T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARININ TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLARIN TİYOL-DİSÜLFİT DÜZEYİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra FIRAT

Ankara/2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARININ TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLARIN TİYOL-DİSÜLFİT DÜZEYİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra FIRAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran ERTEN

Ankara, 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 09/05/2022

Dr. Semra FIRAT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen yetişmemizde büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman ERSOY olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN, Prof. Dr.İmdat DİLEK, Prof. Dr. Şükran ERTEN, Prof. Dr.Oya TOPALOĞLU, Prof. Dr.Reyhan ERSOY, Prof. Dr.Bekir ÇAKIR, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN, Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ, Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI, Prof.Dr Mehmet Ali Nahit ŞENDUR, Doç.Dr. Kamile SILAY, Dr. Öğr. Üyesi Salih BAŞER'e ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç, Dr. İhsan ATEŞ'e sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda desteğini her an hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Şükran ERTEN'e sabrı, içtenliği ve yol göstericiliği için şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarından dolayı başta Romatoloji BD çalışanlarına olmak üzere ve tüm anabilim dalı personeline,

Tez çalışmamda büyük emekleri geçen Biyokimya BD çalışanlarına,

Asistanlığım süresince her konuda bilgi ve birikimlerinden yararlandığımız, yoğun günlerinde dahi yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıymetli arkadaşlarıma,

Büyük emeklerle beni bu günlere getiren her zaman her konuda yanımda olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Semra FIRAT

İÇİNDEKİLER

BEYAN i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
ÖZET x
ABSTRACT xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.Spondiloartritler 3
2.1.1.Spondiloartrtrilerin Tanımı ve Sınıflandırılması 3
2.1.2. Spondiloartritlerde Epidemiyoloji 3
2.1.3. Spondiloartritlerde Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar 4
2.1.3.1. Klinik Bulgular 4
2.1.3.1.1. Kas-İskelet Sistemi ve Bulguları 4
2.1.3.1.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Bulgular 5
2.1.3.1.2.1. Akut Ön Üveit: 5
2.1.3.1.2.2. İnflamatuar Barsak Hastalığı: 6
2.1.3.1.2.3. Psöriasiz 6
2.1.3.1.2.4. Kardiyovasküler Tutulum 6
2.1.3.1.2.5. Pulmoner Tutulum 6
2.1.3.2. Komplikasyonlar 6
2.1.3.2.1. Osteopeni ve Kırıklar 7
2.1.3.2.2. Nörolojik Bulgular 7
2.1.3.2.3. Böbrek Tutulumu 7
2.1.4. Spondiloartritlerde Etyopatogenez 7
2.1.5. Spondiloartritlerde Fizik Muayene 8
2.1.6. Spondilartritte Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri 10
2.1.6.1. Spondilartritte Laboratuvar Bulguları 10
2.1.6.2. Spondilartritte Görüntüleme Yöntemleri 10
2.1.7. Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri 13

2.1.7.1. Aksiyel Spa İçin Sınıflandırma Kriterleri 15
2.1.7.2.Periferik Spa İçin Sınıflandırma Kriterleri 16
2.1.8. Hastalık Aktivite Ölçekleri 17
2.1.8.1. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) 17
2.1.8.2. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) 18
2.1.9. Spondiloartritlerde Tedavi Yaklaşımları 21
2.1.9.1.Non Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları 21
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları 22
2.1.9.2.1. Semptomları Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar 22
2.1.9.2.2. Hastalığı Kontrol Altına Alan Antiromatizmal Tedaviler (DMARD) 23
2.1.9.2.3. Biyolojik Ajanlar 23
2.2.Oksidatif Stres 25
2.2.1.Serbest Radikaller ve Oksidan Moleküller 25
2.2.2. Reaktif Oksijen Ürünleri 26
2.2.2.1.Serbest Radikallerin Etkileri 27
2.2.2.1.1. Lipid Peroksidasyonu 27
2.2.2.1.2. Protein Oksidasyonu 28
2.2.2.1.3. Kabonhidratların Oksidasyonu 28
2.2.2.1.4. Serbest Radikallerin Dna Üzerine Etkileri 28
2.2.3. Antioksidan Sistem 28
2.2.3.1.Enzimatik Antioksidanlar 29
2.2.3.2.Non Enzimatik Antioksidanlar 29
2.2.4. Oksidatif Stres ve Dinamik Tiyol Disülfit Dengesi 29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 31
3.1 İstatiksel Analiz 31
4.BULGULAR 33
5.TARTIŞMA 45
6.KAYNAKLAR 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

SpA : Spondiloartrit

AxSpa : Aksiyel Spondiloartrit

AS : Ankilozan Spondilit

Nr-axSpa : Non-radyografik Aksiyel Spondiloartrit

SI : Sakroiliak

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP : C-Reaktif Protein

HLA : Human Leucocyte Antigen

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society (Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu)

mNY : modifiye New York Kriterleri

ESSG : European Spondyloarthritis Study Group (Avrupa Spondiloartrit Çalışma GrubU)

BASDAI : Bath ankylosing spondylitis disease activity index (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity İndex (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru)

VAS : Visual Analogue Score

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

USG : Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

STIR : Short Tau İnvertion Recovery

NSAİİ : Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar

ROS :Reaktif Oksijen Radikalleri

ERAP :Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz

EULAR **:**European League Against Rheumatism

ACR : American College of Rheumatology

SAA :Spondylitis Association of America

SPARTAN **:**Spondyloarthritis Research and Treatment Network

TNF :Tümör Nekroz Faktör

H2O2 :Hidrojen peroksit

O2- :Süperoksit radikali

HO- :Hidroksil radikali

SOD :süperoksid dismutaz

CAT :katalaz

GSH-Px :glutatyon peroksidaz

GR :glutatyon reduktaz

GST :glutatyon-S-transferaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Skora göre hastalık aktivitesi değerlendirmesi (71 20
Şekil 2. Klinik iyileşmenin yorumlanması (71) 21
Şekil 3. Aksiyel Spondiloartrit Tedavisi İçin Öneriler 21

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sakroiliitin Modifiye New York Kriterlerine Göre Radyolojik Olarak Derecelendirilmesi 11
Tablo 2. Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri 13
Tablo 3. ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu) 14
Tablo 4. ASAS Spa sınıflandırma kriterleri 15
Tablo 5. BASDAİ Hastalık İndeksi 18
Tablo 6. ASDAS-CRP/ESR hesaplama şekli (71) ; 19
Tablo 7. ASDAS Formülü 20
Tablo 8. Bireylerin demografik bulgularının gruplara göre karşılaştırması 33
Tablo 9. Hastaların klinik özelliklerine göre dağılımı 34
Tablo 10. Kullanılan ilaçların hastalık gruplarında dağılımı 35
Tablo 11. Biyolojik ajan tedavi öncesi hastalık aktivite parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması 35
Tablo 12. Dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması 36
Tablo 13. Biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ayda hastalık aktivite parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması 37
Tablo 14. Biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ay dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması 38
Tablo 15. Biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ayda hastalık aktivite parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması 39
Tablo 16. Biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ay dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması 40
Tablo 17. Hastalık aktivite parametreleri ve dinamit tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay karşılaştırması 41
Tablo 18. Hastalık aktivite parametreleri ve dinamit tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay karşılaştırması 42
Tablo 19. Biyolojik tedavi öncesi bazal BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleri ile dinamik Tiyol-Disülfit parametrelerinin korelasyon analiz bilgileri 43

Tablo 20. Biyolojik tedavi sonrası 6. ayda bakılan BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleri ile Dinamik Tiyol-Disülfit Parametrelerinin korelasyon analiz bilgileri 44

ÖZET

Aksiyel Spondiloartrit Hastalarında Biyolojik Ajanların Tiyol-Disülfid Değişkenlerine Etkisi

Amaç: Oksidatif hasar ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması ile oluşan oksidatif stresin, ankilozan spondilit (AS) dahil çeşitli inflamatuar hastalıkların patogenezi üzerinde rolü mevcuttur. Önemli bir antioksidan olan tiyoller, oksidan moleküller ile reaksiyona girerek disülfit bağlarını oluşturur. Bu şekilde tiyol ve disülfit dengesi korunur. Çalışmamızda; Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yöntem ile aksiyel spondiloartritli (axSpa) biyolojik ajan başlanan hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 3. ve 6. ayında tiyol-disülfit değişkenlerinin düzeyi ölçülerek biyolojik ajanların oksidatif stres üzerine etkisi irdelenmiştir. Ayrıca tiyol-disülfit değişkenlerinin düzeyleri ile hastalık aktivite göstergeleri arasında korelasyon da değerlendirilmiştir.

Materyal-Yöntem: Çalışmamıza Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji kliniğine başvuran daha önce axSpa tanısı ile takip edilen 18-70 yaş arasında yeni biyolojik ajan başlanan ve daha önce biyolojik ajan kullanan ancak biyolojik ajan tedavisine en az 3 ay ara veren axSpa'lı 37 hasta dahil edildi. Gebelik, malignite, enfeksiyon durumu olan hastalar ve tedavi sırasında biyolojik ajan tedavisine ara verenler çalışmadan çıkarıldı. Her hastanın ayrıntılı öyküsü, romatolojik muayenesi, sakroiliak grafisi ve sakroiliak MRG görüntülemeleri, HLA-B27 genetik sonuçları sorgulandı. Biyolojik ajan tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası 3. ve 6. ayda olmak üzere akut faz testleri (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP) ve hastalık aktivite skorları visual analogue score (VAS), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) skoru ve ankylosing spondylitis disease activity index (ASDAS)-CRP, ASDAS-ESH tespit edilip kaydedildi. Hastalardan rutin olarak bakılan parametrelere ek biyolojik ajan tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. ayda olmak üzere olan tiyol-disülfit değişkenlerinin düzeyi ölçüldü. Bu çalışılan parametreler ile biyolojik ajan başlanan axSpa'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. ayında nativ tiyol, toplam tiyol, disülfit düzeyleri ve disülfit/native tiyol, disülfit/toplam tiyol, nativ tiyol/toplam tiyol yüzde değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda %54,5 (n=18) kadın, %45,5 (n=15) erkek olmak üzere toplam 33 axSpa hastası yer almaktadır. Cinsiyetin AS ve radyografik olmayan axSpa (nr-axSpa) grupları arasında karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı. AS grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 38,8±8,3, nr-axSpa grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 41,1±9,3 olup gruplara göre dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,48). Gruplar arasında aile öyküsü, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği, aşil tendinit/plantar fasiit varlığı, sabah tutukluğu, semptom süresi, hastalık süresi ve kullandığı tedavilere göre karşılaştırma yapıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Her bir parametre için p>0,05). Periferik artrit tutulumu ise AS grubunda %36,4 (n=8), nr-axSpa grubunda ise %72,7 (n=8) olarak saptanmış olup anlamlı düzeyde farklıdır (p=0,049). Çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ve 6. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu istatiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (her bir parametre için p <0,05). Ancak dinamik tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ve 6. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu 6. ay total tiyol düzeylerinde artış hariç istatiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. (her bir parametre için p>0,05). Total tiyol düzeylerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümü ortalama 438,9±70,4 ve biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ay ölçümü ortalama 491,9±69,6 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,047). Biyolojik tedavi sonrası 6. ayda bakılan BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleriyle dinamik tiyol-disülfit parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde BASDAİ, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH düzeyleri ile native tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki gözlendi.

Sonuç: AxSpa'lı hastalarda biyolojik ajan ile tedavi sonrası 6. ayda bakılan total tiyol düzeyinde bazal değere göre anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca biyolojik ajan ile tedavi sonrası 6. ayda BASDAİ, ASDAS-ESH ve ASDAS-CRP ile tiyol-disülfit değişkenleri arasında orta kuvvete pozitif korelasyon saptandı. Bu verilere dayanarak

axSpa'lı hastalarda biyolojik ajan ile tedavinin oksidatif stres üzerinde etkili olduğunu ve oksidatif stresi azalttığını görmekteyiz. Ancak axSpa grubu hastalarda biyolojik ajan ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin daha açık şekilde ortaya konulması amacıyla daha geniş kapsamlı hasta gruplarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel spondiloartrit, Ankilozan spondilit, nonradyolojik-aksiyel spondiloartrit, Tiyol, Disülfit

ABSTRACT

The Effect of Biological Agents on Thiol-Disulfide Parameters in Patients with Axial Spondylarthritis

Objective: Oxidative stress caused by the disruption of the balance between oxidative damage and antioxidant defense has a role in the pathogenesis of various inflammatory diseases, including ankylosing spondylitis (AS). Thiols, which are important antioxidants, react with oxidant molecules to form disulfide bonds. By this way, the balance of thiol and disulfide is maintained. In this study, with the method developed by Erel and Neşelioğlu, the effects of biological agents on oxidative stress were investigated by measuring the level of thiol-disulfide parameters before the biological agent treatment and in the 3rd and 6th months of the treatment in patients with axial spondylarthritis (axSpa). In addition, the correlation between the levels of thiol-disulfide parameters and disease activity indicators were also evaluated**.**

Materials-Methods: 37 patients, who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine-Ankara City Hospital Rheumatology Clinic and were followed up with the diagnosis of axSpa, between the ages of 18-70, who started a new biological agent, and who had previously used a biological agent and stopped the biological agent treatment for at least three months were included in the study. Patients with pregnancy, malignancy, active infection, and those who interrupted biological therapy during treatment were also excluded from the study. Each patient's detailed anamnesis, physical and rheumatological examination, sacroiliac X-ray, sacroiliac MRI scans and HLA-B27 genetic results were questioned. Acute phase reactants like erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), disease activity scores, visual analogue score (VAS), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) score and ankylosing spondylitis disease activity index (ASDAS)-CRP, ASDAS-ESH were recorded.

In addition to routine biochemical parameters, the levels of thiol-disulfide variable were measured before the biological agent treatment and in the 3rd and 6th months after the treatment. With these studied parameters, native thiol, total thiol,

disulfide levels and percentage values of disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, native thiol/total thiol were investigated in patients with axSpa, before the biological agent treatment and in the 3rd and 6th months of the treatment.

Results: A total of 33 axSpa patients, 54.5% (n=18) female and 45.5% (n=15) male, were included in the study. There was no significant difference in the comparison of gender between AS and non-radiographic axSpa (nr-axSpa) groups. The mean age of the patients in the AS group was 38.8±8.3 years, and the mean age of the patients in the nr-axSpa group was 41.1±9.3 years, and there was no significant difference in the distribution of the two groups (p=0.48). When the groups were compared according to their family history, smoking, HLA-B27 positivity, presence of Achilles tendinitis/plantar fasciitis, morning stiffness, duration of symptoms, duration of illness and treatments, no statistically significant difference was found (p>0.05 for each parameter). Peripheral arthritis involvement was found to be 36.4% (n=8) in the AS group and 72.7% (n=8) in the nr-axSpa group, which was significantly different (p=0.049). In the study, statistically significant differences were found as a result of the comparison between the basal measurements of the VAS, ESH, CRP, BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parameters used to evaluate the disease activity, before the biological agent treatment and the 3rd and 6th month measurements after the biological agent treatment (p <0.05 for each parameter). However, as a result of the comparison between the basal measurements of dynamic thiol-disulfide variables before the biological agent treatment and the 3rd and 6th month measurements after the biological agent treatment, no statistically significant differences were found except for the increase in total thiol levels in the 6th month (p>0.05 for each parameter). While the mean basal measurement of total thiol levels before the biological agent treatment was 438.9±70.4 and the mean measurement in the 6th month after the biological agent treatment was found to be 491.9±69.6, a statistically significant difference was found (p=0.047). In the correlation analysis between BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH and CRP variables and dynamic thiol-disulfide parameters in the 6th month after the biological treatment, there was a moderately strong positive correlation was observed between BASDAI, ASDAS-CRP and ASDAS-ESH levels, and native thiol and total thiol levels.

Conclusion: In patients with AxSpa, a significant increase was found in the total thiol level, which was measured in the 6th month after treatment with a biological agent, compared to the basal value. In addition, a moderately strong positive correlation was found between BASDAI, ASDAS-ESH, ASDAS-CRP and thiol-disulfide variables in the 6th month after treatment with the biological agent. Based on these data, it is seen that treatment with a biological agent in patients with axSpa is effective in reducing oxidative stress. However, further studies should be conducted with larger patient groups to reveal the relationship between biological agents and oxidative stress more clearly in patients with axSpa.

Keywords: Axial spondylarthritis, Ankylosing spondylitis, nonradiological-axial spondylarthritis, Thiol, Disulfide

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SpA) terimi patofizyolojik, genetik, klinik ve görüntüleme bulguları olarak kategorize edilmiş ortak özelliklere sahip kronik, inflamatuar romatizmal hastalıkları tanımlar. Bu hastalık grubunda aksiyel ve periferik eklem tutulumu, sinovit, entezit, daktilit ve spesifik organ tutulumu (üveit, psöriyasiz, inflamatuvar barsak hastalığı) görülebilmektedir ve hastalar sıklıkla insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) genini taşır (1).

AS için kullanılan 1984 Modifiye New York sınıflandırma kriterleri, 2009'da Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu (ASAS) tarafından güncellenmiş olup ASAS tarafından oluşturulan sınıflama kriterlerine göre spondiloartritler, aksiyel ve periferik olarak sınıflandırılmıştır. Aksiyel SpA; ankilozan spondilit (AS, radyografik axSpa) ve radyografik olmayan axSpa (nr-axSpa) olarak sınıflandırılmış. AS'li hastalarda sakroiliit ile uyumlu radyografik bulgular saptanırken nr-axSpa'lı hastalarda direk radyografilerde bulgular saptanmaz. Nr-axSpa'lı hastalarda tanı manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sakroiliak (SI) eklemlerin inflamasyonunun ve klinik diğer bulguların varlığı ile konur (2).

Normal hücre metobolizmasının bir sonucu olan reaktif oksijen radikalleri (ROS); düşük ve orta düzeydeki konsatrasyonları fizyolojik bir takım hücresel mekanizmalarda görevi mevcutken yüksek konsatrasyonlarda lipitler, proteinler gibi komponentlere zarar vermektedir (3, 4). Normalde oksidatif hasar ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması ile oluşan oksidatif stres, AS dahil çeşitli inflamatuar hastalıkların patogenizindeki rolü üzerinde odaklanmıştır (5, 6). Önemli bir antioksidan olan tiyoller, hücreyi reaktif oksijen türevlerinin (ROS) aracılık ettiği hasarlara karşı (özellikle albümin ve proteinlerde) koruyan bileşiklerdir (7). Organizmada oluşan ROS molekülleri oksidasyonla fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak kovalan bir bağ olan disülfit bağlarını oluşturur. Bu şekilde tiyol ve disülfit dengesi dinamik bir bağ ile korunur. Tiyol/disülfit dengesi, detoksifikasyon, sinyal yollarının düzenlenmesi, apoptoz ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi için ihtiyaç olmaktadır (8). Erel ve Neselioğlu, tiyol gruplarını ayrı ayrı ölçebilen yöntem ile hesaplanan disülfit oranlarının farklı hastalık spektrumlarında önemli

ölçüde değiştiğini gösterdiler. Çalışmamızın amacı biyolojik ajan tedavisi başlanan axSpa'lı hastalarda tiyol-disülfit değişkenlerinin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. aylarında karşılaştırarak biyolojik ajanların axSpa'da oksidatif stres üzerine etkisini ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi göstergeleri ile korele olup olmadığını tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Spondiloartritler

2.1.1.Spondiloartrtrilerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Spondiloartrit (SpA) terimi patofizyolojik, genetik, klinik ve görüntüleme bulguları olarak kategorize edilmiş ortak özelliklere sahip kronik, inflamatuar romatizmal hastalıkları tanımlar. Bu hastalık grubunda aksiyel ve periferik eklem tutulumu, sinovit, entezit, daktilit ve spesifik organ tutulumu (üveit, psöriyasiz, inflamatuvar barsak hastalığı) görülebilmektedir ve hastalar sıklıkla insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) genini taşır (1). Ankilozan spondilit (AS) spondiloartritlerin prototipi olup diğer alt grupları; psöriyatik artrit, reaktif artrit, crohn ve ülseratif kolit ilişkili spondiloartrit (Enteropatik Artritler) ve tanımlanmamış spondiloartritler (undiferansiye SpA) dir (9,10,11). Spondiloartritler baskın olan klinik bulguların varlığına dayanarak ağırlıklı olarak aksiyel (sakroiliak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entesit ve daktilit) olmak üzere iki ayrı grup şeklinde de incelenebilirler (12).

AxSpa'lı hastalar temelde iki alt birim olarak sınıflandırılırlar: Ankilozan spondilit (AS, radyografik axSpa) ve radyografik olmayan axSpa (nr-axSpa). AS'li hastalarda sakroiliit ile uyumlu radyografik bulgular saptanırken nr-axSpa'lı hastalarda direk radyografilerde bulgular saptanmaz. Nr-axSpa'lı hastalarda tanı manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sakroiliak (SI) eklemlerin inflamasyonunun ve diğer klinik bulguların varlığı ile konur (2).

2.1.2. Spondiloartritlerde Epidemiyoloji

AxSpa prevalansı, araştırılan coğrafi bölgelere, ülkelere, genetik alt yapıya ve araştırmacıların kullandığı kriterlere bağlı olarak dünya çapında farklılık gösterir. Arka planda AS prevalansı ile HLA-B27 prevalansı korele olup HLA-B27 pozitif olan kişilerde AS prevalansı % 5 ila %6'dır (13). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda AS prevalansı 10.000 de 0.7 ila 49 arasında değişmekte olup Kuzey Amerika'da 31.9, Avrupa'da 23.8, Asya'da 16.7, Latin Amerika'da 10.2 ve Afrika'da 7.4'tü.

AxSpa'ların prevalansı ise AS'den iki ila üç kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (14).

Türkiye de yapılan bir araştırmada axSpa prevalansı %1.3 iken AS prevalansı %0.5 olarak tespit edilmiştir (15). AxSpa tiplerinden en sık AS ve nr-axSpa görülmekle birlikte diğer axSpa'lar çok daha az sıklıkla görülmektedir (16).

Ankilozan spondilit erkeklerde kadınlardan (2-3:1) daha sık görülmekle birlikte yaklaşık ilk semptomları %80 30 yaşın altında, %5 inden azında ise 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar (17). Ancak nr-axSpa'larda erkekler de kadınlar arasındaki oran benzerdir. AS'li (2236 hasta) ve nr-axSpa'lı (1242 hasta) hastaların bulunduğu sekiz çalışmanın meta-analizinde, AS'li hastaların %70.4' ü erkek iken nr-axSpa'lı hastaların %46.5'i erkekti (18).

2.1.3. Spondiloartritlerde Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

2.1.3.1. Klinik Bulgular

2.1.3.1.1. Kas-İskelet Sistemi ve Bulguları

Ax-Spa'lar, asıl olarak omurga ve sakroiliak eklemlerin tutulumu ile birlikte periferik eklemlerin ve entezislerin tutulumu ile karakterizedir. Ancak kas-iskelet sistemi dışı bulgularda görülebilmektedir. Sakroiliak eklem tutulumu ve spinal tutulum sonucu inflamatuar sırt ağrısı oluşur. Başlıca kas-iskelet sistemi tutulumu şunları içerir:

-Bel Ve Boyun Ağrısı: Ax-Spa' lı hastaların neredeyse tamamı inflamatuar bir etyolojiyi düşündüren bel ağrısı bildirir. İnflamatuar bel ağrısı batıcı tarzda olmayan ve lokalize etmesi zor bir ağrı olmakla beraber sıklıkla gluteal bölgelere yerleşiktir. Uluslararası spondiloartropati değerlendirme topluluğu (ASAS)'na göre 'inflamatuar bel ağrısı' tipik olarak aşağıdaki beş özellikten en az dördünü içerir (19).

-40 yaş altında başlangıç

-Sinsi başlangıç

-Egzersiz ile düzelme

-Dinlenme ile düzelme olmaması

-Geceleri ağrı olması

Boyun ağrısı, erken dönemde ortaya çıkabilen bir semptom olup axSpa'lı hastaların yaklaşık yarısında hastalığın neden olduğu başlıca semptom haline gelir (20).

-Periferik Artrit: Ax-Spa'da periferik artrit genellikle akut başlangıçlıdır ve sıklıkla alt ekstremitelerde saptanır. AS'li 147 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada en sık etkilenen periferik eklemler %40 ayak bileği, %36 kalça, %29 dizler, %19 omuzlar ve %14 sternoklavikular eklemler olarak saptanmıştır (21).

-Entezit: Entezis, tendonların ve ligamentlerin kemiğe tutunduğu bölgedir. Entezit ise bu bölgenin iltihabi reaksiyonu olup axSpa'nın klasik bir özelliğidir (22). Entezit sıklıkla aşil tendonunda ve plantar fasiada görülür (11). Ağrı ve hassasiyet şikayeti olan hastalarda saptanan en sık bulgu topukta şişliktir. Fizik muayenede aşil tendonunun kalkaeus posterioruna yapıştığı bölgede şişlik, hassasiyet ve ısı artışı gibi aktif inflamatuar bulgular saptanır. Entezitin saptandığı diğer bölgeler ise iliak kanatlar, femoral trokanterik bölgeler, humerus epikondilleri, manubriosternal ve strenoklaviküler eklemlerin kalkeneusa yapışması bölgelerini içerir.

-Daktilit (sosis parmak): Daktilitte inflamasyon eklemle sınırla kalmayıp tüm parmağa yayılmıştır. Tendon ve yumuşak dokuda yaygın inflamasyon vardır. AS'li hastaların yaklaşık %6'sında ve nr-axSpa'larda da benzer bir oranda daktilit öyküsü görülmüştür (23,24).

2.1.3.1.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Bulgular

Özellikle hastalığın başlangıç dönemlerinde yorgunluk, sabah tutukluğu ve ağrı sebebiyle uyku bozukluğu, subfebril ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı bulguları görülebilmektedir (25). Sık görülen bazı eklem dışı bulgular şunlardır:

2.1.3.1.2.1. Akut Ön Üveit:

Tek taraflı görülen üveit axSpa'nın yaygın bir formu olup sıklığı yaklaşık %25-35'tir. Ancak üveitin ortaya çıkması hastalık süresinin uzunluğu ve HLA-B27'nin

varlığı ile ilişkili olduğundan doğru tahmini yapmak güçtür (26, 27). Üveit tipik olarak akut başlangıçlıdır, tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı eşlik eder. Akut tekrarlayan tek taraflı ön üveiti olan hastaların yaklaşık yüzde ellisinde bir axSpa formu vardır (28). Tedavide topikal glukokortikoidler ve midriatikler etkili olabilmekle beraber kalıcı görme sorunlarıda gelişebilmektedir (29).

2.1.3.1.2.2. İnflamatuar Barsak Hastalığı:

Ankilozan spondilit ve nr-axSpa'lı asemptomatik hastaların yaklaşık %50' sinde histolojik inceleme ile ileal ve kolonik mukozal inflamasyon saptanabilir (30, 31). İnflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda sırt ve eklem ağrısı yaygındır ancak yapılan bir çalışmada; kronik sırt ağrısı ve periferik eklem şikayeti olan hastaların sadece %10' unun bir romatolog tarafından axSpa tanısı aldığı belirlenmiştir (32).

2.1.3.1.2.3. Psöriasiz

AS'li ve nr-axSpa'lı hastaların yaklaşık %10'nunda pzöriasiz görülmektedir (18).

2.1.3.1.2.4. Kardiyovasküler Tutulum

Kardiyak tutulum nadir olmakla beraber HLA-B27 pozitifliği ile birlikteliği sıktır. Bu hastalarda asendan aortit, aort dilatasyonu, iletim defekti, perikardit, aort kapak yetmezliği ve miyokardiyal disfonksiyon şeklinde görülebilmektedir (25).

2.1.3.1.2.5. Pulmoner Tutulum

Uzun süredir AS ile takip edilen hastaların küçük bir kısmında, kas-iskelet sistemi hastalığının neden olduğu kısıtlayıcı değişiklikler ve akciğerde meydana gelen interstisyel, nodüler ve parankimal anormallikler görülebilmektedir (33). Hastaların yaklaşık %1'inde plevrapulmoner tutulum görülmekle birlikte en çok üst lob fibrozisi, miçetoma (aspergilloma), plevral kalınlaşma meydana gelmektedir (34).

2.1.3.2. Komplikasyonlar

Aksiyel spondiloartropatili hastalarda çeşitli komplikasyonlar görülebilmekle birlikte en sık düşük kemik mineral yoğunluğu görülmektedir. Uzun süredir devam

eden hastalığı olanlarda omurgadaki değişikliklere bağlı olarak vertebra kırıkları ve nörolojik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Böbrek komplikasyonları ise daha nadir görülür.

2.1.3.2.1. Osteopeni ve Kırıklar

Osteoporoz ve osteopeni axSpa'lı hastalarda sık görülmekle beraber bu hastalarda trabeküler kemiklerdeki sindesmofit ve spinal rijiditeye bağlı spinal kırık oranı %10'lara kadar çıkmaktadır. Bu hastalarda dikkate değer omurilik hasarı olabilmektedir (35). Non-radyografik axSpa'lı hastalarda görülen kemik yoğunluğundaki düşüşün inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (36).

2.1.3.2.2. Nörolojik Bulgular

AS'de nörolojik semptomlar, omurganın kırılması ve atlantoaksiyel subluksasyon nedeniyle kord veya spinal sinir basısına bağlı olmak üzere farklı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Kırıklar düşük enerjili travmalardan kaynaklanır ve sık nörolojik defisitler görülür (37). Kırıkla ilgisi olmayan nörolojik semptomlar ise subklinik nöropati, miyelopati ve miyopatidir. Sık görülür ancak nadiren semptomatik olur (38).

2.1.3.2.3. Böbrek Tutulumu

Ax-Spa'da nadir görülmekle birlikte AS'de gromerülopati, immünglobin A (IgA) nefropatisi ve renal amiloidoz (sekonder) görülebilir (39).

2.1.4. Spondiloartritlerde Etyopatogenez

Geçmişte patogenezle ilgili çoğu çalışma özellikle de genetik çalışmalar ankilozan spondilit üzerine odaklanmıştır. AS'li ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda %90 üzerinde genetiğin rol aldığı gözlemlenmiştir (40). Yapılan kapsamlı bir çalışmada genetik ilginin %20,4 oranında majör histokompabilite kompleks (MHC) varyantlarına (temel olarak HLA-B27, ayrıca HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLAA2 ve HLA-DPB1) ve %7,4 oranında non–MHC varyantlarına bağlı olduğu saptanmıştır (41). Genetik yatkınlığın geri kalanı (%72) ise henüz tanımlanamamıştır. AS'de HLA-B27 dışında iki farklı ileri genetik lokasyonun daha ilişkili olduğu

dünülmektedir. Bunlardan biri endoplazmik retikulumda eksprese edilen ve immün efektör hücrelere MHC sınıf 1 sunumu için peptid hazırlayan endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP), diğeri ise T-helper hücrelerden ve diğer proinflamatuar hücrelerden interlökin 17 salınımını aktifleyen interlökin 23 reseptörüdür. Özellikle HLA-B27 pozitif olgularda ERAP-1 ile ilişki saptanmış olup bunun HLA-B27 tarafından sunulan peptidlerle alakalı olabileceği düşünülmüştür (42).

AxSpa'ların %15-20'sinin klinik olarak inflamatuar barsak hastalığı, psöriazis veya reaktif artrit ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (36, 43). Bu bilgiler doğrultusunda patogenezde dermal (psöriazis) ve mukozal (inflamatuar barsak hastalığı) bariyer hasarının gelişmesi ve buna bağlı immün sistemin mikroorganizmalara maruziyetinin rol oynadığını düşündürmektedir.

T-helper 17 hücreleri interlökin 23 ile uyarılma sonrasında interlökin 17' yi serbest bırakır. İnterlökin 17; AS'li ve psöriatik artritli hastalarda sadece T hücrelerinden eksprese edilmez. Mast hücreleri ve gronilositler tarafından da salgılandığı bilinmektedir (44). İnsan mast hücreleri interlökin 17'yi kendi başlarına endojen olarak üretemez ancak eksojen interlökin 17'yi reseptör aracılı endositoz ile yakalar sonrasında uyarı ile salgılar (45).

Entezit için interlökin-23'ün patogenezde rol oynadığı fikri yapılan bir hayvan modelinde İnterlökin-23'ün sistemik aşırı ekspresyonu spondiloartritte görülene benzer bir entezite neden olmuş (46). İnterlökin 23'ün AS'li hastalarda osteoartritli hastalara göre subkondral kemik iliğinde daha fazla sentezlendiği saptanmıştır (47). Entezitte karşılaştığımız inlamatuar lezyonların altta yatan nedenlerinde sadece yumuşak doku inflamasyonu değil CD8, CD4 T hücreler, B hücreler, makrofajlar ve osteoklastlar tarafından kemik iliği infiltrasyonu da olduğu bilinmektedir. Ayrıca entezitin erken döneminde CD68 ve makrofajlar baskın rol alırken ilerleyen dönemlerde lenfosit artışı görülmektedir.

2.1.5. Spondiloartritlerde Fizik Muayene

AxSpa'dan şüphelenilen tüm hastalarda ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Ancak fizik muayene bulguları çok spesifik olmamakla beraber teşhisden ziyade takipte önem kazanmaktadır. Fizik muayenede omurgalarda hareket açıklığına,

eklemler ve topuklarda artrit ve entezite, daktilit için el ve ayaklara bakılması, sedef ve üveit açısından cilt ve göz muayenesine bakılmalıdır.

Periferik eklem muayenesinde eller, ayaklar, el-ayak bileği, dirsekler, omuzlar ve dizler dahil olmak üzere tüm periferik eklemlerde şişlik, hassasiyet, hareket kısıtlılığı, deformite bakılmalıdır. Entesiz açısından en yaygın görülen topuk bölgesi muayenesi yapılmalıdır. Plantar fasia veya aşil tendonunun kalkaneusa insersiyon bölgesinde hassasiyet, şişlik saptanabilir. Etkilenen parmaklar, parmakların yaygın şişmesi olan daktilit açısından incelenmelidir. Sedef açısından kafa derisi ve tırnaklar dahil cilt muayenesi yapılmalıdır. Üveit açısından da gözlerde kızarıklık, ağrı ve görme bozukluğu semptomu olan hastalar göz muayenesine yönlendirilmelidir.

Aksiyel iskeletin mobilitesi çeşitli yöntemler kullanılarak değerlendirilir ve tedaviye yanıtı izlemekte fayda sağlar. AS torasik ve servikal omurganın öne doğu eğilmesine sebep olabilir. Servikal fleksiyon deformitesinin şiddeti, hasta dik dururken topuklar ve kalça duvara yaslanır, daha sonra hastaya oksiput ile duvara dokunması için boynunu maksimum düzeyde uzatması istenir. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe, servikal omurganın fleksiyon deformitesinin derecesinin bir ölçümüdür.

Kostovertebral eklemlerin mobilitesi, göğüs ekspansiyonunun derecesi ile ölçülür. Hastalardan kollarını başlarının üzerine kaldırmaları ve maksimum zorlu ekspansiyon ve ardından zorlu inspirasyon yapmaları istenir. Ardından dördüncü interkostal seviyeden ölçüm yapılır. >2 cm üzerinde genişleme normal olarak değerlendirilir.

Lomber vertebranın mobilitesi ise sagital düzlemde schober testi (sıklıkla modifiye schober) ve koronal düzlemde lateral spinal fleksiyon derecesi ile ölçülür. Schober testinde posteior superior iliak çıkıntı hizasındaki 5. lomber vertebranın 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplamda 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir. Hastadan dizlerini bükmeden parmaklarıyla zemine dokunacakmış gibi öne eğilmesi istenir. Bu mesafede oluşacak farkın tespiti ile ölçüm yapılmış olur. Test genellikle iki kez yapılıp daha büyük olan ölçüm doğru kabul edilir (48).

Lateral spinal fleksiyon ölçümü ise hasta topukları ve sırtı duvara yaslı dik olarak ve elleri uzatılmış olarak dururken orta parmak ucu ile yer arasındaki mesafe

ölçülür. Daha sonra hastadan dizler bükülmeden yana doğru eğilmesi istenir. Yine orta parmak ile yer arasından mesafe ölçülür ve ikisi arasındaki fark kaydedilir. Sağ ve sol fleksiyonun ortalama ölçümü alınır sonuç olarak. 10 cm üzerindeki fark normal olarak kaydedilir.

2.1.6. Spondilartritte Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.6.1. Spondilartritte Laboratuvar Bulguları

Aksiyel spondiloartropatili hastaların genellikle laboratuar bulguları spesifik değildir. AS'li hastaların yaklaşık %50-70'inde, nr-axSpa'lı hastalarında yaklaşık %30'nda yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) olmak üzere yüksek akut faz yanıtı görülmektedir. Bu nedenle normal akut faz yanıtı axSpa' yı dışlamaz (23). CRP artışının duyarlılığı düşük olsa bile ASAS tarafından CRP deki artış axSpa sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiş. Bu nedenle axSpa'dan kuşkulanılan hastalarda CRP düzeyi bakılmalıdır (12).

İyi bir inflamasyon göstergesi olan ESH ve CRP; SpA hastalarında aksiyel tutulumdan ziyade periferik eklem tutulumu olan veya ekstraartiküler bulguları olan hastalarda önemli yere sahiptir. Serum IgA düzeyi akut faz reaktanları ile korele seyredip SpA hastalarında hafif-orta derecede yükselmiş olarak saptanır (49). AxSpa'lı hastalarda hafif düzeyde normokrom normositer kronik hastalık anemisi saptanabilir. Lökositlerin sayısı normaldir. Bazı hastalarda alkalen fosfataz artışı saptanabilir (50).

Ax-Spa'lı hastaların HLA-B27 ile güçlü ilişkisi bilinmekte olup etnik gruplar arasında farklılıklar gösterebilir. HLA-B27 testi tanıya yardımcı bir test olup görüntülemelerde sakroiliit saptanmayan %30'luk SpA grubunun teşhisinde bakılır. Ancak görüntülemede sakroiliit saptanmayıp, HLA-B27 negatif çıkan hastalarda SpA ekarte edilmiş sayılmaz, klinik olarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır (51,52).

2.1.6.2. Spondilartritte Görüntüleme Yöntemleri

AxSpa'nın teşhisinde klinik bulgulara göre tercih sırası değişmekle birlikte direk konvansiyonel grafiler, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), MR ve sintigrafi kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Çoğu hastada sakroiliak eklem

tutulumu olduğu için tanıda sakroiliak eklemin görüntülenmesi önceliklidir (53). Kısa hastalık süresi (3 yıla kadar) olanlarda %30-50 oranında radyografik olarak sakroiliit görülebilmektedir. Bu da daha ileri tetkiklerin yapılmasının gereksiz kılar (54). Genellikle bu oran hastalığın tanı anındaki süresi ile ilişkili olup %22-77 arasında değişim göstermektedir (55). Ancak erken aksiyel spondiloartritli hastalarda yapısal değişikliklerin gerçekleşmesi aylar veya yıllar alacağından radyografinin sınırlamaları vardır (54). Her bir sakroiliak eklem ayrı olarak değerlendirilir. Sakroilİit skorlaması radyolojik olarak Modifiye New York kriterlerine göre yapılır. (tablo 1)

Tablo 1. Modifiye New York Kriterlerine Göre Radyolojik Olarak Sakroiliitin Evrelendirilmesi

Evre 0	Normal, sakroiliak eklem normal görünümde
Evre 1	Kuşkulu, özgül olmayan değişimler var
Evre 2	Minimal sakroiliit, eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon
Evre 3	Orta derecede sakroiliit, eklemin her iki kenarında tespit edilen skleroz, kenar netliğinin kaybolup bulanık görünümü, erozyonlar, eklem aralığında yalancı genişleme veya daralma
Evre 4	Ankiloz, eklemde tam füzyon

Modifiye New York Kriterlerinde radyografik sakroiliit pozitifliği radyolojik olarak bilateral evre 2 ve üzeri veya tek taraflı evre 3 veya evre 4 değişiklikler olarak tanımlanır. AS'de sakroiliit sıklıkla bilateral ve ilerleyici iken nr-axSpa'lı hastalarda direk radyografilerde bulgular saptanmaz (9).

AxSpa tanısı için genelde omurga grafilerine ihtiyaç yoktur ancak tanı alan hastalarda hastalığın şiddeti ve yaygınlığının değerlendirilmesi için sindesmofitlerin varlığı, köprüleşme ve ileri evrede bambu kamışı görünümü için AP ve lateral grafiler görülmelidir. Bu bulgular radyografik olarak sakroileit yokluğunda nadiren saptanır (57).

Periferik eklemlerin görüntülemesinde özellikle entezit bölgelerinde periostta ossifikasyon dejenerasyon saptanabilir. Ossifikasyon sıklıkla kalça ve omuz bölgelerinde tespit edilmekle birlikte aşil tendonunun ve plantar fasianın yapışma bölgelerinde görülebilir.

Düz radyografi ile sakroiliiti saptanan hastalar için MR gibi ek görüntüleme gerekli değildir ancak düz radyografi ile sakroiliiti açıklayamadığımız bulguları olan klinik şüphesi yüksek hastalar MR ile tetkik edilir. MR, düz radyografiden farklı olarak, inflamatuar değişiklikleri, yağlı değişiklikleri ve ince yapısal anormallikleri saptayabilir. Bu bulgular özellikle nr-axSpa' da önem kazanır. Çünkü düz radyografi nr-axSpa çoğunlukla normaldir.

Ax-Spa hastalarının MR görüntülemelerinde özellikle aktif inflamatuar değişikliklerin (kemik iliği ödemi) tespiti için T2 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar veya Short Tau İnvertion Recovery (STIR) sekansı kullanılır iken erozyon, skleroz, ankiloz ve yağlı değişiklik gibi yapısal lezyonların hasarı için için T1 ağırlıklı sekans kullanılmalıdır (58). ASAS grubu axSpa sınıflaması için MR'daki aktif sakroiliitin tanımını yağ baskılı, T2 ağırlıklı veya STIR sekansında subkondral veya periatiküler kemik iliği ödemi olarak yapmıştır (59). Sakroiliak eklemlerdeki kemik iliği ödemi axSpa'ya özgü olmayıp mekanik sırt ağrısı olan hastaların %23 ve sağlıklı gönüllülerin %72 sinde de gözlemlenmiştir (60, 61).

BT sakroiliak eklemlerdeki erozyon gibi değişiklikleri düz grafiden daha net bir şekilde gösternekte olup sakroileit tanısını koymakta önerilmez. Ancak belirsiz radyografilerde, yapısal değişikliklerden şüphelenildiğinde ve MR yapılamadığı durumlarda yararlı olabilir (62).

AxSpa' da ultrasonografi öncelikli olarak periferik eklem tutulumu ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. B-modu ile birlikte doppler usg kullanımı, SpA hastalarında hipoekojenite kalsifikasyonlar, tendon insersiyo anlanlarında artan kalınlık ve entezofitler dahil olmak üzere entezis ile uyumlu bulguları gösterebilmektedir. USG'nin göreceli ucuz olması ve radyasyon tehlikesinin olmaması önemli avantaj sağlamaktadır (63).

2.1.7. Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

SpA sınıflandırmasında kullanılan kriterler daha çok epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirildiği için klinik pratikte yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değillerdir (64). 1961'de Roma konferansında AS için ilk kriterler sunulmuş olup sunulan bu kriterlerde sakroiliak eklemlerin radyolojik görüntülemesine ihtiyaç durulmamıştır (65). Ancak kesin AS tanısı olan hastalarda bu kriterlerin duyarlılığı düşük bulunması üzerine 1966'da New York kriterleri geliştirilmiştir. New York kriterlerinde hemen hemen tüm hastalarda sakroiliit geliştiğinden yola çıkarak radyolojik olarak sakroiliit varlığı kriteri eklenmiştir. AS hastalarında %70-80 inflamatuar bel ağrısı görüldüğünden 1984 yılında New York kriterlerine inflamatuar bel ağrısı dahil edilmiş olup modifiye New York kriterleri oluşturulmuş (tablo 2) (12).

Tablo 2. Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

Klinik Kriterler:
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile düzelmeyen, egzersiz yapmakla düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyetin düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik Kriterler:
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliik
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

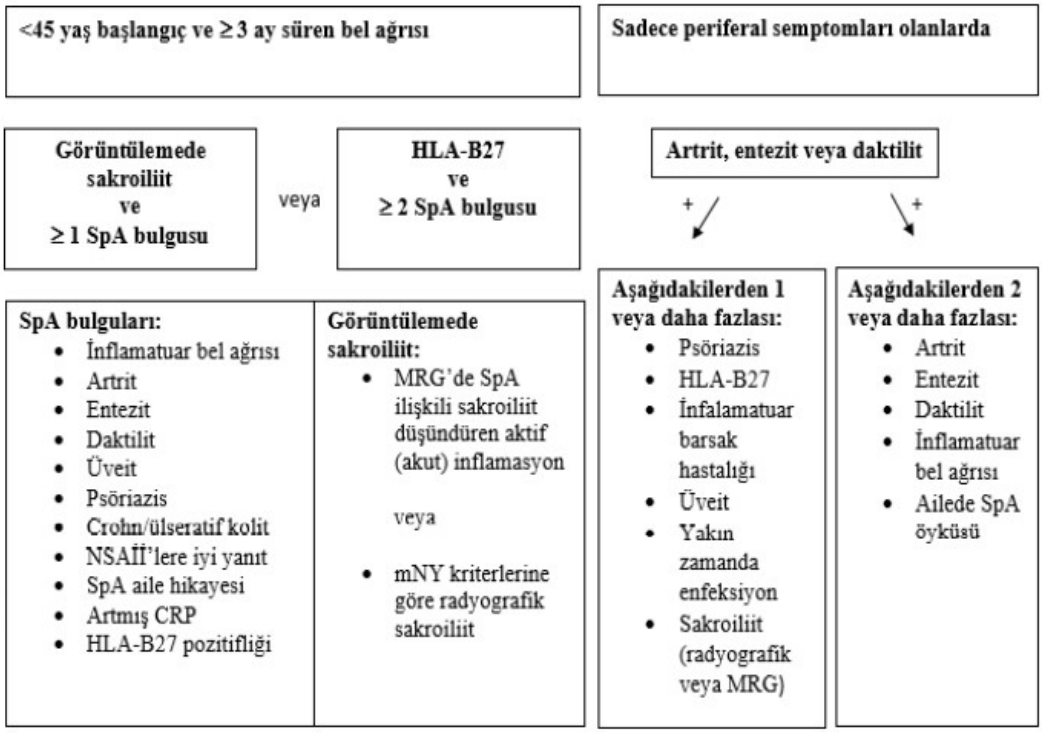
Amor ve arkadaşları 1990 yılında ilk kez genel olarak SpA sınıflaması için geliştirdikleri kriterler ile hastanın başvurusunda klinik şikayeti ne olursa olsun

sınıflamasına olanak sağlamışlardır (11). Hemen ardından Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (EuropeanSpondyloarthritisStudyGroup; ESSG) tarafından geliştirilen kriterler ile karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak alt tiplerden birine uygun olmayan hastalar, yani uSpA hastaları ilk kez tanımlanmış oldu (10, Tablo 3). 2011 yılında yayınlanan ve ASAS tarafından geliştirilen sınıflandırma kriteri geniş kapsamlı olup en çok kullanılan kriterleri oluşturuyor. Baskın olan bulgulara göre aksiyel SpA ve periferik SpA ayrımı yapan kriterlerden oluşuyor (tablo 4). ASAS kriterlerine göre aksiyel Spa %82.95, periferik Spa ise %75 duyarlılığa sahiptir. Özgüllük ise aksiyel Spa'da %84.4 iken periferik Spa'da %82.2 dir (66).

Tablo 3. Spondiloartropati ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)

İnflamatuar Bel Ağrısı Veya **Sinovit** -asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede
Ve aşağıdakilerden bir tanesi : -Entezit (Topuk) -Pozitif Aile Öyküsü -Psöriazis -Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit -Artritten önceki bir ay içinde üretrit-servisit-diyare -Gluteal bölgde ağrı (yer değiştirebilen) -Sakroiliit

Tablo 4. ASAS Spa sınıflandırma kriterleri



2.1.7.1. Aksiyel Spa İçin Sınıflandırma Kriterleri

ASAS kriterlerine göre 45 yaşın altında en az üç ay süren bel ağrısı olan hastada görüntülemede sakroiliit olması veya HLA-B27 varlığına bağlı olarak iki gruba ayrılır. HLA-B27 varlığına ek iki SpA bulgusunun var olması veya görüntülemede sakroiliiti olan hastada ek bir SpA bulgusunun olması sınıflandırma için yeterlidir.

Aksiyel SpA için sınıflandırma kriterlerinde yer alan SpA bulguları aşağıdakilerden oluşmaktadır (67).

-İnflamatuar bel ağrısı

-Artrit (doktor tarafından tanı almış)

-Daktilit (doktor tarafından tanı almış)

-Psöriazis (doktor tarafından tanı almış)

-Topukta entezit - Aşil tendonu veya plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde bastırmakla hassasiyet veya ağrı olması

-Üveit (Göz doktoru tarafından tanı konulmuş)

-İnflamatuar barsak hastalığı (ülseratif kolit veya crohn hastalığı tanısı alan hastalar)

-NSAİİ ile 24-48 saat içinde gelişen yanıt

-Artmış CRP

-SpA aile öyküsü (Birinci veya ikinci derece akrabalarda psöriazis, üveit, AS veya inflamatuar barsak hastalığı olması)

2.1.7.2.Periferik Spa İçin Sınıflandırma Kriterleri

Periferk Spa tanısı için herhangi bir zamanda hastada artrit, entezit, daktilit bulgularından en az birine sahip olması ve bu kriteri karşılayan hastalardan da aşağıdaki Grup 1 SpA özelliklerinden e

n az bir tanesine veya Grup 2 SpA özelliklerinden en az iki tanesine sahip olması gerekir (66).

Grup 1 SpA özellikleri:

1) Üveit
2) Psöriyazis
3) Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit
4) HLA-B27 pozitifliği
5) Görüntülemelerde sakroiliit

Grup 2 SpA Özellikleri:

1) Artrit
2) Entezit
3) Daktilit
4) Geçmişte iltihabi bel ağrısı
5) SpA aile öyküsü

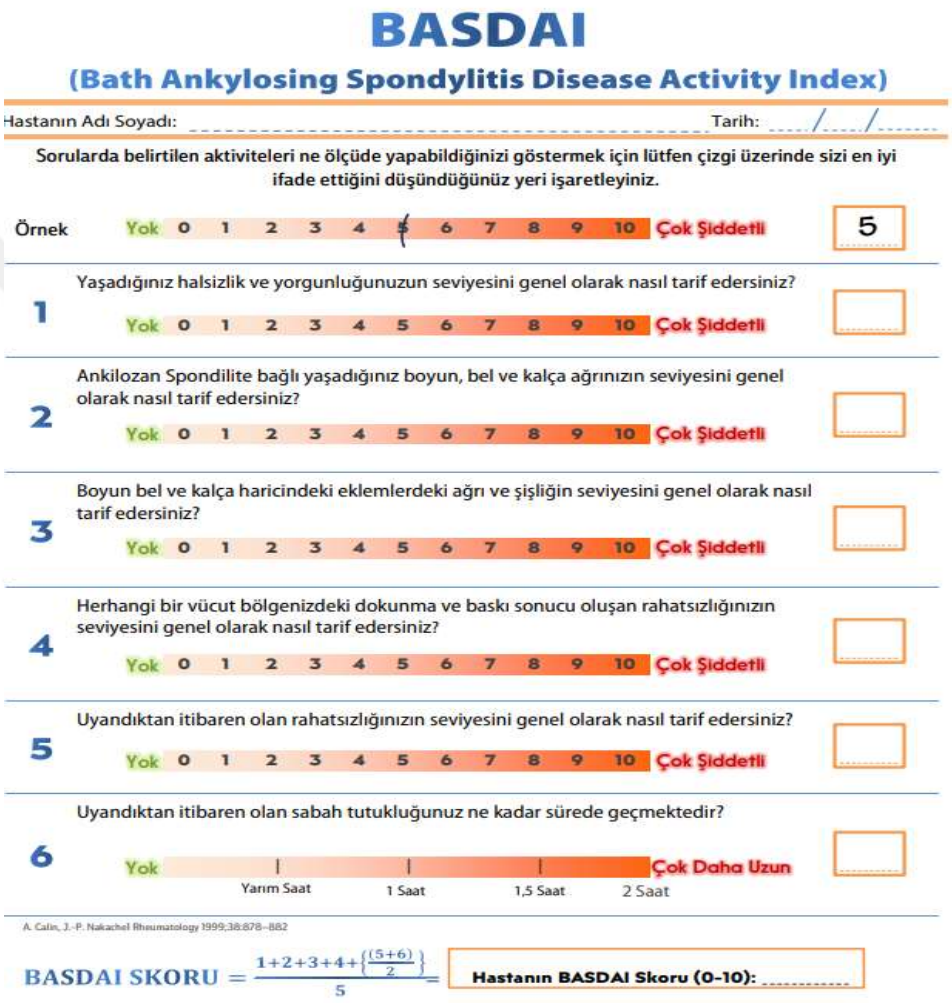
2.1.8. Hastalık Aktivite Ölçekleri

AxSpa'lı hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan ölçekler hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bunlardan hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Ankilozon Spondilit Hastalığı Aktivite Skalası (ASDAS) klinik incelemelerde kullanılmaktadır.

2.1.8.1. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

BASDAİ skorlaması hastalık aktivasyonunu belirlemede klinik olarak kullanılan en yaygın indekstir. Hastaların genel halsizlik ve yorgunluk, bel ağrısı, periferik eklem ağrıları, entezopati ile ilişkili hassasiyetleri ve sabah tutukluğunu içeren altı sorudan oluşmaktadır (tablo 5). Her bir soru için 0' dan 10'a kadar puanlama kullanılır ve skor elde edilir. Elde edilen skora göre hastalar hafif (0-3), orta (3.1-5), şiddetli (5.1-7) ve çok şiddetli (7.1-10) olarak sınıflandırılır. 4'ün altı inaktif hastalık olarak kabul edilirken 4'ün üzerin aktif hastalık olarak kabul edilmektedir. (68).

Tablo 5. BASDAİ Hastalık İndeksi



BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

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

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

1. Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
   Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli
2. Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
   Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli
3. Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
   Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli
4. Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
   Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli
5. Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?
   Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli
6. Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?
   Yok — Yarım Saat — 1 Saat — 1,5 Saat — 2 Saat — Çok Daha Uzun

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

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

Hastanın BASDAI Skoru (0-10): _____

2.1.8.2. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

ASAS'ın son yayınladığı yanıt kriterlerinin ve klinik araştırmalarda nasıl kullanılacağının anlatıldığı rehberde yeni geliştirilen Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) anlatılmıştır. Bu skorlama aşağıdaki sorulardan oluşmaktadır (tablo 6):

1) bel ağrısı (BASDAI soru 2),

2) hastanın global hastalık aktivitesi değerlendirmesi

3) periferal ağrı/şişlik (BASDAI soru 3)

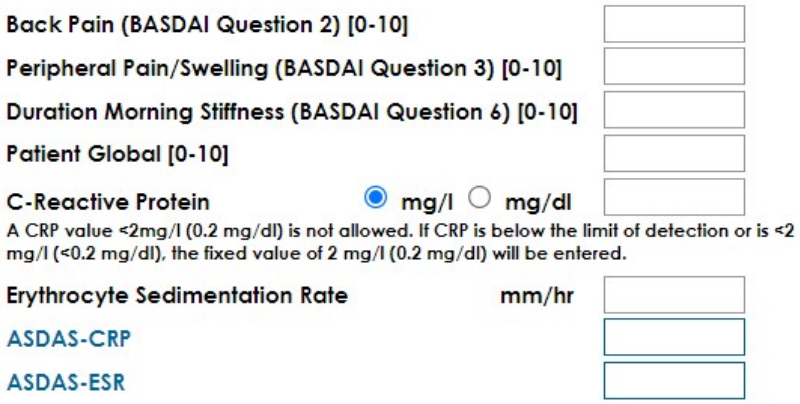
4) sabah tutukluğunun süresi (BASDAI soru 6),

5) CRP veya ESH

İlk 4 soru 10 puanlık gösterge çizelgesi üzerinden değerlendirilir ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-Eritrosit Sedimentayon Hızı (ASDAS-ESH) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C-Reaktif Protein (ASDAS-CRP) formül kullanılarak hesaplanır (69) (Tablo 7). ASDAS 1.3'ün altında düşük hastalık aktivitesi, 1.3-2.1 arasında orta dereceli hastalık aktivitesi, 2.1-3.5 arasında yüksek dereceli hastalık aktivitesi, 3.5 üzerinde ise çok yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir (71).

Tablo 6. ASDAS-CRP/ESR hesaplama şekli (71) ;

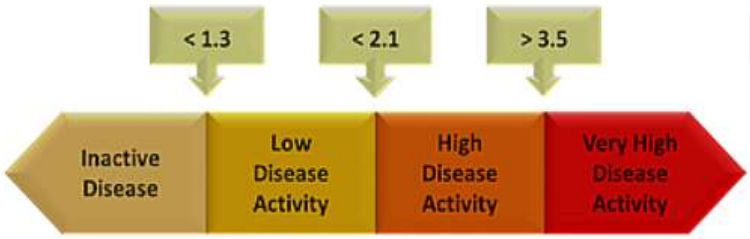
http://www.asas-group.org' dan alınmıştır.



Tablo 7. ASDAS Formülü

$$ASDAS_{CRP} = 0.121 \times \text{Total bel ağrısı} + 0.110 \times \text{Hasta global} + 0.073 \times \text{Periferik ağrı/şişlik} + 0.058 \times \text{Sabah sertliğinin süresi} + 0.579 \times \ln(CRP + 1)$$

$$ASDAS_{ESH} = 0.113 \times \text{Hasta global} + 0.293 \times \sqrt{ESH} + 0.086 \times \text{Periferik ağrı/şişlik} + 0.069 \times \text{Sabah sertliğinin süresi} + 0.079 \times \text{Total bel ağrısı}$$



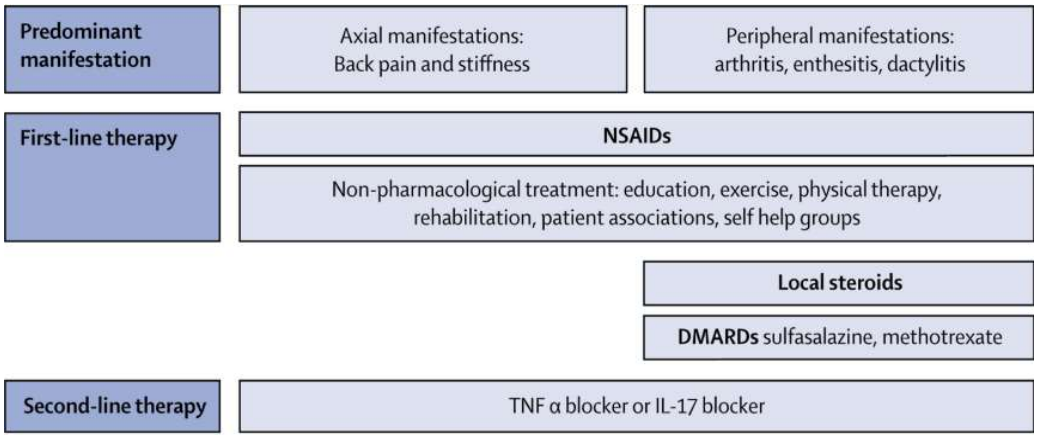
Şekil 1. Skora göre hastalık aktivitesi değerlendirmesi (71**)**



Şekil 2. Klinik iyileşmenin yorumlanması (71)

2.1.9. Spondiloartritlerde Tedavi Yaklaşımları

AxSpa'lar için var olan uluslararası hastalık yönetimi önerileri ASAS/EULAR [Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism] ve ACR/SAA/SPARTAN [American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network]) benzerdir (Şekil 3). Tedavide axSpa için hedefler; normal postürü korumak, omurga hareketliliğini korumak ve geliştirmek, mobilite kısıtlılıklarını azaltma, fonksiyonel aktivitelerdeki işlevselliği korumak, psikososyal sağlığı korumak ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonları azaltmaktır. Tedavide ana hedef remisyon olup düşük BASDAİ ve düşük ASDAS ile tanımlanmıştır. İkincil hedef ise düşük hastalık aktivitesi olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3. Aksiyel Spondiloartrit Tedavisi İçin Öneriler

2.1.9.1.Non Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

AxSpa tedavisi her hastalıkta olduğu gibi öncelikli hasta eğitimi ile başlar. Hastanın hayat kalitesini artırmak ve hastalıkla mücadeledesin de bilinçli olması,

hastaların tedavilerine uyma olasılığını artırmıştır. ASAS/EULAR [Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism] klavuzu hastaların sigarayı bırakmasını ve düzenli egzersiz yapmasını önermektedir. SpA tedavisinde hedeflediğimiz ağrıyı ve sabah tutkluğunu azaltmak, deformitelerin gelişimini engellemek, fiziksel aktivite kısıtlılıklarını engellemek ve psikososyal sağlığı korumak tek başına medikal tedavi ile mümkün değildir. Fizik tedavi ve egzersiz programları SpA hastalarında medikal tedavi kadar önemlidir. Her hastaya tanı anında; omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, postürü koruyacak egzersizler, göğüs ekspansiyonu için egzersizler, spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri gösterilmelidir ve bu egzersizlerin yaşam boyu devam edilmesi önerilmelidir. Yapılan bir çalışmada; AS hastalarında 200 dakika üzerinde fiziksel egzersizin uzun dönemde ağrı ve sabah tutukluğu açısından anlamlı farklılık oluşturduğu gösterilmiştir (72).

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

2.1.9.2.1. Semptomları Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) axSpa'lı hastalarda ağrı ve sabah tutukuluğunu azaltmada oldukça etkilidirler. Bu nedenle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. NSAİİ'ler hastaların semptomlarına göre dozları ayarlanmalı, remisyonda ise dozun azaltılması ve kesilmesi denenmelidir. Hastalar genelde ilk iki gün içerisinde NSAİİ'lerden klinik olarak yanıt alırlar. Yanıt alınan hastalarda da ilk altı ay içerisinde yanıt oranı giderek artmaktadır (73). Tedavide kullanılan her NSAİİ için ikinci bir NSAİİ'e geçmeden önce antiinflamatuar etki ve semptomların üzerinde etkinliği değerlendirilmesi için en az iki ila dört hafta boyunca düzenli kullanım ile gereklidir (74). Erken dönemde (3<yıl) başlanan NSAİİ'ler ile klinik remisyon daha yüksek oranda saptanırken (%35), geç dönemde başlanan hastalarda daha düşük oranda (%12-15) saptanmıştır (73).

Çok sayıda yapılan incelemelerde NSAİİ'ler arasında etkinlik ve güvenlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle hangi hastada hangi NSAİİ seçileceği klinik tecrübeye bırakılmıştır. Bu ajanlar kullanan hastalarda kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler açısından bilgilendirilmelidir.

2.1.9.2.2. Hastalığı Kontrol Altına Alan Antiromatizmal Tedaviler (DMARD)

Sistemik glukokortikoidlerin SpA'ların tedavisinde yeri sınırlı olup NSAİİ'lere dirençli hastalarda lokal enjeksiyon yolu ile semptomların tedavisinde kullanılabilmektedir. Orta doz oral steroid tedavisinin kısa dönemde etkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa da güncel klavuzlar içerisinde SpA'larda glukokortikoid tedavisi önerilmemektedir (75).

Metotreksat, sülfasalazin veya leflunomid gibi konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar SpA'ların aksiyel bulgularında etkili olmayıp aksiyel tutulumla birlikte periferal tutulumun olduğu durumlarda sınırlı bir rolü vardır (76).

İlk kez 1930'lu yıllarda sentezlenmiş olan ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan Sülfasalazin en sık kullanılan DMARD'lardandır. SpA tedavisinde ilk basamak tedavide kullanılan NSAİİ'ler yetersiz olduğunda RA tedavisinde kullanılan DMARD'lar tedaviye aday olmuştur. AS'li hastalarda yapılan çalışmalarda Sülfasalazin'in periferik artritte etkili olduğu kadar ağrının azalmasında, fiziksel aktivitede, hastalık aktivitesinin azalmasında ve radyografik progresyonda etkili olmadığı göterilmiştir (77).

Metotreksatın 7.5-15 mg/haftalık kullanımında hem periferik hem de aksiyel eklem tutulumunda plasebo kullanalara göre BASDAİ'de anlamlı bir klinik düzelme saptanmamıştır. Metotreksatın faydasının olduğu olguların çoğu genç ve şiddetli aktif hastalığı olanlardı (78).

2.1.9.2.3. Biyolojik Ajanlar

Aktif aksiyel spondiloartrit nedeniyle semptomları olan ve ardışık olarak iki farklı en az iki ila dört hafta boyunca düzenli olarak kullanılan NSAİİ ile tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalara TNF inhibitörleri önerilmektedir. TNF inhibitörlerinin seçimini uyguluma yolu ve sıklığı açısından hasta tercihine, hekimin deneyimine, ilacın maliyetine ve inflamatuar barsak hastalığı gibi ek bir durumun olmasına bağlı olarak tercih edilir.

Aktif aksiyel spondiloartrit hastalarında biyolojik ajan kullanımı özellikle yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar için uygundur. Spondiloartritlerde yüksek hastalık aktivitesini Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ≥4.0 veya Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) ≥2.1 olarak tanımlayabiliriz (74).

ASAS tedavi stratejisi; aksiyal tutulum varlığında NSAİİ'lara yanıtsızlık (2 farklı NSAİİ ilaç, maksimum doz yada tolere edilebilen doz), periferik tutulum varlığında ise Sulfasalazin kullanımına cevapsızlık (4 ay süreyle 3 gr/gün), entezit varlığında ise en az 2 kere lokal enjeksiyona rağmen yanıtsızlık durumunda anti-TNF ajanların kullanımı olarak belirlemişti (79). Standart tedavi ile en az bir ay boyunca BASDAİ ≥ 4 veya sebat eden yüksek CRP veya ESH düzeyleri, hızlı radyografik progresyon, doktora başvurma sırasında mevcut eklem hasarı, koksartroz, üveit varlığında anti-TNF ajanların tercih edilmesi önerilmektedir. Tedaviye yanıt 6-12. haftalar arasında yapılmalıdır. Tedaviye yanıt, hastanın genel sağlığının değerlendirmesi, ağrının değerlendirilmesi (genel ağrı ve gece ağrısı), fonksiyonel değerlendirme (BASFI), inflamasyon (BASDAİ, sabah tutukluğu soruları) en az 3'ünde ≥ %20 iyileşme ya da 10 birimlik VAS üzerinde ≥ %10 birim iyileşme olması olarak tanımlanmıştır. Değerlendirilen herhangi bir parametrede %20'den fazla kötüleşme beklenmemektedir (80).

AS' de onay alan anti-TNF'ler; İnfliksimab, Etanercept, Adalimumab, Sertolizumab ve Golimumab'tır. Etanercept; 50 mg/hafta veya haftada iki kez olmak üzere 25 mg subkutan enjeksiyon olarak, İnfliksimab; sıfır, iki ve altıncı haftada 5 mg/kg intravenöz infüzyon yoluyla yükleme dozu ardından her altı ila sekiz haftada bir 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklinde idame dozu , Adalimumab; iki haftada bir subkütan 40 mg olarak, Golimumab; ayda bir subkutan 50 mg şeklinde, Sertolizumab pegol; sıfır, iki ve dördüncü haftada subkutan enjeksiyonla 400 mg yükleme, ardından iki haftada bir olacak şeklide 200 mg veya ayda bir olacak şeklide 400 mg kullanılmaktadır.TNF inhibitörlerinin kullanımına yönelik kontraendikasyonları ise; aktif enfeksiyon varlığı, latent tüberkoloz, demiyelizan hastalıklar kalp yetmezliği ve malignensi olarak tanımlanmıştır. Eğer hastada tüberkülozun herhangi bir formu bulunuyorsa tedavi TNF inhibitörlerinden önce başlamalıdır.

Tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılan hastaların %60 kadarı bu ajanlara olumlu yanıt vermekte olup, azalmış ağrı skoru ve daha iyi fiziksel aktivite bildirmektedir. Ayrıca tedavi sonrasında MR ile gösterilen spinal inflamasyonun azaldığı çalışmalar ile gösterilmiştir. TNF inhibitörleri ile %20-30 hastada tedaviye yeterli yanıtın olmaması, %10-20 hastada ise çeşitli yan etki gelişmesi nedeniyle tedavi süresi tamamlanmamaktadır (81). Bir anti-TNF ajan ile yeteri kadar cevap alınamazsa başka bir biyolojik ajana geçmekte faydalı olabilir (82).

Secukinumab ve ixekizumab; İL-17A monoklonal antikorları olup aksiyel spondiloartritli hastalarda TNF inhibitörlerine alternatif olarak kullanılan ajanlardır. Secukinumab haftada bir 150 mg dört hafta boyunca yükleme dozu ardından ayda bir 150 mg subkütan olarak uygunlamakta olup, ixekizumab ise ilk doz 160 mg subkütan ardından 80 mg olarak uygulanmaktadır.

2.2.Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin gelişim hızı ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde olup oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Organizma, oksidatif dengeyi sağlayabildiği sürece serbest radikallerden etkilenmemektedir. Ancak serbest radikallerin oluşum hızında artma veya ortadan kaldırılma hızında düşme olması durumunda oksadatif denge bozulur ve oksidatif stres durumu oluşur. Oksidatif stres patofizyolojik süreçleri etkileyerek hücresel toksisiteye neden olur (83).

2.2.1.Serbest Radikaller ve Oksidan Moleküller

Serbest radikaller dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, istikrarlı olmayan, kısa ömürlü, atom ya da moleküllerdir. Kararsız olmalarından dolayı etraftaki moleküllerle reaksiyona girme veya elektron alarak kararlı hale dönüşmeye çalışırlar (84). Serbest radikaller kararlı hale dönmek için girdiği reaksiyonlarda diğer moleküllerden aldığı elektron ile kararlı hale dönerken eşzamanlı yeni bir radikal oluşur ve bir zincirleme reaksiyonu başlatır (85). Kontrolsüz şekilde oluşan serbest radikaller protein, lipit, DNA ve nükleotidler gibi birçok biyolojik yapıda hasar oluşturarak hücresel yapı ve fonksiyonları bozduğu

bilinmektedir (86). Bu hasarların diyabet komplikasyonları, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, kalp-damar hastalıkları, romatolojik hastalıklar, yaşlanma ve kanser gibi birçok hastalığın patolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (87-91).

Serbest radikallerin oluşma mekanizmaları (86);

1) Normal bir moleküle tek bir elektron eklenmesi

2) Normal bir molekülden tek bir elektron eksilmesi

3) Kovalent bağla bağlı molekülde homolitik bölünme sonucu (bölünme sonucunda her parçada ortak elektronlardan biri kalır)

Serbest radikaller; endojen kaynaklı redoks tepkimelerinde, mitokondrilerde elektron transport sisteminde, hücre zarlarında prostaglandin sentezinde, sitokrom p450 sisteminde, lökositlerde, iskemi-repefüzyon hasarında, aşırı egzersiz, inflamasyon ve normal metabolizma sırasında enzimatik veya non enzimatik olarak oluşabileceği gibi ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, parasetamol gibi ilaç kullanımı, ksenobiyotikler gibi çevresel etkenler ile dışsal olarakta oluşabilmektedir (92).

2.2.2. Reaktif Oksijen Ürünleri

Vücudumuzda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip moleküler oksijen (O2), radikal olma eğilimi yüksek olması nedeniyle serbest radikal denilince akla serbest oksijen radikali gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri olan moleküller bir veya daha fazla serbest elektron içerirler. Eğer iki serbest radikal serbest olarak bulunan elektronu paylaşırsa radikal olmayan formlar oluşur.

Önemli serbest oksijen radikalleri; H2O2 (Hidrojen peroksit), O2- (Süperoksit radikali), HO- (Hidroksil radikali) olmak üzere üç tiptir.

Sürepoksid radikali; canlılarda oluşan ilk radikal olup moleküler oksijene bir elektron eklenmesi ile oluşur. Bu reaksiyon mitokondriyal elektron taşıma sistemi, ksantin oksidaz veya nikotin adenin dinükleotid oksidaz ile olmaktadır. Majör oluşum yeri olan mitokondride, mitokondiral elektron transport sisteminden aktarılırken bu

elektronların yaklaşık %1-3'ü sistemden dışarı sızarak süperoksid anyonlarını oluşturur. Yarılanma süresi uzun ve zayıf etkili radikaldir (84). Fazla hasara yol açmaz ancak süreoksid radikali diğer ROS'ların oluşum kaskadının başlangıcı olması nedeniyle oksijen toksisitesinin temel nedenidir (93).

Hidrojen peroksid; süreoksidin süperoksid dismutaz enzimi ile reaksiyonu sonucu oluşur. Hidrojen peroksid eşleşmemiş serbest elektrona sahip olmadığı için serbest radikal değildir. Ancak lipit yüzeylerde çözünebilme ve membranlardan rahatça geçebilmesi nedeniyle önemlidir (85).

Hidroksil radikali, en toksik ve en aktif ROS olup O2 ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek oluşmaktadır. Çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir (94). Proteinlerle, lipitlerle, karbonhidratlarla ve DNA'yla reaksiyona girip ciddi hasarlara yol açabilmektedir. Ayrıca poliansatüre yağ asitlerinden bir proton alarak lipit peroksidasyonunu da başlatır (95).

Serbest radikaller düşük konsatrasyonlarda proliferasyon, diferansiasyon, apopitosiz ve yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin regülasyonunda görevli olduğu için gerekli moleküllerdir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda hücrelerin tüm önemli bileşiklerine etki edip yapılarını bozması nedeniyle hücre hasarına neden olmaktadır.

2.2.2.1.Serbest Radikallerin Etkileri

2.2.2.1.1. Lipid Peroksidasyonu

Lipitler, serbest radikallerin yıkıcı etkilerine en fazla duyarlı olan biyomoleküllerdir. Lipitlerin, serbest radikaller ile reaksiyonu sonucu peroksil, hidroksil yağ asitleri ve aldehitler gibi ürünlerin oluşumuna lipit peroksidasyonu denilmektedir. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan primer ve sekonder yıkım ürünleri membranda geri dönüşümsüz hasara neden olur (95). Lipit peroksil radikalleri bir sonraki poliaansatüre yağ asidini okside ederek yeni radikaller oluşturur. Bu zincirleme reaksiyonlar sırasında hidroperoksidler ve son ürün olarak aldehitlere dönüşüm gerçekleşir. Aldehidler içerisinde en çok bilinen malondialdehid (MDA) olup bir dokuda MDA seviyesinin yüksek olması serbest oksijen radikallerinin arttığını gösterir (96).

2.2.2.1.2. Protein Oksidasyonu

Proteinlerin oksidatif hasarı; proteinlerin oksidasyonu, peptid zincirlerinin kırılması, aminoasitlerin oksidasyonu ve kovalent çapraz bağlanma rekasiynoları ile gerçekleşmektedir. Proteinlerin oksidasyonu ile oluşan aşırı reaktif gruplar içeren proteinler membranlara ve hücresel fonksiyonlara ciddi hasarlar verebilmektedir. Yapıları bozulmuş proteinlerden dolayı enzimlerin ve reseptörlerin aktiviteleri, membran protein aracılı taşıma etkilenebilir (97).

2.2.2.1.3. Kabonhidratların Oksidasyonu

Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu sonucu oluşan serbest radikaller ise diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının gelişimi gibi kronik hastalıkların patogenezinde rol almaktadır.

2.2.2.1.4. Serbest Radikallerin Dna Üzerine Etkileri

Serbest radikaller; DNA içeriğinde bulunan baz ve şeker bağlarında modifikasyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, proteinlerle çapraz bağ oluşumuna, abazik bölge oluşumuna neden olarak DNA hasarına yol açabilirler (98). DNA'da oluşan bu hasarlar karsinogenezis, yaşlanma, kronik inflamasyon, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi patolojilere sebep olmaktadır.

2.2.3. Antioksidan Sistem

Organizmada serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların oluşumu sonucu meydana gelen hasarı önlemek için bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bu savunmayı yapan maddelere antioksidan maddeler denilmektedir.

Antioksidanlar; enzimatik ve non enzimatik olarak sınıflandırılırlar (99). Ancak bulunduğu lokalizasyona göre endojen ve eksojen, çözünürlüğüne göre yağda çözünen ve suda çözünenler olarak da sınıflandırılabilmektedir.

Antioksidanlar oksidatif sistemde farklı tip mekanizmalarını kullanarak etki gösterirler (100,101);

-Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya onları daha zayıf bir moleküle çevirerek etki gösterir. Buna toplayıcı etki denir ve antioksidan enzimler bu tipte etki gösterir.

- Serbest oksijen radikalleri etkilerini bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltır veya inaktif forma dönüştür Buna söndürme etkisi denir ve A vitamini ve flavanoidler bu tipte etki gösterirler.

- Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayıp nötralize ederek etki gösterir. Buna zincir kırıcı etki denir ve hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tipte etki gösterir.

- Serbest radikaller ile oluşturulmuş hasarı önleyerek etki gösterir. Buna onarıcı etki denir.

2.2.3.1.Enzimatik Antioksidanlar

Bilinen en önemli enzimatik antioksidanlar; süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon reduktaz (GR) ve glutatyon-S-transferaz (GST) dır.

2.2.3.2.Non Enzimatik Antioksidanlar

Non enzimatik antioksidanlar herhangi bir enzime ihtiyaç duymadan antioksidan özellik gösterirler. Bu moleküller endojen olabileceği gibi eksojen olarak diyetle alınabilirler. Vitaminler (Vitamin C ve E), B karoten, ürik asit, albümin, bilirubin, Glutatyon, tiyol grubu taşıyan tripeptit glutamil- sisteinil- glisin non enzimatik antioksidan moleküllerdendir.

2.2.4. Oksidatif Stres ve Dinamik Tiyol Disülfit Dengesi

Tiyoller, karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren merkaptanlar olarak bilinen organik bileşiklerdir. Oksidatif strese duyarlı olan tiyoller vücudun önemli antioksidanlarından biridir (102). Plazma tiyol havuzu esas olarak albümin ve proteinden oluşmakla birlikte daha az olarak sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein, ve γ-glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller tarafından oluşturulur (103). Organizmada oluşan ROS

molekülleri oksidasyonla fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak dinamik disülfit bağları oluşturur. Ouşturulan bu bağ kovalan bir bağdır. Disülfit bağları dinamik bir yapıya sahip olup tekrar tiyollere indirgenebilir. Böylelikle tiyol-disülfit dengesi sağlanmış olur (104). Dinamik tiyol disülfit dengesi esas olarak antioksidan korumada olmak üzere, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir (8).

Tiyol-disülfit dengesi arasındaki bozulma sonucu oluşan oksidatif stres durumunda denge disülfit lehine kaymakta olup vücudun ana antioksidan moleküllerinden olan tiyoller serumda azalır (105). Anormal tiyol disülfit dengesinin; diyabet, kardiyovasküler hastalık, karsinogenesiz, romatolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıkları, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (106).

Dinamik tiyol disülfit dengesinin belirlenmesi oksidatif stres düzeyinin indirek ölçülmesini sağlar. Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni biyokimyasal yöntem ile nativ tiyol ve diisülfit düzeyi ayrıca ayrı ayrı ve toplamsal (total tiyol=nativ tiyol+disülfit) olarak ölçülebilmektedir. Ayrıca tiyol disülfit dengesinin araştırılmasında disülfit/nativ tiyol, disülfit/total tiyol ve native tiyol/total tiyol indekslerinden de yararlanılmaktadır (105).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospekif gözlemsel araştırma olarak tasarlanan bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji kliniğince yürütülmüştür. Çalışmamamız için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 03/11/2021 Tarih ve E1-21-2089 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmaya Yıldırım Beyazıt Üniversitesi- Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Romatoloji kliniklerine başvuran daha önce axSpa tanısı ile takip edilen 37 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak bilgilendirildi ve yazılı olarak onamları alındı. Araştırmaya dahil olma kriterleri; 18-70 yaş arasında olan kişiler, yeni biyolojik ajan başlanan AxSpA'lı hastalar, daha önce biyolojik ajan kullanan ancak biyolojik ajan tedavisine en az 3 ay ara veren AxSpA'lı hastalar olarak belirlenmiş olup dışlanma kriterleri olarak; 18 yaş altındaki, 70 yaş üzerindeki kişiler, gebe hastalar, malign hastalar ve enfeksiyonu olan hastalar olarak belirlendi.

Araştırmaya dahil edilen hastaların öykülerinde cinsiyet, yaş, ilk semptom yılı ve tanı yılı, ailede romatolojik hastalık öyküsünün olup olmadığı, aldığı tedavi, DMARD'ların kullanılma süresi, periferik eklem tutulumu, entezopati varlığı ve HLA-B27 genetik sonuçları sorgulandı. Hastaların geniş muayeneleri tamamlandıktan sonra hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesinde BASDAI skoru ve ASDAS-CRP, ASDAS-ESH skoru kullanıldı. Biyolojik ajan başlanması planlanan hastalardan tedavi öncesi tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, ESH ve CRP çalışıldı. Biyolojik ajan başlanan hastaların tedavisinin 3. ve 6. ayında da tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, ESH ve CRP çalışıldı.

Ayrıca hastaların tiyol/disülfit ölçümü için sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri santridüj cihazında 4 °C, 4000 rpm hızında ve on dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri tüm örnekler toplanana kadar buzdolabında -80 °C'de saklandı. Örnek toplama işlemleri sonlandığında örnekler aynı anda çözdürülerek çalışıldı. Serum örneklerinden Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yöntemle tiyol-disülfit dengesi parametreleri çalışıldı (104). Bu çalışılan parametreler ile biyolojik ajan başlanan axSpa'lı hastaların tedavi

öncesi ve tedavinin 3. Ve 6. ayında nativ tiyol, total tiyol ve disülfit düzeyleri ile disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol yüzde değerleri incelendi.

3.1 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Bağımlı gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Paired-Samples T Test, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Wilcoxon Testi kullanıldı. Pearson testi kullanılarak spondiloartrit hastalık aktivite ölçekleri ile thiol/disulfide belirteçleri arasındaki korelasyonlar incelendi. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan toplam 37 hasta dahil edildi. Çalışma sırasında 3 hastada biyolojik ajan tedavisi başlandıktan sonra yan etki gelişmesi nedeniyle tedaviye ara verildi, 1 hastada takibe gelmediği için toplamda 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 33 hasta ile tamamlandı.

Çalışmamıza %54,5 (n=18) kadın, %45,5 (n=15) erkek olmak üzere toplam 33 Aksiyel Spondiolartrit hastası alındı. Cinsiyetin gruplara göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. (p=1.00). Hastaların yaş ortalaması 39,6±8,6 olup, AS grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 38,8±8,3, nr-axSpa grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 41,1±9,3'tür. Bireylerin yaş ortalamasında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktur (p=0.48). AS ve nr-axSpa grupları arasında semptom süresi ve hastalık süresi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,21, p=0.13). AS grubunda semptom süresi 11,4±5,7, hastalık süresi 8,1±4,9, nr-axSpa grubunda ise semptom süresi 9±3,5, hastalık süresi 5,6±3,5 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Bireylerin demografik bulgularının gruplara göre karşılaştırması

	Tüm Hastalar (n=33)	**Ankilozan Spondilit (n=22)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
Yaş				0,48[a]
Ortalama±SS	39,6±8,6	38,8±8,3	41,1±9,3	
Ortanca (min-maks)	40 (19-54)	39,5 (19-54)	41 (23-54)	
Cinsiyet				1,00[b]
Kadın	18 (54,5)	12 (54,5)	6 (54,5)	
Erkek	15 (45,5)	10 (45,5)	5 (45,5)	
Semptom süresi, yıl				0,21[a]
Ortalama±SS	10,6±5,1	11,4±5,7	9±3,5	
Ortanca (min-maks)	10 (1-24)	12 (1-24)	10 (3-15)	
Hastalık süresi, yıl				0,13[a]
Ortalama±SS	7,3±4,6	8,1±4,9	5,6±3,5	
Ortanca (min-maks)	7 (1-16)	8 (1-16)	5 (1-11)	

Çalışmamıza dahil edilen AS ve nr-axSpa hastalarının aile öyküsü, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği, periferik artrit tutulumu, aşil tendinit/plantar fasiit varlığı ve sabah tutukluğuna göre dağılımına ait veriler Tablo 9 verilmiştir. Gruplar arasında aile öyküsü, sigara kullanımı, HLA-B27 pozitifliği, aşil tendinit/plantar fasiit varlığı ve sabah tutukluğu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Her bir parametre için p>0,05) . Periferik artrit tutulumu ise AS grubunda %36,4 (n=8), nr-axSpa grubunda ise %72,7 (n=8) olarak saptanmış olup anlamlı düzeyde farklıdır (p=0,049).

Tablo 9. Hastaların klinik özelliklerine göre dağılımı

	Tüm Hastalar (n=33)	**Ankilozan Spondilit (n=22)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
Aile öyküsü				0,43[c]
Yok	23 (69,7)	14 (63,6)	9 (81,8)	
Var	10 (30,3)	8 (36,4)	2 (18,2)	
Sigara kullanımı	16 (48,5)	12 (54,5)	4 (36,4)	0,33[b]
HLA B27, n=19				0,61[c]
Negatif	13 (68,4)	8 (61,5)	5 (83,3)	
Pozitif	6 (31,6)	5 (38,5)	1 (16,7)	
Periferik artrit	16 (48,5)	8 (36,4)	8 (72,7)	0,049[b]
Aşil tendinit/Plantar Fasiit	15 (45,5)	9 (40,9)	6 (54,5)	0,46[b]
Sabah tutukluğu, dk				0,59[d]
Ortalama±SS	52±40,7	56±44	44±33	
Ortanca (min-maks)	36 (0-120)	36 (0-120)	36 (12-120)	

Çalışmamıza dahil edilen hastalara başlanan biyolojik ajan tedavisi, kullandıkları NSAİİ ve klasik DMARD tedavisinin gruplar arasında karşılaştırmasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (her bir paremetre için p>0,05) (tablo 10).

Tablo 10. Kullanılan ilaçların hastalık gruplarında dağılımı

	Tüm Hastalar (n=33)	**Ankilozan Spondilit (n=22)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
Biyolojik tedavi				0,50[b]
Adalimumab	11 (33,3)	9 (40,9)	2 (18,2)	
Golimumab	6 (18,2)	4 (18,2)	2 (18,2)	
Etanersept	4 (12,1)	2 (9,1)	2 (18,2)	
Sertolizumab	2 (6,1)	2 (9,1)	0 (0)	
İnfliksimab	5 (15,2)	3 (13,6)	2 (18,2)	
Sekükinumab	5 (15,2)	2 (9,1)	3 (27,3)	
Klasik DMARD				0,25[c]
Yok	30 (90,9)	21 (95,5)	9 (81,8)	
Var	3 (9,1)	1 (4,5)	2 (18,2)	
NSAİ				1,00[c]
Yok	3 (9,1)	2 (9,1)	1 (9,1)	
Var	30 (90,9)	20 (90,9)	10 (90,9)	

Hastalık aktivitesi değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal değerlerin AS ve nr-axSpa grupları arasında karşılaştırmasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Her bir parametre için p>0.05) (tablo 11).

Tablo 11. Biyolojik ajan tedavi öncesi hastalık aktivite parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=33)	**Ankilozan Spondilit (n=22)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
Bazal Değerler				
VAS				0,99[d]
Ortalama±SS	8,8±1,8	8,7±1,9	8,8±1,7	
Ortanca (min-maks)	10 (3-10)	10 (3-10)	10 (5-10)	
ESH				0,59[d]
Ortalama±SS	15,7±13,4	17,3±15,4	12,6±7,4	
Ortanca (min-maks)	10 (3-59)	10 (5-59)	12 (3-27)	
CRP				0,11
Ortalama±SS	16,9±15,3	20±16,1	10,8±11,9	
Ortanca (min-maks)	12 (0-52)	18,5 (1-52)	7 (0-43)	

BASDAI				0,99[d]
Ortalama±SS	6,9±1,6	6,9±1,6	6,9±1,7	
Ortanca (min-maks)	6,6 (4,2-10)	6,5 (4,2-10)	7 (4,3-9,8)	
ASDAS-CRP				0,41[a]
Ortalama±SS	4±0,7	4,1±0,8	3,9±0,5	
Ortanca (min-maks)	4 (2,1-5,3)	4,2 (2,1-5,3)	3,9 (3,3-5)	
ASDAS-ESH				0,51[d]
Ortalama±SS	3,3±1,1	3,5±1,2	3,1±0,8	
Ortanca (min-maks)	3,1 (1,5-8)	3,2 (2-8)	3 (1,5-4,5)	

AS ve nr-axSpa alt grupları ile biyolojik tedavi öncesi bazal değerdeki dinamik tiyol-disülfit değişkenlerinin karşılaştırmasında; ilgili bütün değerlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Her bir karşılaştırma için p>0,05) (tablo 12).

Tablo 12. Dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=33)	**Ankilozan Spondilit (n=22)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
Bazal Değerler				
Nativ Tiyol				0,40[a]
Ortalama±SS	438,9±70,4	446,4±57,9	424,1±92,1	
Ortanca (min-maks)	446,7 (206,6-566,9)	447,2 (333,7-566,9)	439,9 (206,6-545,2)	
Total Tiyol				0,43[a]
Ortalama±SS	470,5±74,7	477,9±60,5	455,8±99	
Ortanca (min-maks)	476,1 (224-620,4)	476,2 (359,2-620,4)	472,2 (224-587,4)	
Disulfit				0,99[d]
Ortalama±SS	15,78±4,59	15,73±4,27	15,9±5,39	
Ortanca (min-maks)	15,85 (3,9-26,75)	15,68 (3,9-26,75)	16,15 (7,3-24,9)	
Disulfit/Nativ Tiyol*100				0,96[d]
Ortalama±SS	3,63±1	3,56±0,97	3,77±1,07	
Ortanca (min-maks)	3,63 (0,92-5,89)	3,64 (0,92-5,89)	3,56 (2,05-5,75)	
Disulfit/Total Tiyol*100				0,96[d]

Ortalama±SS	3,37±0,87	3,31±0,86	3,49±0,92	
Ortanca (min-maks)	3,38 (0,9-5,27)	3,4 (0,9-5,27)	3,33 (1,97-5,15)	
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100				0,96[d]
Ortalama±SS	93,27±1,73	93,39±1,71	93,03±1,84	
Ortanca (min-maks)	93,23 (89,46-98,19)	93,21 (89,46-98,19)	93,35 (89,69-96,06)	

Hastalık aktivitesi değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ayı ile AS ve nr-axSpa grupları arasında karşılaştırmasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Her bir parametre için $p>0.05$) (tablo 13).

Tablo 13. Biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ayda hastalık aktivite parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=32)	**Ankilozan Spondilit (n=21)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
3. Ay Değerler, n=32				
VAS				0,25[d]
Ortalama±SS	4,6±3,1	4,1±3,2	5,5±2,6	
Ortanca (min-maks)	5 (0-10)	3 (0-10)	5 (1-10)	
ESH				0,24[d]
Ortalama±SS	9,1±5,8	8,6±6,3	10±4,9	
Ortanca (min-maks)	7 (5-32)	6 (5-32)	8 (5-19)	
CRP				>0,99[d]
Ortalama±SS	6,3±5,5	6,3±5,2	6,2±6,4	
Ortanca (min-maks)	5 (1-24)	5 (1-17)	4 (2-24)	
BASDAI				0,31[d]
Ortalama±SS	3,7±2,6	3,4±2,8	4,2±2,3	
Ortanca (min-maks)	3,3 (0-9)	2,8 (0-9)	4,4 (0,2-8)	
ASDAS-CRP				0,32[a]
Ortalama±SS	2,4±0,9	2,3±1	2,6±0,8	
Ortanca (min-maks)	2,4 (1-4,2)	2,3 (1-4,2)	2,4 (1,6-3,7)	
ASDAS-ESH				0,17[a]
Ortalama±SS	2,1±1	1,9±1	2,4±0,7	

Ortanca (min-maks)	1,9 (0-4,4)	1,8 (0-4,4)	2,1 (1,3-3,6)	

AS ve nr-axSpa alt grupları ile biyolojik tedavi sonrası 3. ay dinamik tiyol-disülfit değişkenlerinin karşılaştırmasında; ilgili bütün değerlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Her bir karşılaştırma için p>0,05) (tablo 14).

Tablo 14. Biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ay dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=32)	**Ankilozan Spondilit (n=21)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
3. Ay Değerler, n=32				
Nativ Tiyol				0,70[d]
Ortalama±SS	459,5±54,2	459,2±54,3	460,1±56,8	
Ortanca (min-maks)	461,2 (319,1-556,4)	459,6 (372,9-556,4)	473,9 (319,1-523,6)	
Total Tiyol				0,97[d]
Ortalama±SS	492,3±54,1	491,8±54,8	493,2±55,2	
Ortanca (min-maks)	494,8 (354,1-599,3)	493,6 (395,2-599,3)	504,6 (354,1-549,7)	
Disulfit				0,84[a]
Ortalama±SS	16,39±3,53	16,29±3,71	16,56±3,33	
Ortanca (min-maks)	16,5 (9,5-25,65)	16,6 (9,5-25,65)	16,2 (12,35-22,65)	
Disulfit/Native Tiyol*100				0,79[a]
Ortalama±SS	3,63±0,93	3,6±0,9	3,69±1,03	
Ortanca (min-maks)	3,54 (1,85-5,68)	3,57 (1,85-5,68)	3,25 (2,49-5,48)	
Disulfit/Total Tiyol*100				0,80[a]
Ortalama±SS	3,37±0,8	3,34±0,78	3,42±0,88	
Ortanca (min-maks)	3,3 (1,79-5,1)	3,33 (1,79-5,1)	3,06 (2,37-4,94)	
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100				0,80[a]
Ortalama±SS	93,26±1,61	93,32±1,56	93,16±1,77	
Ortanca (min-maks)	93,4 (89,8-96,43)	93,34 (89,8-96,43)	93,89 (90,12-95,25)	

Hastalık aktivitesi değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ayı ile AS ve nr-axSpa grupları arasında karşılaştırmasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Her bir parametre için p>0.05) (tablo 15).

Tablo 15. Biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ayda hastalık aktivite parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=30)	**Ankilozan Spondilit (n=19)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
6. Ay Değerler, n=30				
VAS				0,53[d]
Ortalama±SS	3,7±3,5	3,3±3,2	4,4±3,9	
Ortanca (min-maks)	3 (0-10)	3 (0-10)	5 (0-10)	
ESH				0,47[d]
Ortalama±SS	10,1±8,7	9,9±9,1	10,4±8,3	
Ortanca (min-maks)	6 (3-43)	6 (4-43)	7 (3-32)	
CRP				0,64[d]
Ortalama±SS	9,2±16,2	7,1±8,3	12,9±24,9	
Ortanca (min-maks)	3,5 (1-86)	3 (1-28)	5 (1-86)	
BASDAI				0,20[d]
Ortalama±SS	2,9±2,8	2,4±2,6	3,8±3,1	
Ortanca (min-maks)	2,2 (0-8,6)	2,1 (0-8,6)	4,2 (0-7,6)	
ASDAS-CRP				0,29[a]
Ortalama±SS	2,2±1,3	2±1,2	2,6±1,5	
Ortanca (min-maks)	1,8 (0,6-5,6)	1,7 (0,6-4,7)	2,2 (0,6-5,6)	
ASDAS-ESH				0,28[a]
Ortalama±SS	2±1,1	1,8±1	2,2±1,3	
Ortanca (min-maks)	1,8 (0,6-4,4)	1,6 (0,6-3,8)	2,2 (0,7-4,4)	

AS ve nr-axSpa alt grupları ile biyolojik tedavi sonrası 6. ay dinamik tiyol-disülfit değişkenlerinin karşılaştırmasında; ilgili bütün değerlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Her bir karşılaştırma için p>0,05) (tablo 16).

Tablo 16. Biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ay dinamik Tiyol- Disülfit Değişkenlerinin alt gruplara göre karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=30)	**Ankilozan Spondilit (n=19)**	**Nr-axSpA (n=11)**	**p değeri**
6. Ay Değerler, n=30				
Nativ Tiyol				0,64[a]
Ortalama±SS	458,8±63,7	463,1±67,1	451,5±59,8	
Ortanca (min-maks)	454,8 (308,9-590,9)	452,3 (308,9-590,9)	457,2 (340,8-523,9)	
Total Tiyol				0,60[a]
Ortalama±SS	491,9±69,6	497,1±73,2	482,9±65,2	
Ortanca (min-maks)	485,1 (332,4-628,3)	475,6 (332,4-628,3)	489,5 (365,6-564,3)	
Disulfit				0,50[a]
Ortalama±SS	16,56±4,98	17,04±5,6	15,73±3,76	
Ortanca (min-maks)	16,8 (3,1-26,4)	18,1 (3,1-26,4)	16 (9,95-20,35)	
Disulfit/Nativ Tiyol*100				0,58[a]
Ortalama±SS	3,6±0,93	3,67±1,09	3,47±0,61	
Ortanca (min-maks)	3,67 (0,73-5,38)	3,7 (0,73-5,38)	3,48 (2,16-4,38)	
Disulfit/Total Tiyol*100				0,62[a]
Ortalama±SS	3,34±0,82	3,4±0,96	3,24±0,54	
Ortanca (min-maks)	3,41 (0,72-4,86)	3,44 (0,72-4,86)	3,25 (2,07-4,02)	
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100				0,62[a]
Ortalama±SS	93,32±1,65	93,2±1,92	93,52±1,07	
Ortanca (min-maks)	93,17 (90,29-98,56)	93,12 (90,29-98,56)	93,5 (91,95-95,86)	

Çalışmamızda hastalık aktivitesi değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu istatiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (sırasıyla p<0,001, p=0,005, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Ancak dinamik tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu istatiksel

olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. (her bir parametre için p>0,05). Elde edilen değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir (tablo 17).

Tablo 17. Hastalık aktivite parametreleri ve dinamit tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay karşılaştırması

	Bazal ölçümler	**3. ay ölçümler**	**p değeri**
VAS			<0,001[a]
Ortalama±SS	8,8±1,8	4,6±3,1	
Ortanca (min-maks)	10 (3-10)	5 (0-10)	
ESH			0,005[a]
Ortalama±SS	15,7±13,4	9,1±5,8	
Ortanca (min-maks)	10 (3-59)	7 (5-32)	
CRP			<0,001[a]
Ortalama±SS	16,9±15,3	6,3±5,5	
Ortanca (min-maks)	12 (0-52)	5 (1-24)	
BASDAI			<0,001[b]
Ortalama±SS	6,9±1,6	3,7±2,6	
Ortanca (min-maks)	6,6 (4,2-10)	3,3 (0-9)	
ASDAS-CRP			<0,001[b]
Ortalama±SS	4±0,7	2,4±0,9	
Ortanca (min-maks)	4 (2,1-5,3)	2,4 (1-4,2)	
ASDAS-ESH			<0,001[a]
Ortalama±SS	3,3±1,1	2,1±1	
Ortanca (min-maks)	3,1 (1,5-8)	1,9 (0-4,4)	
Nativ Tiyol			0,25[a]
Ortalama±SS	438,9±70,4	459,5±54,2	
Ortanca (min-maks)	446,7 (206,6-566,9)	461,2 (319,1-556,4)	
Total Tiyol			0,23[a]
Ortalama±SS	470,5±74,7	492,3±54,1	
Ortanca (min-maks)	476,1 (224-620,4)	494,8 (354,1-599,3)	
Disulfit			0,60[b]
Ortalama±SS	15,78±4,59	16,39±3,53	
Ortanca (min-maks)	15,85 (3,9-26,75)	16,5 (9,5-25,65)	
Disulfit/Nativ Tiyol*100			0,97[b]
Ortalama±SS	3,63±1	3,63±0,93	
Ortanca (min-maks)	3,63 (0,92-5,89)	3,54 (1,85-5,68)	
Disulfit/Total Tiyol*100			0,96[b]
Ortalama±SS	3,37±0,87	3,37±0,8	
Ortanca (min-maks)	3,38 (0,9-5,27)	3,3 (1,79-5,1)	
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100			0,96[b]
Ortalama±SS	93,27±1,73	93,26±1,61	

Ortanca (min-maks)	93,23 (89,46-98,19)	93,4 (89,8-96,43)	

[a]Wilcoxon [b]Paired-Samples T Test

Çalışmamızda hastalık aktivitesi değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu istatiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (sırasıyla p<0,001, p=0,020, p=0,014, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Ancak dinamik tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonucu total tiyol düzeyleri hariç istatiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. (her bir parametre için p>0,05). Total tiyol düzeylerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümü ortalama 470,5±74,7 ve biyolojik ajan tedavi sonrası 6. ay ölçümü ortalama 491,9±69,6 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,047). Elde edilen değerler aşağıdaki tabloda verilmiştir (tablo 18).

Tablo 18. Hastalık aktivite parametreleri ve dinamit tiyol-disülfit değişkenlerinin biyolojik ajan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay karşılaştırması

	Bazal ölçümler	**6. ay ölçümler**	**p değeri**
VAS			<0,001[a]
Ortalama±SS	8,8±1,8	3,7±3,5	
Ortanca (min-maks)	10 (3-10)	3 (0-10)	
ESH			0,020[a]
Ortalama±SS	15,7±13,4	10,1±8,7	
Ortanca (min-maks)	10 (3-59)	6 (3-43)	
CRP			0,014[a]
Ortalama±SS	16,9±15,3	9,2±16,2	
Ortanca (min-maks)	12 (0-52)	3,5 (1-86)	
BASDAI			<0,001[a]
Ortalama±SS	6,9±1,6	2,9±2,8	
Ortanca (min-maks)	6,6 (4,2-10)	2,2 (0-8,6)	
ASDAS-CRP			<0,001[b]
Ortalama±SS	4±0,7	2,2±1,3	
Ortanca (min-maks)	4 (2,1-5,3)	1,8 (0,6-5,6)	
ASDAS-ESH			<0,001[a]
Ortalama±SS	3,3±1,1	2±1,1	
Ortanca (min-maks)	3,1 (1,5-8)	1,8 (0,6-4,4)	
Nativ Tiyol			0,060[a]
Ortalama±SS	438,9±70,4	458,8±63,7	

Ortanca (min-maks)	446,7 (206,6-566,9)	454,8 (308,9-590,9)	
Total Tiyol			0,047[a]
Ortalama±SS	470,5±74,7	491,9±69,6	
Ortanca (min-maks)	476,1 (224-620,4)	485,1 (332,4-628,3)	
Disulfit			0,39[b]
Ortalama±SS	15,78±4,59	16,56±4,98	
Ortanca (min-maks)	15,85 (3,9-26,75)	16,8 (3,1-26,4)	
Disulfit/Nativ Tiyol*100			0,97[b]
Ortalama±SS	3,63±1	3,6±0,93	
Ortanca (min-maks)	3,63 (0,92-5,89)	3,67 (0,73-5,38)	
Disulfit/Total Tiyol*100			0,97[b]
Ortalama±SS	3,37±0,87	3,34±0,82	
Ortanca (min-maks)	3,38 (0,9-5,27)	3,41 (0,72-4,86)	
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100			0,97[b]
Ortalama±SS	93,27±1,73	93,32±1,65	
Ortanca (min-maks)	93,23 (89,46-98,19)	93,17 (90,29-98,56)	

[a]Wilcoxon [b]Paired-Samples T Test

Biyolojik tedavi öncesi bakılan bazal BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleriyle dinamik tiyol-disülfit parametreleri arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 19'da verilmiştir. Yapılan istatiksel analizde hastalık aktivite değişkenleri ile dinamik tiyol-disülfit değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 19. Biyolojik tedavi öncesi bazal BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleri ile dinamik Tiyol-Disülfit parametrelerinin korelasyon analiz bilgileri

Bazal Değerler	**BASDAI**		**ASDAS-CRP**		**ASDAS-ESH**		**ESH**		**CRP**	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
Nativ Tiyol	0,212	0,24	-0,094	0,60	-0,037	0,84	-0,124	0,49	-0,113	0,53
Total Tiyol	0,179	0,32	-0,118	0,51	-0,064	0,73	-0,112	0,54	-0,106	0,56
Disulfit	-0,167	0,35	-0,237	0,18	-0,234	0,19	0,041	0,82	0,005	0,98

Disulfit/Nativ Tiyol*100	-0,309	0,080	-0,164	0,36	-0,215	0,23	0,125	0,49	0,087	0,63
Disulfit/Total Tiyol*100	-0,316	0,074	-0,166	0,36	-0,216	0,23	0,131	0,47	0,085	0,64
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100	0,316	0,074	0,166	0,36	0,216	0,23	-0,131	0,47	-0,085	0,64

Biyolojik tedavi sonrası 6. ayda bakılan BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleriyle dinamik tiyol-disülfit parametreleri arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 20'de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analize göre BASDAİ, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH düzeyleri ile native tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında pozitif yönlü orta kuvvetli ilişki gözlendi.

Tablo 20. Biyolojik tedavi sonrası 6. ayda bakılan BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, ESH ve CRP değişkenleri ile Dinamik Tiyol-Disülfit Parametrelerinin korelasyon analiz bilgileri

6. Ay Değerler	**BASDAI**		**ASDAS-CRP**		**ASDAS-ESH**		**ESH**		**CRP**	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
Nativ Tiyol	-0,386	0,035	-0,425	0,019	-0,397	0,030	-0,278	0,14	-0,297	0,11
Total Tiyol	-0,395	0,031	-0,424	0,020	-0,406	0,026	-0,275	0,14	-0,282	0,13
Disulfit	-0,293	0,12	-0,245	0,19	-0,296	0,11	-0,149	0,43	-0,068	0,72
Disulfit/Nativ Tiyol*100	-0,138	0,47	-0,058	0,76	-0,134	0,48	-0,019	0,92	0,083	0,66
Disulfit/Total Tiyol*100	-0,134	0,48	-0,056	0,77	-0,133	0,49	-0,022	0,91	0,084	0,66
Nativ Tiyol/Total Tiyol*100	0,134	0,48	0,056	0,77	0,133	0,49	0,022	0,91	-0,084	0,66

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada biyolojik ajan ile tedavi sonrası 3. ve 6. ayda akut faz reaktanlarında (ESH ve CRP) ve hastalık aktivite göstergeleri olan BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH'da önemli bir azalma gözlendi. Total tiyol düzeylerinin biyolojik ajanla tedavi sonrası 6. ayda anlamlı düzeyde yüksek saptandığı, aynı zamanda biyolojik ajanla tedavi sonrası 6. ayda nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri ile BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH arasında orta kuvvetli pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar TNF-inhibitörleri ile terapötik yarar sağlandığını ve biyolojik ilaçların oksidatif stresi düşürücü etkisi olabileceğini göstermektedir.

Oksidatif hasar ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması ile oluşan oksidatif stresin, Ankilozan Spondilit (AS) dahil çeşitli inflamatuar hastalıkların patogenezi üzerinde rolü mevcuttur Önemli bir antioksidan olan tiyoller romatolojik hastalıklar dahil birçok hastalıkta azalmakta olup hastalık aktivitesini göstermektedir. Tiyoller, oksidan moleküleri ile tepkimeye girerek disülfit bağlarını oluşturur. Bu şeklide tiyol ve disülfit dengesi korunur.

AS erkeklerde kadınlardan (2-3:1) daha sık görülmekle birlikte, nr-axSpa'larda erkekler ile kadınlar arasındaki oran benzerdir. Yapılan çalışmalar yapıldığı bölgeleye göre farklılıklar göstermekle birlikte ülkemizde yapılan TRASD-IP çalışmasında 1.038 erkek (%75.2) ve 343 kadın (%24.8) vardı (107). AS 'li (2236 hasta) ve nr-axSpa'lı (1242 hasta) hastaların bulunduğu sekiz çalışmanın meta-analizinde, AS'li hastaların %70.4' ü erkek iken nr-axSpa'lı hastaların %46.5'i erkekti (18). Bir başka çalışmada ise nr-axSpa'da kadınların erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda aksiyel spondiloartritli hastaların %54,5'i kadın , %45,5'i erkekti. AS grubu hastaların %54,5'i kadın %45,5'i erkek, nr-axSpa grubunda da oranlar benzer olup %54,5'i kadın, %45,5'i erkeklerden oluşmaktadır. Nr-axSpa grubu hastalar klinik çalışmalar ile uyumluydu ancak AS grubunda kadın baskınlığı vardı. Çalışmamız biyolojik ajan başlanacak grubu içermesi nedeniyle AS grubunda cinsiyet farklılığı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 39,6±8,6 olup, AS grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 38,8±8,3, nr-axSpa grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması 41,1±9,3 olarak saptanmıştır ((p=0.48). Ülkemizde yapılan bir çalışmada AS grubunun yaş ortalaması 39 ± 10,58 yıl, bir başka çalışmada 37,3±9,9 olarak saptanmıştır (108, 109). TRASD-IP çalışmasında ise AS hasta grubunun yaş ortalaması 39 ± 10.7 yıl olarak tespit edilmiş olup bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (107). Çalışmamızda bireylerin yaş ortalamasında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık yoktur.

AxSpa'da semptomların kademeli başlaması ve yavaş ilerlemesi, AS'de tanı araçlarının eksikliği ve mekanik sırt ağrısının yaygın prevalansı nedeniyle teşhisi zor bir hastalıktır (110,111). AS'nin teşhisine kadar geçen sürenin ortalama 8 yıl olduğu, 14 yıla kadar da uzayabileceği tahmin ediliyor (112, 113). Tanıda gecikme hastaların hastaneye erişilebilirliği, fibromiyalji gibi ayırıcı tanıların olması, radyografik bulguların belirginleşmesinde uzun bir süre olması nedeniyle kaçınılmaz bir sonuçtur. Ülkemizde yapılan TRASD-IP çalışmasında tanıda gecikme ortalama 5 yıl olarak tespit edilmiştir (107). Bizim çalışmamızda tanı gecikmesi AS grubunda 3,3, nr-axSpa grubunda ise 3,4 yıl olarak saptanmıştır.

Ax-Spa'lı hastaların HLA-B27 ile güçlü ilişkisi bilinmekte olup etnik gruplar arasında farklılıklar gösterebilir. HLA-B27 testi tanıya yardımcı bir test olup görüntülemelerde sakroilİit saptanmayan %30'luk SpA grubunun teşhisinde bakılır (51, 52). AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği özellikle beyaz ırkta %80-98 oranında saptanırken, hastalıksız nüfusta %4-8 civarında saptanır (114). HLA-B27 pozitifliği çalışmamızda AS grubunda %38,5 (n=5), nr-axSpa grubunda ise %16,7 (n=1) saptandı. Ancak çalışmamızda hasta grubumuzun sayıca azlığı nedeniyle HLA-B27 pozitifliği AS grubunda yüksek saptanmış olsa bile istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çok merkezli TRASD-IP çalışmasında AS hastalarının HLA-B27 pozitifliği %73,7, Dogru ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği %78,3 olarak saptanmıştır (107, 108). Ou ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise AS hastalarında HLA-B27 %93,8 pozitif saptanmıştır (115). Lübnan kökenli hastaları içeren Ziade ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği %32,6 olarak

saptanmış (116). Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında HLA-B27 ile axSpa'lar arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup etnik gruplar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda ise HLA-B27 pozitiflik oranı düşük saptanmış olup, bizim toplumumuzda non HLA genlerin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

AxSpa'lı hastalarda hastalık aktivitesini, hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabı değerlendirmek için geliştirilen BASDAİ ve ASDAS klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Tedavi planında özellikle biyolojik ajan başlanması planlanan aktif aksiyel spondiloartrit hastaları yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahiptir.

Çalışmamızda yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalara biyolojik ajan başlandı ve tedavi öncesi ile tedavinin 3. ayı ve 6. ayı hastalık aktivitesi değerlendirildi. Hastalık aktivitesi değerlendirmek amacıyla kullanılan VAS, ESH, CRP, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH parametrelerinin biyolojik ajan tedavi öncesi bazal ölçümler ile biyolojik ajan tedavi sonrası 3. ve 6. ay ölçümleri arasında yapılan karşılaştırma sonuçları istatiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Lio ve ark.'larının yaptığı AS hastalarında anti-TNF'lerin etkinliğini araştırmak için yapılan bir metaanaliz çalışmasında anti-TNF başlanan hastalarda BASDAİ'de %50 yanıt saptandı (117). Etanercept ve İnfliksimab başlanan AS hastaları ile yapılan çalışmalarda BASDAİ'de %50 ve üzerinde yanıt saptanmış (118, 119).

Rudwaleit ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada da TNF-inh'leri başlanan AS hastalarında BASDAİ'de anlamlı yanıt saptanmış (120). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile benzer şekilde hastalık aktivite indekslerinde yanıt saptandı.

Tiyoller, karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşikler olup vücudun önemli antioksidanlarından biridir (102). Organizmada oluşan ROS molekülleri oksidasyon tepkimesi ile fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak disülfit bağlarını oluşturur. Oluşan bağ dinamik bir bağ olup tekrar tiyollere indirgenebilir. Böylelikle Böylelikle tiyol-disülfit dengesi sağlanmış olur (104). Tiyol-disülfit dengesi arasındaki bozulma sonucu oluşan oksidatif stres durumunda denge disülfit lehine kaymakta olup vücudun ana antioksidan moleküllerinden olan tiyoller serumda azalır (105). Anormal

tiyol disülfit dengesinin; diyabet, kardiyovasküler hastalık, karsinogenesiz, romatolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıkları, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (106). Bu açıdan vücuttaki tiyol düzeyi inflamatuar hastalıklarda antioksidan sisteminin göstergesi olabilir. Bizim çalışmamızda biyolojik ajan başlanan aktif hastalığı olan axSpa' lı hastaların biyolojik ajan tedavi öncesi, tedavi sonrası 6. ay karşılaştırmalarında total tiyol düzeylerinde artış saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Doğru ve ark.'larının yaptığı çalışmada aktif AS hastalarında kontrol grubuna göre tiyol seviyeleri düşük saptandı (108). https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.1001Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada AS hasta grubunda kontrole göre Nativ Tiyol, Total Tiyol seviyeleri düşük saptandı (109). Yazıcı ve ark.'ları benzer şekilde AS hastalarında düşük tiyol seviyeleri ve yüksek nötrofil aktivasyonuna bağlı oksidatif stresi tespit etmiştir (121). Ancak kullandıkları ölçüm yöntemi bizim ölçüm yöntemimizden farklıydı. Karakoç ve ark.'ları yaptıkları çalışmada da AS hastalarında yüksek düzeyde oksidatif stres bildirdiler (6).

Pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α) oksidatif stresi artırdığı ve TNF- α'yı hedefleyerek yapılan çalışmalarda oksidasyon yanıtında azalma olduğu bildirilmiştir (122-124).

Bildiğimiz kadarıyla Feijoo ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada anti-TNF'lerin oksidatif stres üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu çalışmada AS hastalarında infliksimab tedavisinin oksidatif stres belirteçlerinde azalmaya sebep olduğu saptandı. Ancak hasta ve sağlıklı grup arasında TOS konsantrasyonlarında farklılık saptanmadı. Literatüre bakıldığında AS hasta grubunda oksidatif strese bağlı tiyol seviyelerinin düştüğünü görmekteyiz. Ancak bizim çalışmamıza eş değer bir çalışma olmamakla birlikte anti-TNF başlanan hastalarda total tiyol seviyelerinin arttığını görmekteyiz. Bu bilgiler ışığında çalışmamız bize anti-TNF gibi potent ilaçların axSPA'lı hastalarda oksidatif stresi azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda anti-TNF'ler ile tedavi öncesi ve 3. Ay sonrası tiyol-disülfit değişkenlerinin karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Oksidatif stresin azalması için uzun süreli tedavi ile iyilik halinin sağlanması gerekli olabilir.

Oksidatif stres durumunda oluşan disülfit köprüleri stres ortadan kalktığı zaman tekrar tiyol gruplarına indirgenir. Böylece dinamik tiyol-disülfit dengesi sağlanmış olur (104). Oksidatif stresin bir göstergesi olan disülfit düzeyi yükselirken tiyol düzeyi düşer. Çalışmamızda anti-TNF tedavi öncesi bazal değerler ile tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay disülfit karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Doğru ve ark.'larının yaptığı çalışmada AS hastalarında disülfit kontrol grubuna göre düşük saptandı (108). Baykara ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise disülfit değerleri AS hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (109). Literatürde anti-TNF tedavi öncesi ve sonrasının karşılaştırıldığı eş değer bir çalışma yoktu.

AxSpa'lı hastaların hastalık aktivitesini, şiddetini ve tedaviye cevabını değerlendirmek için kullanılan CRP, ESH, BASDAİ, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH ile oksidatif stres arasındaki yakın ilişkide olduğu tezinden hareketle tiyol-disülfit değişkenleri ile hastalık aktivite skorları karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi bazal değerler ile tiyol-disülfit değişkenleri arasında korelasyon saptanmadı ancak anti-TNF ile tedavi sonrası 6. Ay ile olan karşılaştırmada BASDAİ, ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH düzeyleri ile Nativ Tiyol ve Total Tiyol düzeyleri arasında pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki gözlendi. Doğru ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada AS hastalarında plazma tiyol seviyeleri ile BASDAİ skorları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (108). https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.1001Yine ülkemizde SpA grubu ile yapılan bir başka çalışmada CRP ve ESH ile nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (125). .Baykara ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise AS hastalarında BASDAİ ile Nativ Tiyol ve Nativ Tiyol / Total Tiyol değerleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (109). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın bazal değerleri ile olan karşılaştırmasından farklı sonuçlandı. Ancak anti-TNF'ler ile tedavi sonrası 6. Ay da yapılan karşılaştırmaya eş değer bir çalışma bulunamadı. Bu durum oksidatif stresi yüksek olan aktif axSpa' lı hastalarda oksidan-antioksidan dengesinin bozulması ve azalan antioksidan yanıttan kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; bu çalışma aktif axSpa'lı hastalarda biyolojik ajanla tedavi sonrasında oksidatif stresin azalabileceğini gösterdi. Ayrıca biyolojik ajan tedavisi sonrasında tiyol-disülfit değişkenlerinin incelendiği tek çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışmamızın az sayıda hasta grubu ile yapılmış olması

çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda, axSpa grubu hastalarda biyolojik ajan ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin daha açık şekilde ortaya konulması amacıyla daha fazla sayıda olguyu içeren ve daha uzun süre takip edilen prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.KAYNAKLAR

1) Braun J and Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-1390.

2) Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(9):1415-22.

3) Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1–40.

4) Wang MY, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, deAndrade M, Li DH. Lipid peroxidation-induced putative alondialdehyde–DNA adducts in human breast tissues. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5:705–710.

5) Köse K, Yazici C, Cambay N, Aşcioğlu O, Doğan P. Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease. Tohoku J Exp Med. 2002 May;197(1):9-16.

6) Karakoc M, Altindag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondilitis. Rheumatol Int. 2007 Oct;27(12):1131-4. doi: 10.1007/s00296-007-0352-3. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17443328.

7) Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/ disulphide homeostasis. Am J Emerg Med 2015;33:1567–71.

8) Biswas S, Chida AS, Rahman I. Protein-tiyollerin Redoks modifikasyonları: Hücre sinyallemesinde ortaya çıkan roller. *Biochem Pharmacol.* 2006; 71 (5): 551–64.

9) S. van der Linden, H. Valkenburg, and A Cats, “Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.,” Arthritis Rheum., vol. 27, no. 4, pp. 361–368, 1984. [3]

10) M. Dougados, S. Vanderlınden, R. Juhlın, B. Huıtfeldt, B. Amor, A. Calın, A. Cats, B. Dıjkmans, I. Olıvıerı, G. Pasero, E. Veys, and H. Zeıdler, "The european1spondylarthropathy-study-group prelımınary crıterıa for the classıfıcatıon of spondylarthropathy," Arthrıtıs Rheum., vol. 34, no. 10, pp. 1218–1227, 1991.

11) B. Amor, M. Dougados, and M. Mijiyawa, "[Criteria of the classification of spondylarthropathies].," Rev. Rhum. Mal. Osteoartic., vol. 57, no. 2, pp. 85–9, 1990.

12) M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Listing, N. Akkoc, J. Brandt, J. Braun, C. T. Chou, E. Collantes-Estevez, M. Dougados, F. Huang, J. Gu, M. a Khan, Y. Kirazli, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. J. Sørensen, S. Ozgocmen, E. Roussou, R. Valle-Oñate, U. Weber, J. Wei, and J. Sieper, "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.," Ann. Rheum. Dis., vol. 68, no. 6, pp. 777–783, 2009

13) Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. Am J Med Sci 2013; 345:431.

14) Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53:650.

15) Akkoc N, Khan MA. Is Axial Spondyloarthritis More Common Than Rheumatoid Arthritis? Curr Rheumatol Rep. 2020;22(9):54.

16) Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(8):1299-306.

17) Feldtkeller, E., Khan, M.A., Van der Heijde, D., Van der Linden, S. and Braun, J, "Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis," Rheumatol Int, 23 (2). 61-66. Mar.2003

18) de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther 2016; 18:196.

19) Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, 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; 68:784.

20) Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. Clin Rheumatol 2011; 30:121

21) Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. J Rheumatol 2001; 28:560.

22) D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 473.

23) Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum 2009; 60:717.

24) Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. Arthritis Rheum 2013; 65:3096.

25) Beyazova M and Kutsal YG. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2016.

26) Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015; 74:65.

27) Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. Ann Rheum Dis 2015; 74:1373.

28) Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20:487.

29) Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. Ophthalmology 2004; 111: 802

30) Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1994; 37:23.

31) Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Ann Rheum Dis 2013; 72:414.

32) van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, et al. Classifying Back Pain and Peripheral Joint Complaints in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Longitudinal Follow-up Study. J Crohns Colitis 2016; 10:166.

33) Kim DY, Lee SJ, Ryu YJ, et al. Progressive Pulmonary Fibrocystic Changes of Both Upper Lungs in a Patient with Ankylosing Spondylitis. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2015; 78:459.

34) Quismorio Jr. FP. "Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis., " Curr Opin Pulm Med.2006; 12(5): 342-5.

35) Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 509-16.

36) Akgöl G, Kamanlı A, Ozgocmen S. Evidence for inflammation-induced bone loss in non-radiographic axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 497-50.

37) Nugent M, Berney MJ, Morris S. Clinical outcomes following spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis. Ir J Med Sci 2017; 186:677.

38) Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, et al. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. Rheumatol Int 2009; 29:1031.

39) Levy AR, Szabo SM, Rao SR, et al. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66:440.

40) Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. Arthritis Rheum 1997; 40: 1823–28.

41) Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. Nat Genet 2016; 48: 510–18.

42) DM Evans, CC Spencer, JJ Pointon, *et al.*Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility Nat Genet, 43 (2011), pp. 761-767.

43) International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through highdensity genotyping of immune-related loci. Nat Genet 2013; 45: 730–38.

44) Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. Arthritis Res Ther 2011; 13: R95. 42. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosalassociated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2016; published online May 10. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208902.

45) Noordenbos T, Blijdorp I, Chen S, et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. J Leukoc Biol 2016; 100: 453–62.

46) Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. Nat Med 2012; 18: 1069–76.

47) Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2013; 65: 1522–29.

48) Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, et al. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: The MOBILITY study. Ann Rheum Dis 2015; 74:1218.

49) Göksoy T., " Ankilozan spondilit. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve tedavisi." Yüce Dağıtım, İstanbul. 2002: 622-36.

50) Calin A., "Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis., " Ann. Rheum. Dis.1975; 34: 244-8.

51) Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. Clin Exp Rheumatol 2002, 20 (Suppl. 28): S6-S10.

52) Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med. 2002, 136: 896-907.

53) Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. The Journal of rheumatology. 1997;24(5):912-5.

54) Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1998–2001.

55) Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis Rheum 2013; 65: 543–51.

56) Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 404.

57) Baraliakos X, Maksymowych WP. Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016; 30:608.

58) Krohn M, Braum LS, Sieper J, et al. Erosions and fatty lesions of sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: evaluation of different MRI techniques and two scoring methods. J Rheumatol 2014; 41: 473–80.

59) RG Lambert, PA Bakker, D van der Heijde, *et al.*Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group Ann Rheum Dis, 75 (2016), pp. 1958-1963

60) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. Ann Rheum Dis 2009; 68:1721.

61) Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2018; 70:736.

62) Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. Klinik uygulamada spondiloartritin tanı ve tedavisinde görüntüleme kullanımına yönelik EULAR önerileri. Ann Rheum Dış 2015; 74:1327.

63) D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis 2011; 70:1433.

64) Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Cisnal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine. 2000;67(6):516-20.

65) J. H. Kellgren, "Diagnostic criteria for population studies," Bull. Rheum. Dis., vol. 3, pp. 291–292, 1962.

66) Pilar S. Spondyloarthritis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. European Medical Journal. 2016;1(3):96-102.

67) van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA. The ASAS Criteria for Axial Spondyloarthritis: Strengths, Weaknesses, and Proposals for a Way Forward. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(9):62

68) 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 InZHANGdex. J Rheumatol 1994; 21: 2286- 91

69) Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(4): 537-49

70) Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep 2015;17(7):47.

71) ASAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score http://www.asasgroup.org/research.php?id=01 (Accessed on May 11, 2013

72) Santos H, Brophy S, Calin A. Exercise in ankylosing spondylitis: how much is optimum? J Rheumatol. 1998;25(11):2156–2160.

73) Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Ann Rheum Dis 2014; 73: 101–07.

74) van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, 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; 70:905.

75) Haibel, H., et al. (2014). "Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled shortterm trial." Ann Rheum Dis 73(1): 243-246.

76) Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, 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 Rheumatol 2019; 71:1599.

77) Chen, J., et al. (2014). "Sulfasalazine for ankylosing spondylitis." Cochrane Database Syst Rev(11): Cd004800.

78) Khan MA., " Ankylosing spondylitis: clinical features. Rheumatology. 2nd edition. Ed: Klippel JH, Dieppe PA London: Mosby-wolfe. " 1988; 16:1-10

79) Braun J., et al., "First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis., " Ann Rheum Dis.2006; 65(3): 316-20

80) Keat A., et al., "BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report for a working party of the Biritish Society for Rheumatology., " Rheumatology(Oxford). 2005; 44(7): 939-47

81) Benucci M, Damiani A, Bandinelli F, Grossi V, Infantino M, Manfredi M, et al. Ankylosing Spondylitis Treatment after First Anti-TNF Drug Failure. Isr Med Assoc J. 2018;20(2):119-22.

82) 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

83) Sies H, Oxidative stress: from basic research to clinical application. The American journal of medicine. 1991; 91(3); S31-S38.

84) Halliwell B, and Gutteridge J M, Free radicals in biology and medicine. 2015: Oxford University Press, USA

85) Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med. 2001;31(11):1287-312.

86) Ozcan O, Erdal H. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. journal of clinical and experimental investigations. 2015

87) Du C, Anderson A, Lortie M, Parsons R, and Bodnar A, Oxidative damage and cellular defense mechanisms in sea urchin models of aging. Free Radical Biology and Medicine. 2013; 63; 254-263.

88) Giacco F, and Brownlee M, Oxidative stress and diabetic complications. Circulation research. 2010; 107(9); 1058-1070.

89) Jiang T, Sun Q, and Chen S, Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Progress in neurobiology. 2016; 147; 1-19.

90) Panth N, Paudel K R, and Parajuli K, Reactive oxygen species: a key hallmark of cardiovascular disease. Advances in medicine. 2016; 2016. 99

91) Veselinovic M, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, Tomic-Lucic A, Djuric D, et al., Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. Molecular and cellular biochemistry. 2014; 391(1-2); 225-232. 258. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, and LLeonart M E, Oxidative stress and cancer: an overview. Ageing research reviews. 2013; 12(1); 376-390.

92) Sinclair A, Barnett A, and Lunec J, Free radicals and antioxidant systems in health and disease. British journal of hospital medicine. 1990; 43(5); 334-344.

93) Zhang Y, Marcillat O, Giulivi C, Ernster L, and Davies K, The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. Journal of Biological Chemistry. 1990; 265(27); 16330-16336.

94) Pastor, N., et al. (2000) 'A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding', J Mol Biol, 304(1), pp. 55-68.

95) Birben, E., et al. (2012) 'Oxidative stress and antioxidant defense', World Allergy Organ J, 5(1), pp. 9-19.

96) Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. (1990) 'Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview', Methods Enzymol, 1861-85.

97) Davies, M. J. (2016) 'Protein oxidation and peroxidation', Biochem J, 473(7), pp. 805-825.

98) Dizdaroglu M, and Jaruga P, Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. Free radical research. 2012; 46(4); 382-419.

99) Amir Aslani, B. and Ghobadi, S. (2016) 'Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system', Life Sci, 146163-173.

100) Gutteridge J, Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clinical chemistry. 1995; 41(12); 1819-1828.

101) Rice-Evans C, 15 Screening of Phenolics and Flavonoids tor Antioxidant Activity. Antioxidant food supplements in human health. 1999; 239.

102) Sen, C. K. and Packer, L. . (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. Am. J. Clin. Nutr., 72(2 SUPPL.).

103) Turell, L., Radi, R. and Alvarez, B. . (2013). The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. Free Radic. Biol. Med., 65:244–253.

104) Jones, D. P. and Liang, Y. . (2009). Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic. Biol. Med., 47(10):1329–1338.

105) Erel O, and Neselioglu S, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry. 2014; 47(18); 326-332.

106) Erenler, A. K. and Yardan, T. . (2017). Clinical utility of thiol/disulfide homeostasis. Clin. Lab., 63(5–6):867–870.

107) Bodur, H., et al., Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Rheumatol Int, 2012. 32(1): p. 169-76.

108) Dogru, A., Balkarli, A., Cetin, G. Y., Neselioglu, S., Erel, O., Tunc, S. E., & Sahin, M. (2016). Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian journal of basic medical sciences*, *16*(3), 187–192.

109) Baykara, R. A., Tuzcu, A., Omma, A., Acet, G. K., Dogan, E., Aydin, A., Cure, M. C., Cure, E., Kucuk, A., & Erel, O. (2018). Evaluation of serum thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis by a novel method. *Northern clinics of Istanbul*, *6*(4), 348–354.

110) Gerdan V, Akar S, Solmaz D, Pehlivan Y, Onat AM, Kisacik B, Sayarlioglu M, Erhan C, Tezcan ME, Ozturk MA, Onen F, Akkoc N. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2012 Oct;39(10):1996-9.

111) A. Danve, A. Deodhar Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities Clin Rheumatol, 38 (2019), pp. 625-634 J Rheumatol, 39 (2012), pp. 1996-1999

112) M.R. Seo, H.L. Baek, H.H. Yoon, H.J. Ryu, H.J. Choi, H.J. Baek, *etal* .Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis Clin Rheumatol, 34 (2015), pp. 1397-1405

113) A. Deodhar, P.J. Mease, J.D. Reveille, J.R. Curtis, S. Chen, K. Malhotra, *et al.* Frequency of axial spondyloarthritis diagnosis among patients seen by US rheumatologists for evaluation of chronic back painArthritis Rheumatol, 68 (2016), pp. 1669-1676

114) Van der Linden S, Van der Heijde, Braun J. Ankylosing spondylitis. In: Arasıl T, (Ed). Kelley Romatoloji. Günes Kitapevi, Ankara; 2006: 1125-41.

115) Ou J, Xiao M, Huang Y, Tu L, Chen Z, Cao S, Wei Q, Gu J. Serum Metabolomics Signatures Associated With Ankylosing Spondylitis and TNF Inhibitor Therapy. Front Immunol. 2021 Feb 19;12:630791.

116) Ziade NR, Mallak I, Merheb G et al. Added value of anti-CD74 autoantibodies in axial spondyloarthritis in a population with low HLA-B27 prevalence. Front Immunol 2019;10:574.

117) Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Bin Xue, Bin Liu, Wang Y, Ji Y. Efficacy and safety of TNF-α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. Sci Rep. 2016 Sep 26;6:32768.

118) Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. Rheumatology (Oxford) 2002;41:1280–5.

119) Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2003;48:1667–75.

120) Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004 Jun;63(6):665-70.

121) Yazici C, Kose K, Calis M, Kuzuguden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1235–9.

122) Adamson GM, Billings RE. Tumor necrosis factor induced oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. Arch Biochem Biophys. 1992;294:223–9.

123) Kageyama Y, Takahashi M, Ichikawa T, Torikai E, Nagano A. Reduction of oxidative stress marker levels by anti-TNF-alpha antibody, infliximab, in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008;26:73–80.

124) Tunez I, Feijoo M, Huerta G, Montilla P, Munoz E, Ruiz A, et al. The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease. Curr Med Res Opin. 2007;23:1259–67.

125) Öztürk C, Erten Ş, Alişik M, Doğan I, Yanik Üstüner G, Neşelioğlu S, Erel Ö. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis as Oxidative Stress Marker in Ankylosing Spondylitis and Undifferentiated Spondyloarthropathy. Turk J Med Sci. 2021 Apr 12. doi: 10.3906/sag-2101-204.