al. HLA-B27 alters BMP/TGFβ signalling in Drosophila, revealing putative pathogenic mechanism for spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(12):1653-62.
32. Martín-Esteban A, Sanz-Bravo A, Guasp P, Barnea E, Admon A, López de Castro JA. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype on the HLA-B\*27 peptidome. *J Autoimmun.* 2017;79:28-38.
33. Babaie F, Mohammadi H, Hemmatzadeh M, Ebrazeh M, Torkamandi S, Yousefi M, et al. Evaluation of ERAP1 gene single nucleotide polymorphisms in immunomodulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines profile in ankylosing spondylitis. *Immunol Lett.* 2020;217:31-8.
34. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2007;47(2):132-7.
35. 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. *Nat Genet.* 2007;39(11):1329-37.
36. Michalek MT, Grant EP, Gramm C, Goldberg AL, Rock KL. A role for the ubiquitin-dependent proteolytic pathway in MHC class I-restricted antigen presentation. *Nature.* 1993;363(6429):552-4.

37. Rock KL, Gramm C, Rothstein L, Clark K, Stein R, Dick L, et al. Inhibitors of the proteasome block the degradation of most cell proteins and the generation of peptides presented on MHC class I molecules. *Cell*. 1994;78(5):761-71.
38. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends in Immunology*. 2016;37(11):724-37.
39. 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 Rheum*. 2006;54(2):569-78.
40. Akar S, Birlik M, Aksu K, Senocak O, Akkoc N, Kabasakal Y, et al. Clinical history for inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: the sensitivity, specificity and consistency of clinical features. *Rheumatol Int*. 2009;29(3):349-51.
41. Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation*. 2014;17 Suppl 2:3-10.
42. Hart FD. Ankylosing spondylitis. *Br Med J*. 1958;2(5104):1082-3.
43. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977;237(24):2613-4.
44. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):501-12.
45. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
46. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
47. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):196.
48. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1511-21.
49. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):399-405.
50. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(8):2622-32.
51. Wang R, Bathon JM, Ward MM. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):518-28.
52. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Current Opinion in Rheumatology*. 2012;24(4):363-9.
53. Clarke J. HLA-B27-related pathway mediates syndesmophyte formation in AS. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):3.
54. Liu C-H, Raj S, Chen C-H, Hung K-H, Chou C-T, Chen I-H, et al. HLA-B27-mediated activation of TNAP phosphatase promotes pathogenic syndesmophyte formation in ankylosing spondylitis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(12):5357-73.
55. Wang C-M, Jan Wu Y-J, Lin J-C, Huang L-Y, Wu J, Chen J-Y. Genetic effects of B3GNT2 on ankylosing spondylitis susceptibility and clinical manifestations in Taiwanese. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(7):1283-94.
56. Wang CM, Ho HH, Chang SW, Wu YJ, Lin JC, Chang PY, et al. ERAP1 genetic variations associated with HLA-B27 interaction and disease severity of syndesmophytes formation in Taiwanese ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R125.



57. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC, Jr., Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):859-66.
58. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(6):413-22.
59. Pandey A, Ravindran V. Ocular Manifestations of Spondyloarthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(1):24-9.
60. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):554-60.
61. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:728471.
62. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Current Rheumatology Reports.* 2014;16(8):434.
63. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):451-71.
64. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1029-35.
65. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2162-76.
66. Kiltz U, Lalazi B, Baraliakos X. Assessments und Outcome-Parameter bei axialer Spondyloarthritis in klinischen Studien und in der täglichen Praxis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2023;82(5):380-8.
67. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2019;78(1):3-64.
68. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
69. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-33.
70. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i97-103.
71. Baraliakos X, Maksymowych WP. Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(4):608-23.
72. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(4):573-604.
73. Lee SG, Kim IJ, Kim KY, Kim HY, Park KJ, Kim SJ, et al. Assessment of bone synthetic activity in inflammatory lesions and syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: the potential role of 18F-fluoride positron emission tomography-magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):90-7.
74. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2015;1(1):15013.
75. Poddubny D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
76. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology.* 2005;44(5):577-86.
77. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.

78. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(S11):S47-S58.
79. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53.
80. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-5.
81. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
82. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):Cd011321.
83. Karaca NB, Ünal E, Karakaya J, Kalyoncu U, Kiraz S. Effectiveness of a supervised group exercise therapy based on the biopsychosocial model introduced simultaneously with anti-TNF therapy in anti-TNF-naive patients with active ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2022;52(3):667-76.
84. Sari İ, Öztürk MA, Akkoç N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):416-30.
85. Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756-65.
86. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8.
87. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *Bmj*. 2006;333(7568):581-5.
88. Yin Y, Wang M, Liu M, Zhou E, Ren T, Chang X, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):111.
89. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
90. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1285-99.
91. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-7.
92. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-26.
93. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing

- spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):799-804.
94. Londono J, Santos AM, Peña P, Calvo E, Espinosa LR, Reveille JD, et al. Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns. *BMJ Open.* 2015;5(11):e009092.
  95. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(5):615-8.
  96. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B\*27-Positive Versus HLA-B\*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):26.
  97. Reveille JD, Zhou X, Lee M, Weisman MH, Yi L, Gensler LS, et al. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):66-73.
  98. Wang G, Kim TH, Li Z, Cortes A, Kim K, Bang SY, et al. MHC associations of ankylosing spondylitis in East Asians are complex and involve non-HLA-B27 HLA contributions. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):74.
  99. Madhavan R, Parthiban M, Rajendran CP, Chandrasekaran AN, Zake L, Sanjeevi CB. HLA class I and class II association with ankylosing spondylitis in a southern Indian population. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:403-7.
  100. Kchir MM, Hamdi W, Laadhar L, Kochbati S, Kaffel D, Saadellaoui K, et al. HLA-B, DR and DQ antigens polymorphism in Tunisian patients with ankylosing spondylitis (a case-control study). *Rheumatol Int.* 2010;30(7):933-9.
  101. El Mouraghi I, Ouarour A, Ghozlani I, Collantes E, Solana R, El Maghraoui A. Polymorphisms of HLA-A, -B, -Cw and DRB1 antigens in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and a comparison of clinical features with frequencies of HLA-B\*27. *Tissue Antigens.* 2015;85(2):108-16.
  102. Breur-Vriesendorp BS, de Waal LP, Ivanyi P. Different linkage disequilibria of HLA-B27 subtypes and HLA-C locus alleles. *Tissue Antigens.* 1988;32(2):74-7.
  103. Kim TG, Han H, Lim BU, Kim W, Kim SM. Distribution of HLA class I alleles and haplotypes in Korean. *J Korean Med Sci.* 1993;8(3):180-6.
  104. Nam B, Koo BS, Choi N, Shin JH, Lee S, Joo KB, et al. The impact of smoking status on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis on anti-tumor necrosis factor treatment. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:994797.
  105. Akassou A, Bakri Y. Does HLA-B27 Status Influence Ankylosing Spondylitis Phenotype? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018;11:1179544117751627.
  106. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):221.
  107. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):687-94.

## 8. EKLER

### EK-1. Aydınlatılmış Onam ve Gönüllü Katılım Formu

#### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Ankilozan spondilit isimli hastalığın ilerleyişinde etkili olan genetik (kalıtsal) nedenleri bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi Ankilozan Spondilit Hastalarında, Ciddi Spinal Tutulum ile İlişkili Klinik, Demografik Özellikler ve HLA Allellerinin İncelenmesidir.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni tarafınıza ankilozan spondilit tanısının konulmuş olmasıdır. Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan alınması gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Toplanan kanlar Hacettepe Üniversitesi bünyesinde Doku tiplendirme laboratuvarında tetkik edilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:** Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

**Araştırma sonuçlarının bildirim:** Sizin hastalığınızın ilerleyişinde etkili bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı isteğiniz dahilinde size bildireceğiz.

Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- ( ) Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum  
 ( ) Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum

#### **Kan Örneklerinin Saklanması**

Örneklerinizin uzun vadede yürütülebilecek ancak henüz tanımlanmamış olan her türlü araştırmada size tekrar başvuru gerektirmeyecek şekilde kullanılabilmesi için Geniş Onam istenmektedir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

- ( ) Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum. ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.  
 ( ) Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.  
 ( ) Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

( ) Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

( ) Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

\*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Dr. Çisem Okur tarafından Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer almayı kabul ediyorum.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

**EK-2. Araştırmanın Veri Toplama Formu**

**Ankilozan Spondilit Hastalarında, Ciddi Spinal Tutulum ile İlişkili Klinik, Demografik Özellikler ve HLA Allellerinin İncelenmesi**

**VERİ TOPLAMA FORMU**

Hasta No:		Form Tarihi:	
Cinsiyet:		Doğum Tarihi:	

<b>Eğitim Düzeyi:</b> <input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Lisans <input type="checkbox"/> Lisans üstü	<b>Medeni Hal:</b> <input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Bekar <input type="checkbox"/> Dul <input type="checkbox"/> Boşanmış <input type="checkbox"/> İlişkisi var
<b>Meslek:</b>	
<b>Boy:</b>	<b>Kilo:</b>
<b>Sigara:</b>	<input type="checkbox"/> İçiyor .... Paket/ .... yıl <input type="checkbox"/> Bırakmış <input type="checkbox"/> Hiç kullanmamış
<b>Alkol kullanımı:</b>	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Sosyal içicilik
<b>Anne Doğum Yeri:</b>	<b>Baba Doğum Yeri:</b>
<b>Anne- Baba Akrabalık</b> <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>İnflamatuar Bel Ağrısı</b> <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<b>Başlangıç tarihi:</b>

<b>Aile Öyküsü</b>	
<b>SpA</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>PsA</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>Psöriazis</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>Üveit</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>Artrit</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>FMF</b>	<b>Akrabalık derecesi:</b> 1. 2. 3.
<b>Komorbiditeler:</b>	
<b>Kullanılan İlaçlar:</b>	
<b>Antidepresan/ antipsikotik kullanımı:</b>	

<b>SpA Ortak Özellikleri Sorgulama</b>	
İBA	
Periferik Artrit (Tutulan Eklemler)	
Entezit (entezit bölgeleri)	
Daktilit (yeri)	
Üveit	
İBH (Crohn ya da ülseratif kolit)	
Psöriazis	
HLA B27	<input type="checkbox"/> Bakılmamış <input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif
Sakroiliak eklem görüntüleme	Sağ: Sol:

Torakolomber grafi: sindesmofit	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yapılmamış
Servikal Grafi: sindesmofit	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yapılmamış
Bambu kamışı	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yapılmamış
Ayak Grafisi Entezopati	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yapılmamış <input type="checkbox"/> Aşıl <input type="checkbox"/> Plantar
Sakroiliak MRG	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Yapılmamış
MRG sonuç :	

<b>Hastanın Tanısı:</b>	
<b>Tanı Tarihi:</b>	
<b>NSAİD kullanımı:</b>	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
<b>DMARD kullanımı:</b>	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Kullanılan DMARD/ Dozu:
<b>Biyolojik Ajan kullanımı:</b>	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Kullanılan Biyolojik Ajan / Dozu: Kullanılan Tarihler:

<b>FMF Bilgileri (Varsa)</b>	
<b>FMF semptom başlangıç tarihi:</b>	<b>FMF tanı tarihi:</b>
<b>FMF semptomlar</b>	
Ateş	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Karın ağrısı (Serozit)	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Göğüs ağrısı (Plevrit)	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Perikardit	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Artrit	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Tutulan eklem	
Kronik artrit	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok



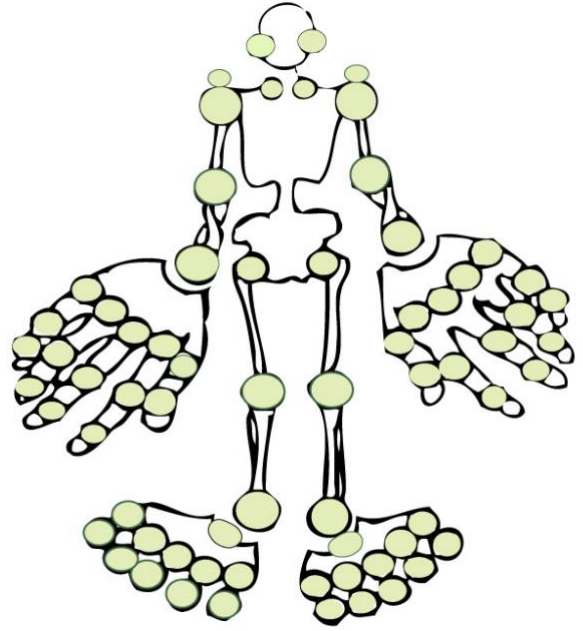
Tutulan eklem	
Kalça tutulumu	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Erizipel Benzeri Döküntü	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Febril miyalji	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Menstruasyon ilişkili ağrı	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Skrotum şişlik	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Uzamış febril miyalji	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Vaskülit	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
<b>MEFV mutasyonu</b>	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
MEFV sonucu	
Kolşisin kullanıyor mu?	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Mevcut kolşisin dozu	
Amiloidoz var mı?	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Proteinüri var mı?	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok

**AKTİF EKLEMLER**

Ø HASSAS

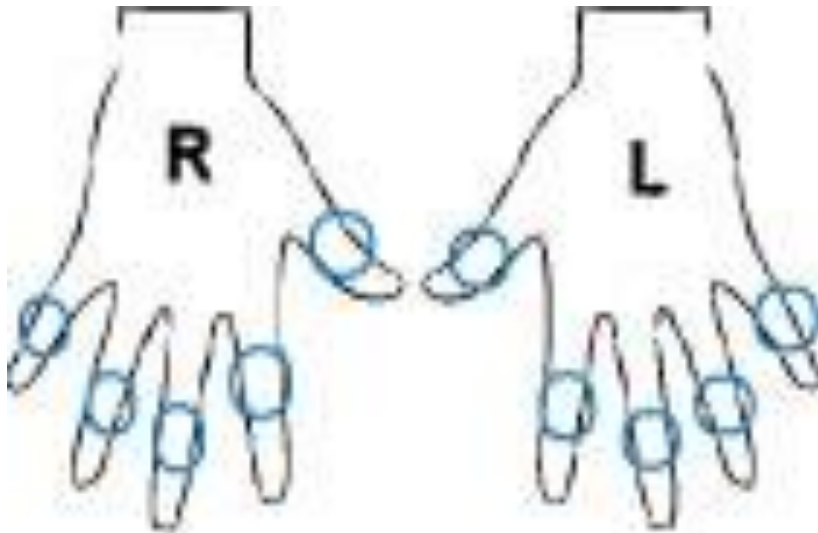
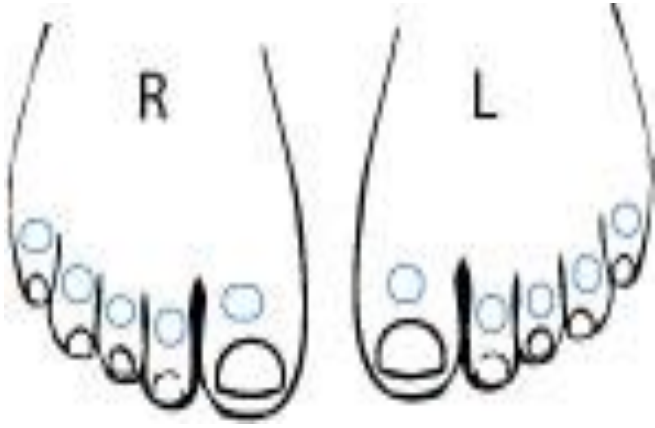
X ŞİŞ EKLEM

● HASSAS VE ŞİŞ EKLEM



..... HASSAS EKLEM

..... ŞİŞ EKLEM

**DAKTİLİT** EVET  HAYIR

## ENTEZİT MUAYENESİ

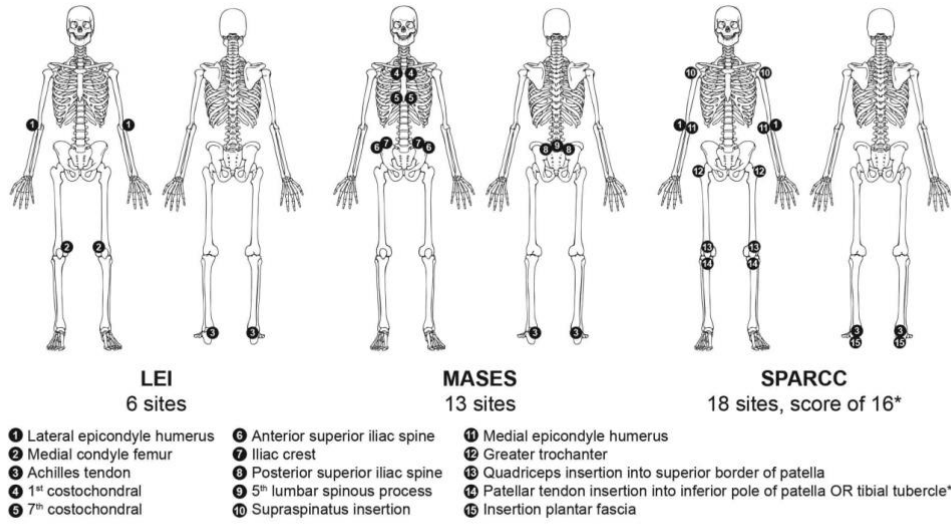


Figure 1. Enthesis sites evaluated by each instrument. \* For scoring purposes, the inferior patella and tibial tuberosity are considered 1 site because of their anatomical proximity. LEI: Leeds Enthesis Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

### Entezit skorlaması

Leiden entezit indeksi:

SPARCC entezit indeksi:

MASES entezit indeksi:

Entezal bölgeler	Sağ (var/yok)	Sol (Var/Yok)
Humerus Lateral epikondil		
Femur Medial Kondil		
Aşil tendon		
Birinci Kostokondral		
Yedinci kostokondral		
Anterior süperior iliak spine		
İliak kanat		
Posterior süperior iliak spine		
Beşinci lumbar spinos proses		
Supraspinatus insersiyosu		
Humerus Medial epikondil		
Büyük torakanter		
Patellanın süperior kenarına Quadriceps insersiyosu		
Tibial tüberkül		
Plantar fasia insersiyosu		

### Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)

Aşağıdaki her satırda geçen haftaya dair her soruya verdiğiniz yanıtı en iyi tanımlayan rakama dikey bir işaret koyunuz.

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

3. Boyun, sırt veya kalça dışındaki eklemlerde yaşadığınız ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

4. Dokunma veya basıya karşı hassas olan bölgelerde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 saat

1 saat

2 saat veya daha fazla

HAQ -DI (Health Assessment Questionnaire- Disability Index) Sağlık Değerlendirme Anketi

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3
<b>GİYİNME/ GENEL BAKIM</b>				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				

**OTURUP/ KALKMA**

3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				

**YEMEK YEME**

5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak				

**YÜRÜYÜŞ**

8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				

**HİJYEN**

10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				

**UZANMA**

13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?				

**KAVRAMA**

15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				

**DİĞER AKTİVİTELER**

18-Evin dışındaki işleri, örneğin Alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu? Ufak tefek bahçe işleri gibi işler yapabiliyor mu?				

TOTAL=

TOTAL/20=

## Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)

1. Birisinden yardım ya da yardımcı cihaz kullanmadan, çorap veya tayt giymek

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

3. Herhangi bir yardım almadan ve yardımcı araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

5. Sırt üstü yatariken ardim almadan yerden kalkmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (Örn: fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri, spor)

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

10. Tüm gün boyunca evdeki veya işteki aktiviteleri yapmak

Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Mümkün değil

**Hasta Global VAS:**

**Doktor Global VAS:**